

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. ВЕКСНЕР (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
Ю. Л. ГОРБИЧ	И. О. СТОМА
Л. Н. КЕДА	А. А. ТАРАСЕНКО
Е. Н. КРОТКОВА	А. Н. ЧУКАНОВ
Н. Н. КУДЕНЬЧУК	И. А. ШАМАЛЬ
В. П. МИХАЙЛОВСКИЙ	В. Д. ШИЛО
М. Е. НИЧИТАЙЛО (УКРАИНА)	А. Т. ЩАСТНЫЙ



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH
OF THE REPUBLIC OF BELARUS
FOUNDATION

№ 8(917)/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
Yu. L. GORBICH	I. O. STOMA
L. N. KEDA	A. A. TARASENKA
E. N. KROTKOVA	A. N. CHUKANOV
N. N. KUDENCHUK	I. A. SHAMAL
V. P. MIKHAYLOVSKIY	V. D. SHILO
M. E. NICHITAYLO (Ukraine)	A. T. SHCHASTNY

От редакции

Могут ли духовные факторы быть причиной недугов? 4

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Лукьяновский Р. В., Скоромник О. Н., Волков В. С., Мириленко Л. В., Колядич Ж. В. Эпидемиология злокачественных новообразований небных миндалин в Республике Беларусь 5

Фундаментальная наука — клинической медицине

Студеникина Т. М., Прибушеня О. В. Процессы органо- и гистогенеза желудка и кишечника в пренатальном периоде онтогенеза человека 12

Обмен опытом

Дмитриев Е. В., Кожанова И. Н. Фармакоэкономический анализ методов лечения и медицинской профилактики ингибиторной формы тяжелой гемофилии А у детей в Республике Беларусь 25

Ракашевич Д. Н., Якубцевич Р. Э., Малышко Н. Г., Красько Ю. П. Эффективность гемосорбции с магнитной обработкой крови в сравнении с медикаментозной терапией блокаторами рецепторов ИЛ-6 для подавления SARS-COV2-ассоциированного цитокинового шторма 35

Ращинский С. М., Третьяк С. И. Эффективность продольной панкреатикоjejunostомии 45

Медицинское право

Коледа В. В. Нюансы доказательственной базы по делам о ненадлежащем оказании медицинской помощи 53

Случаи из практики

Мохорт Т. В., Мохорт Е. Г., Лихорад Н. М., Жалейко Е. В. Врожденная дисфункция коры надпочечников вследствие дефицита 17-альфа-гидроксилазы и 17,20-лиазы 57

Школа молодого ученого

Гаврилов С. Г., Золотухин И. А. «Publish or perish» или как правильно оформить публикацию в научном журнале 62

Медицинская этика и деонтология

Абаев Ю. К. Духовная сущность клятвы Гиппократата 71

В свободный час

Мудрые мысли знаменитых врачей. 79

Editorial note

Can spirithual factors be the cause of ailments? 3

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Lukyanouski R. V., Skaromnik O. N., Volkau V. S., Mirylenka L. V., Kaliadzich Z. V. Epidemiological analysis of malignant tumors of palatine tonsils in the Republic of Belarus

Fundamental Science to Clinical Medicine

Studenikina T. M., Pribushenya O. V. Organo- and histogenesis of the stomach, intestine and colon during prenatal period of ontogenesis in human

Exchange of experience

Dmitriev E. V., Kozhanova I. N. Pharmaco-economic analysis of methods of treatment and medical prevention of the inhibitory form of severe hemophilia A in children in the Republic of Belarus

Rakashevich D. N., Yakubtsevich R. E., Malyshko N. G., Krasko Yu. P. Efficiency of hemosorption with magnetic blood treatment in comparison with drug therapy with IL-6 receptor blockers for suppression of SARS-COV2-associated cytokine storm

Rashchynski S. M., Tretyak S. I. Efficiency of longitudinal pancreaticojejunostomy

Medical Law

Koleda V. V. The nuances of the evidence base in cases of improper proviion of medical care

Cases From Practice

Mokhort T. V., Mokhort A. G., Likhharad N. M., Zhaleika A. V. Condental of dysfunction of the adrenal cortex of 17 alpha-hydroxylase and 17,20 lyase deficiency

The School of Young Scientist

Gavrilov S. G., Zolotukhin I. A. «Publish or perish» or how to properly publish a manuscript in scientific journal

Medical ethics and deontology

Abayev Yu. K. The spirithual essence of the Hippocratic oath

At Leisure Time

Wise ideas of famous doctors

МОГУТ ЛИ ДУХОВНЫЕ ФАКТОРЫ БЫТЬ ПРИЧИНОЙ НЕДУГОВ?

Дорогие коллеги!

Могут ли духовные факторы быть причиной недугов? Имеется ли связь между совестью, грехом и болезнями? Прежде всего, зададим вопрос — что есть совесть? Для ответа нет источника более надежного, чем Священное Писание: «Совесть — это нравственное чувство, сознание и разумение человеческой души своих собственных поступков и побуждений». Совесть есть божественное начало, данное свыше, судия, надзор. Она свидетельствует о богоподобии человека и необходимости исполнения заповедей Божьих. Совесть иррациональна, она не взвешивает, не рассчитывает, не заботится о выгоде, не ошибается, не бывает ложной. С ней нельзя вступать в сделки, совесть неподкупна. Буря страстей и шум мира сего могут заглушить карательный голос совести, но и в этом случае судящая совесть сказывается в тайном унынии, тоске, состоянии безнадёжности.

Многие заболевания среди причин имеют неправильный, по религиозной терминологии, греховный образ жизни. Грех есть следствие отступления от совести, ее попрание, ибо совесть дает возможность четко ориентироваться, что есть добро, а что зло в отношении к человеку. Греховная страсть — один из факторов риска, отрицательное действие которого сказывается на слабом звене организма. После предосудительных действий прибавляются печали и тревоги, ведущие к душевному разладу, часто лежащие в основе недуга, а содействуют его развитию инфекция, охлаждение, травма, интоксикация. Во многих случаях можно проследить вполне земные естественные механизмы, ведущие к аморальным поступкам, а через них — к соматическому, психическому или нравственному недугу. Часто пути эти завуалированы и скрыты от человеческого взгляда.

Болезнь — это сигнал бедствия, который душа посылает через тело. Не Бог карает за грехи, человек сам наказывает себя, отступая от библейских заповедей нарушая нравственные нормы поведения. Болезнь — не грех, а его следствие. Болезнь попускается для очищения души, дает возможность заглянуть внутрь себя, критически оценить свои поступки. Лечение всегда следует начинать со своей души — побороть обиду, ненависть к ближнему, примириться с врагами, обрести душевный покой. Не зря в прошлом перед осмотром больного врач спрашивал: «А причастился ли ты, братец?»

Исцеление невозможно без символов «веры», «надежды», «любви». Использование их может оказать огромное влияние, надо лишь глубоко понимать их значение и с убежденностью осуществлять в действии. Не имея веры, нет смысла лечиться. Речь идет не только о вере в святую помощь, но и вере во врача и применяемое лечение. Надежда — чувство, родственное вере, также обладает целебным действием. Надежда помогает преодолевать стоящие на пути к выздоровлению препятствия в виде уныния, скорби, сомнения и отчаяния. У верующего человека надежда подкрепляется молитвой, в которой выражается упование на Божественную помощь, но и неверующий человек должен воспользоваться надеждой для оздоровления телесной немощи и обретения душевного покоя. Не случайно в религиозной практике наблюдается так называемое чудо, когда болезнь излечивается только в результате веры в Божественную силу иконы, мощей святых, водных святых источников и других священных предметов. Надежда является крепкой опорой, она необходима человеку даже при фатальном исходе болезни, позволяя с оптимизмом прожить оставшуюся жизнь. Любовь, будучи фундаментом человеческих отношений, лежит в основе деятельности врачающего, как и ответная реакция пациента к доктору, только тогда лечение будет целительным. Болезнь надо лечить при собственном активном участии и этим помочь лечащему врачу. Любовь к окружающему миру служит источником душевного покоя и явится целебным бальзамом болящему. Так все три символа — «вера», «надежда», «любовь» оказывают великую пользу врачеванию.

Зависимость здоровья от образа жизни и нравственных качеств человека известна давно. Люди с высокой нравственностью живут дольше и легче переносят болезни. К сожалению, из понятия сущности причин болезней вытесняется их духовная обусловленность. Глубокое заблуждение считать человека лишь телесной сущностью. Медицина знает, как лечить тело, но также нужно относиться к душе и духу. Мы гордимся научными достижениями, восхищаемся лечебными технологиями, тратим на это большие деньги, но общество не становится здоровее. Для профилактики болезней необходима душевная гигиена — не допускать раздражения и злости, зависти и уныния, научиться быть в согласии с собой. Прежде это называлось смирением — жить с миром в душе. Повысить эффективность лечебных мероприятий можно лишь на основе понимания единства материального и духовного в человеке. Только так можно следовать заповеди «лечить не только болезнь, но и больного».

С уважением,
профессор



Ю. К. Абаев



¹Р. В. ЛУКЬЯНОВСКИЙ, ¹О. Н. СКОРОМНИК, ¹В. С. ВОЛКОВ, ²Л. В. МИРИЛЕНКО, ²Ж. В. КОЛЯДИЧ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НЕБНЫХ МИНДАЛИН В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

¹Брестский областной онкологический диспансер, Брест, Беларусь

²РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Цель исследования. Проанализировать основные медико-статистические показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями небных миндалин за 10-летний период (2012—2022) в Республике Беларусь для выявления проблем в оказании медицинской помощи пациентам данной категории.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили данные Белорусского канцер-регистра о впервые выявленных случаях заболевания злокачественными новообразованиями (ЗНО) небных миндалин в Республике Беларусь в 2012—2021 гг. Исследованы грубые интенсивные показатели заболеваемости и смертности для всего населения и населения трудоспособного возраста. Выполнен сравнительный анализ эпидемиологических показателей в Республике Беларусь и по регионам в динамике.

Результаты. С 2012 по 2021 г. в Республике Беларусь наблюдался рост заболеваемости раком небных миндалин (РНМ) — с 1,6 до 2,5 на 100 000 населения (грубые интенсивные показатели), среди мужского населения — с 2,9 до 4,5 на 100 000. Среди трудоспособного населения заболеваемость РНМ в 2021 г. была выше, чем среди всего населения — 2,8 против 2,5 на 100 000 (увеличение в 1,9 раза), что также выше, чем для всего населения. Смертность от ЗНО небных миндалин в республике с 2012 по 2021 г. увеличилась в 1,6 раза — с 0,9 до 1,4 на 100 000 населения, среди трудоспособного населения — с 0,9 до 1,3 на 100 000. За 10-летний период наблюдения доля случаев ранней и своевременной диагностики (I—II стадия) составила 22,2 % как в 2012 г., так и 2021 г. Показатель одногодичной летальности от РНМ на протяжении 10 лет не изменился и составил 33 %.

Заключение. Эпидемиологический анализ злокачественных новообразований небных миндалин в Республике Беларусь в 2012—2021 гг. выявил проблемы в диагностике и лечении пациентов, в частности — увеличение заболеваемости и смертности, крайне низкий процент показателя раннего выявления заболевания (24,1 %). Высокая одногодичная летальность пациентов с РНМ II—III стадий свидетельствует о необходимости совершенствовать методы лечения указанной категории пациентов.

Ключевые слова: злокачественные новообразования небных миндалин, эпидемиология, заболеваемость, смертность, одногодичная летальность

Objective. To analyze the main medical and statistical indicators of the incidence of malignant neoplasms of the palatine tonsils over a 10-year period in the Republic of Belarus in order to identify problems in providing medical care to patients in this category.

Materials and methods. The material for the study was the data of the Belarusian Cancer Registry on newly diagnosed cases of malignant neoplasms (MN) of the palatine tonsils in the Republic of Belarus for 2012—2021. Rough intensive rates of morbidity and mortality were studied for the entire population and the population of working age. Was made a comparison of epidemiological indicators in dynamics in the Republic of Belarus and in local regions.

Results. Over a 10-year period from 2012 to 2021 In the Republic of Belarus, there was an increase in the incidence of cancer of the palatine tonsils from 1,6 to 2,5 per 100 thousand of the population, among the male population from 2,9 to 4,5 per 100 thousand. Among the working-age population, the incidence The cancer of the palatine tonsils in 2021 was higher than among the entire population — 2,8 versus 2,5 per 100 thousand, the increase over 10 years was 1,9 times, which is also higher than for the entire population. Mortality from cancer of the palatine tonsils in the Republic of Belarus for the period from 2012 to 2021 increased in 1,6 times — from 0,9 to 1,4 per 100 thousand of the population, among the working population — from 0,9 to 1,3 per 100 thousand. Over the ten-year follow-up period, the proportion of cases of early stage diagnosis (stages I—II) did not change and amounted to 22,2 % both in 2012 and 2021. The one-year mortality rate from cancer of the palatine tonsils did not change over 10 years and amounted to 33 %.

Conclusion. Epidemiological analysis of malignant neoplasms of the palatine tonsils in the Republic of Belarus for 2012—2021 revealed problems in the diagnosis and treatment of patients, in particular, an increase in morbidity and mortality, an extremely low percentage of early detection of the disease (24,1 %). The high one-year lethality of patients with stage II—III cancer of the palatine tonsils indicates the need to improve the treatment methods for this category of patients.

Key words: malignant neoplasms of the palatine tonsils, epidemiology, morbidity, mortality, one-year mortality.

HEALTHCARE. 2023; 8: 5—11.

EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF MALIGNANT TUMORS OF PALATINE TONSILS IN THE REPUBLIC OF BELARUS

R. V. Lukyanouski, O. N. Skaromnik, V. S. Volkau, L. V. Mirylenka, Z. V. Kaliadzich

Рак небных миндалин, согласно классификации МКБ-10, относится к группе злокачественных новообразований ротоглотки [1—3]. Всемирная онкологическая база данных GLOBOCAN в статистических отчетах не выделяет отдельно рак небных миндалин (РНМ) и приводит статистику для объединенной группы — ротоглотки (C09-C10).

Рак ротоглотки находится на 24-м месте по частоте встречаемости в мире. По данным Международного агентства изучения рака (МАИР), в 2020 г. выявлено 98 412 новых случаев рака ротоглотки (оба пола, все возрасты), 79 045 (80,3 %) случаев у мужчин и 19 367 (19,7 %) у женщин [4—8].

Республика Беларусь относится к странам с высокой заболеваемостью ЗНО ротоглотки ($\geq 3,4$ на 100 000 населения). По данным МАИР, расчетный стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости раком ротоглотки в 2020 г. в Республике Беларусь составил 3,7 на 100 000 населения. В группу стран с высокой заболеваемостью входят большинство стран Европы, Россия, страны Азии, Австралия. Наибольшая заболеваемость отмечена в Дании (5,0 на 100 000 населения), Румынии (4,3), Словении (3,8), Словакии (3,5), Молдове (3,2), Венгрии (3,1), Кубе (3,0). К странам с низкой заболеваемостью ($< 0,25$ на 100 000) относятся Конго (0,02 на 100 000 населения), Катар (0,04), Саудовская Аравия (0,07), Ирак (0,09), Армения (0,11), Иордания (0,11) [4—8].

По данным МАИР, в 2020 г. умерло от рака ротоглотки 48 143 человека, из них 39 590 (82,2 %) мужчины и 8 553 (17,8 %) женщины. В Республике Беларусь отмечается высокая смертность от ЗНО ротоглотки ($\geq 0,75$ на 100 000 населения) и составляет, по данным МАИР, 1,8 на 100 000 населения (2020 г.). К странам с высокой смертностью от ЗНО ротоглотки относятся также большинство стран Европы, Россия, некоторые страны Азии, Бразилия. Самая высокая смертность в 2020 г. отмечена в Словакии (2,5 на 100 000 населения), Молдове (2,3), Румынии (2,3), Венгрии (1,6), Словении (1,6), самая низкая — в Судане (0,05), Иордании (0,06), Саудовской Аравии (0,06), Кипре (0,06), Израиле (0,07), Ираке (0,07), Ливане (0,07) [4—8].

За анализируемый период произошли изменения в структуре заболеваемости опухолями ротоглотки — в Республике Беларусь доля рака небных миндалин увеличилась с 42,7 в 2012 г.

до 51,1 % в 2021 г. Учитывая практически отсутствие эпидемиологических исследований отдельно по раку небных миндалин, исключительно актуальным представляется проведение анализа тенденций и динамики заболеваемости и смертности по указанной патологии в Республике Беларусь в целом и по отдельным регионам для выявления проблем в оказании медицинской помощи пациентам с РНМ.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные Белорусского канцер-регистра о впервые выявленных случаях заболевания ЗНО небных миндалин в 2012—2021 гг. в Республике Беларусь в целом и по регионам. Исследованы грубые интенсивные показатели заболеваемости и смертности для всего населения и населения трудоспособного возраста, для мужчин и женщин, городского и сельского населения. Оценена структура заболеваемости ЗНО небных миндалин по стадиям. Определены показатели одногодичной летальности для всей когорты пациентов с впервые выявленным РНМ, а также для различных стадий. Проведен сравнительный анализ эпидемиологических показателей в динамике за 2012—2021 гг. в Республике Беларусь и по регионам [1, 4, 5, 7, 8].

Результаты и обсуждение

В Республике Беларусь с 2012 по 2021 г. отмечалось увеличение заболеваемости ЗНО небных миндалин в 1,6 раза — с 1,6 на 100 000 населения в 2012 г. до 2,5 в 2021 г. (грубые интенсивные показатели). Заболеваемость мужского населения увеличилась в 1,6 раза — с 2,9 до 4,5 на 100 000 населения, женского населения — в 2,3 раза — с 0,4 в 2012 г. до 0,9 в 2021 г. (табл. 1).

Как следует из данных табл. 1, наибольший рост заболеваемости за 10 лет отмечен в Могилевской области — в 3,1 раза (с 0,5 до 1,6 на 100 000 населения), при этом в Могилевской области наряду с Витебской и Гомельской, в 2021 г. наблюдался наименьший уровень заболеваемости. Снижение уровня заболеваемости на 10 % отмечено в Витебской и Минской областях. В Брестской области заболеваемость РНМ в 2021 г. была ниже, чем в Гродненской области (3,4 против 4,7 на 100 000 населения).

Заболеваемость сельского населения в 2021 г. в Республике Беларусь была выше

Таблица 1

Показатели заболеваемости (на 100 000 населения) ЗНО небных миндалин в различных областях Беларуси в 2012 и 2021 г.

Область	2012 г.			2021 г.		
	мужчины	женщины	оба пола	мужчины	женщины	оба пола
Брестская	3,4	0,7	2,0	6,2	1,0	3,4
Витебская	1,8	0,3	1,0	1,8	0,2	0,9
Гомельская	2,4	0,3	1,3	3,2	0,3	1,6
Гродненская	4,5	0,7	2,5	9,2	0,9	4,7
Минская	4,5	0,8	2,5	4,1	0,6	2,2
Могилевская	0,6	0,4	0,5	3,0	0,4	1,6
г. Минск	2,8	0,1	1,3	4,6	1,9	3,1
Республика Беларусь	2,9	0,4	1,6	4,5	0,9	2,5

городского в 2 раза (2,2 и 1,1 на 100 000 населения соответственно).

Среди трудоспособного населения республики заболеваемость раком небных миндалин выше, чем среди всего населения — 2,8 против 2,5 на 100 000 в 2021 г. (табл. 2).

Прирост заболеваемости за 10 исследуемых лет составил 1,9 раза, что также выше, чем для всего населения республики. Заболеваемость среди трудоспособных женщин увеличилась в 3 раза — с 0,3 до 0,9 на 100 000 трудоспособного женского населения. При этом она осталась в 5,1 раза меньше, чем среди трудоспособных мужчин, заболеваемость которых за 10 лет увеличилась в 1,8 раза.

В регионах Беларуси за 2012—2021 гг. среди трудоспособного населения отмечался рост заболеваемости раком небных миндалин практически по всем областям, кроме Витебской.

Самая высокая заболеваемость раком небной миндалины среди трудоспособного населения наблюдалась в Гродненской области, где грубый интенсивный показатель заболеваемости увеличился в 1,9 раза — с 3,0 на 100 000 населения в 2012 г. до 5,6 в 2021 г.

В табл. 3 представлены показатели смертности от ЗНО небных миндалин по областям республики.

За исследуемый период по всем областям Республики Беларусь, кроме Витебской,

Таблица 2

Показатели заболеваемости (на 100 000 трудоспособного населения) ЗНО небных миндалин в различных областях Беларуси в 2012 и 2021 г.

Область	2012 г.			2021 г.		
	мужчины	женщины	оба пола	мужчины	женщины	оба пола
Брестская	3,3	0,5	2,0	6,7	1,1	4,0
Витебская	1,9	0,0	1,0	1,5	0,3	0,9
Гомельская	2,0	0,2	1,2	2,9	0,3	1,6
Гродненская	5,2	0,7	3,0	9,9	0,7	5,6
Минская	3,4	0,8	2,1	4,4	0,7	2,7
Могилевская	0,6	0,0	0,3	2,3	0,4	1,4
г. Минск	1,8	0,2	1,0	4,5	1,8	3,2
Республика Беларусь	2,5	0,3	1,5	4,6	0,9	2,8

Таблица 3

Показатели смертности (на 100 000 населения) от ЗНО небных миндалин в различных областях Беларуси в 2012 и 2021 г.

Область	2012 г.			2021 г.		
	мужчины	женщины	оба пола	мужчины	женщины	оба пола
Брестская	2,8	0,4	1,5	3,7	0,3	1,9
Витебская	0,7	0,2	0,4	1,0	0,0	0,4
Гомельская	1,5	0,0	0,7	1,3	0,0	0,6
Гродненская	3,3	0,4	1,7	7,7	0,4	3,8
Минская	2,4	0,1	1,2	2,2	0,1	1,1
Могилевская	0,4	0,0	0,2	2,1	0,0	1,0
г. Минск	1,7	0,0	0,8	2,2	0,4	1,2
Республика Беларусь	1,9	0,1	0,9	2,7	0,2	1,4

Гродненской и Минской областей, произошло увеличение показателя смертности от ЗНО небных миндалин.

В 2021 г. самая высокая смертность от РНМ отмечалась в Гродненской области — 3,8 на 100 000 населения (увеличение показателя за 10 лет — в 2,2 раза). В Брестской области показатель смертности от рака небных миндалин увеличился в 1,3 раза — с 1,5 на 100 000 населения в 2012 г. до 1,9 в 2021 г.

За 10-летний период в Республике Беларусь произошло увеличение показателя смертности трудоспособного населения от ЗНО небных миндалин в 1,4 раза — с 0,9 на 100 000 трудоспособного населения в 2012 г. до 1,3 на 100 000 в 2021 г. (табл. 4).

Увеличение смертности выявлено как среди мужского трудоспособного населения, так и среди женского.

Рост смертности от рака небных миндалин отмечен во всех областях республики, кроме Брестской области, где показатель незначительно снизился (с 1,8 до 1,7 на 100 000 трудоспособного населения), и Витебской области, где показатель смертности остался на прежнем, самом низком из всех областей, уровне (0,3 на 100 000).

В 2021 г. самая высокая смертность трудоспособного населения от рака миндалин отмечалась в Гродненской области — 3,8 на 100 000 населения (увеличение показателя за 10 лет — в 2,4 раза).

Эффективность лечения РНМ, включая отдаленные результаты лечения, как и ЗНО всех других локализаций, определяется своевременностью их диагностики. Выявление заболевания на поздних стадиях и наличие распространенного опухолевого процесса ограничивает возможности радикального лечения, снижает

реабилитационный потенциал в связи неизбежным развитием значительных функциональных нарушений после проведенного лечения.

Поскольку ЗНО небных миндалин — малоисследованное заболевание, даже не выделяемое в мировых статистических отчетах из общей группы ЗНО рта и ротоглотки, то отсутствует статистика по структуре вновь выявленных случаев заболеваемости РНМ по стадиям в странах мира и возможность сравнения с аналогичными данными в нашей стране. Однако статистика заболеваемости по стадиям в Беларуси показывает абсолютно неудовлетворительное состояние диагностики. За исследуемый 10-летний период только 6,1 % случаев заболевания были выявлены в I стадии, 18 % — во II стадии, подавляющее же большинство случаев (73,0 %) было диагностировано в поздних (III—IV) стадиях: 35,7 % — в III стадии и 37,3 % — в IV.

На рис. 1 представлены данные о распределении вновь выявленных случаев заболевания ЗНО небных миндалин по стадиям опухолевого процесса по областям.

Наиболее высокий процент выявления ЗНО небных миндалин в III—IV стадии отмечен в г. Минске (87,6 %), Гродненской (85,8 %) и Минской (73,8 %) областях при среднем по республике 73 %. Лучшие показатели по раннему выявлению (I—II стадия) злокачественных новообразований небных миндалин наблюдаются в Витебской (45 %) и Гомельской (35 %) областях (в целом по республике — 24,8 %).

В Брестской области за 10-летний период наблюдения доля случаев ранней и своевременной диагностики (I—II стадия) не изменилась и составила 22,2 % как в 2012, так и в 2021 гг., что указывает на необходимость принятия неотложных мер по организации своевременного выявления опухолей небных миндалин (рис. 2).

Таблица 4

Показатели смертности трудоспособного населения (на 100 000 населения) от ЗНО небных миндалин в различных областях Беларуси в 2012 и 2021 г.

Область	2012 г.			2021 г.		
	мужчины	женщины	оба пола	мужчины	женщины	оба пола
Брестская	3,1	0,5	1,8	3,3	0,0	1,7
Витебская	0,5	0,0	0,3	0,6	0,0	0,3
Гомельская	0,9	0,0	0,5	1,5	0,0	0,8
Гродненская	2,8	0,3	1,6	6,6	0,7	3,8
Минская	2,3	0,0	1,2	2,4	0,2	1,4
Могилевская	0,6	0,0	0,3	1,6	0,0	0,9
г. Минск	1,5	0,0	0,7	1,6	0,5	1,1
Республика Беларусь	1,7	0,1	0,9	2,4	0,2	1,3

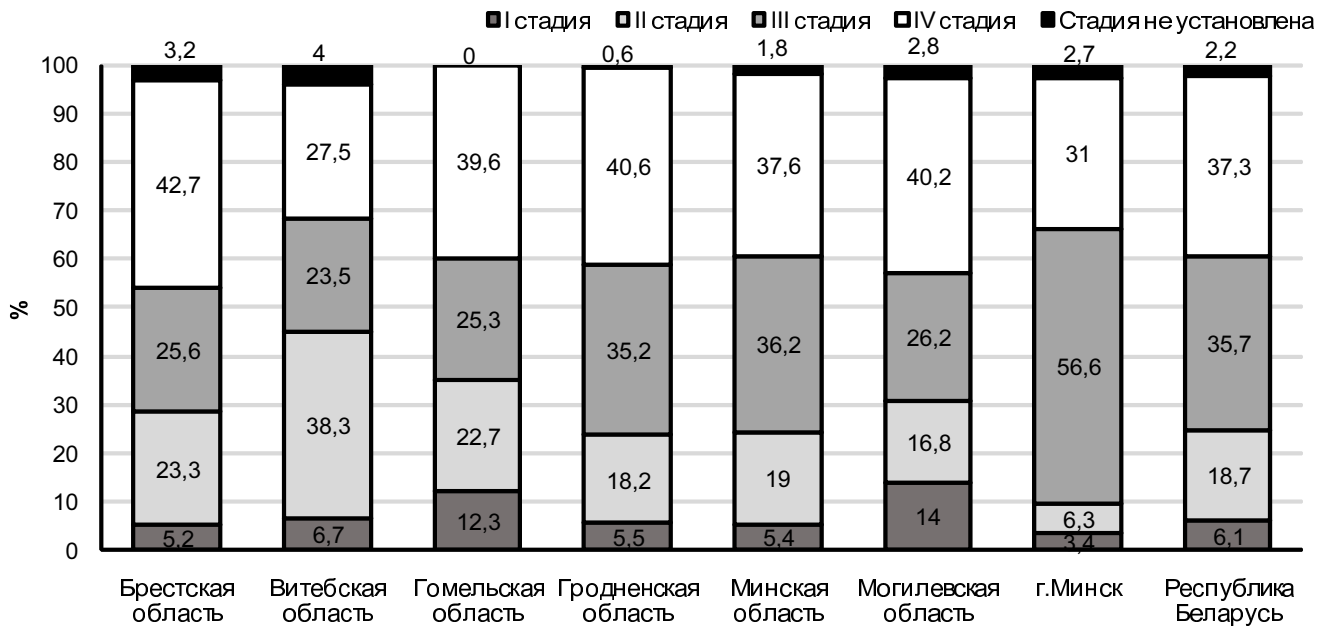


Рис. 1. Распределение вновь выявленных случаев ЗНО небных миндалин по областям Республики Беларусь (2012—2021 гг.)

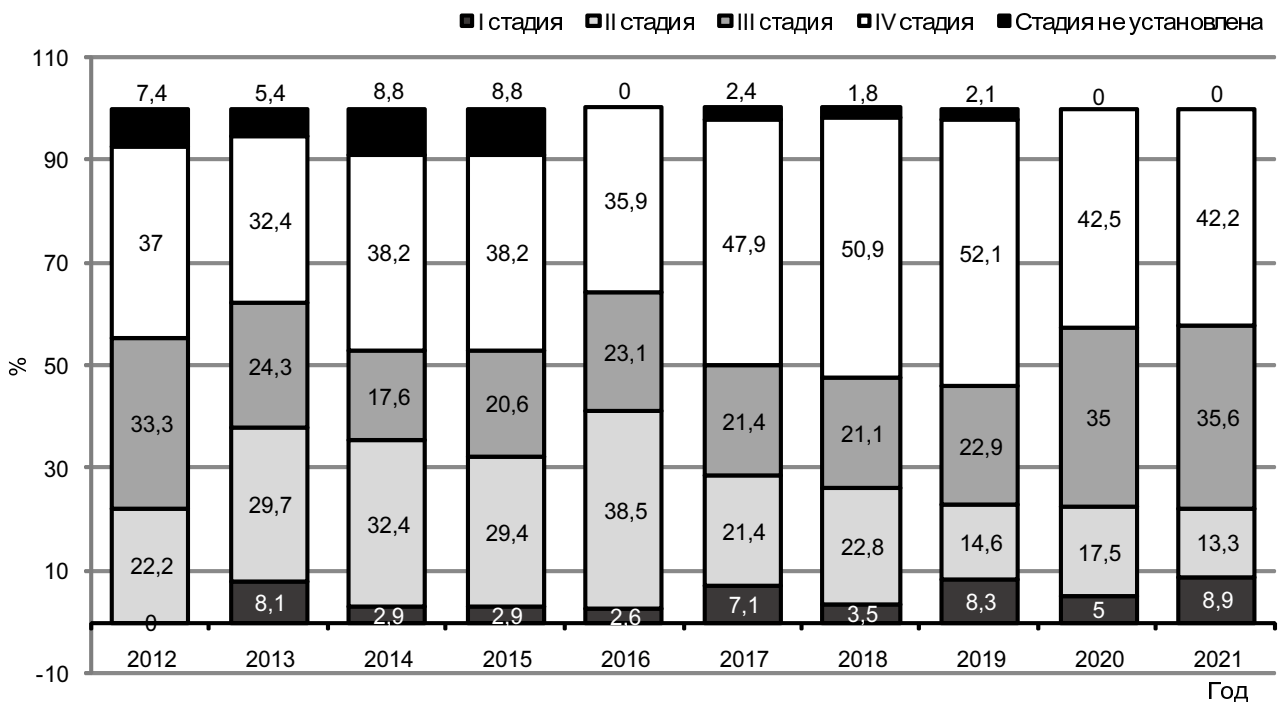


Рис. 2. Динамика распределения по стадиям вновь выявленных случаев злокачественных новообразований небных миндалин в Брестской области (2012—2021 гг.)

Исходя из структуры вновь выявленных случаев заболеваемости ЗНО небных миндалин в зависимости от стадии, следует ожидать высокого уровня одногодичной летальности. Статистические данные за анализируемый период подтверждают этот тезис, причем показатель одногодичной летальности с 2012 по 2021 г. практически не изменился и составил 33,1 и 33,0 % соответственно.

На рис. 3 представлены данные об одногодичной летальности за 2012 и 2021 г. по регионам.

В 2021 г. наиболее высокий уровень одногодичной летальности отмечен в Гродненской (45,7 %) и Брестской (42,1 %) областях. Отмечен рост одногодичной летальности в Гродненской (с 34,8 % в 2012 г. до 45,7 % в 2021 г.), Брестской (с 41,7 % до 42,1 %) и Гомельской

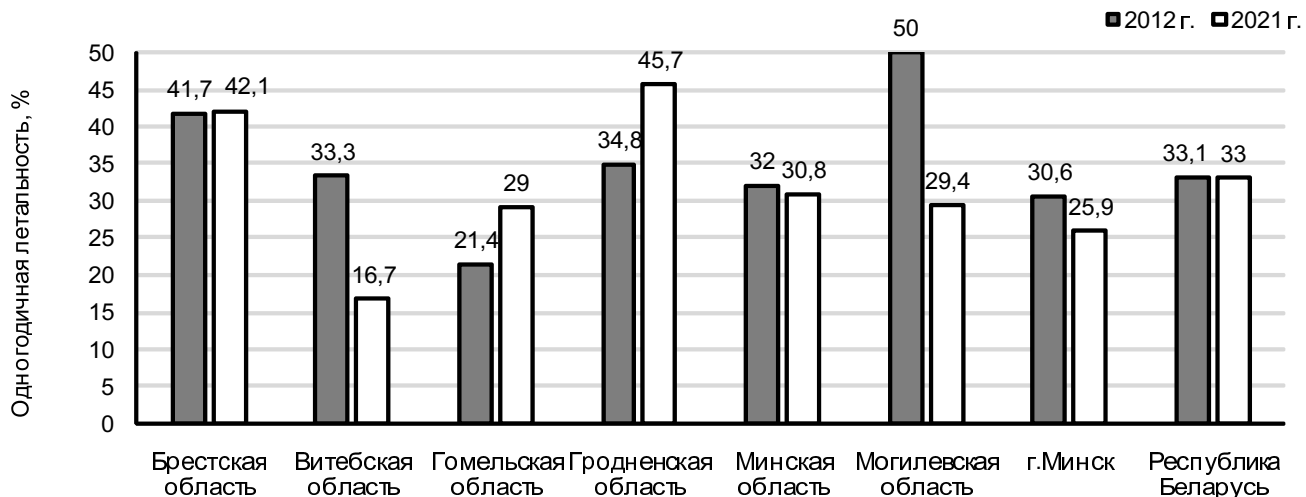


Рис. 3. Показатель одногодичной летальности от злокачественных новообразований небных миндалин в различных областях Беларуси (2012 и 2021 г.)

(с 21,4 % до 29 %) областях. Анализ одногодичной летальности по стадиям за 10 лет показал, что в течение исследуемого периода показатель одногодичной летальности пациентов с ЗНО небных миндалин IV стадии увеличился в 1,5 раза (2012 г. — 45,5 % и 2021 г. — 68,8 %). В III стадии заболевания отмечалось снижение в 1,6 раза одногодичной летальности с 33,3 % в 2012 г. до 21,4 % в 2021 г. Также отмечено снижение данного показателя для пациентов с ЗНО небных миндалин II стадии в 1,4 раза (40 % в 2012 г. и 28,6 % в 2021 г.). Пациенты со ЗНО небных миндалин, выявленные в I стадии за-

болевания в течение одного года на протяжении анализируемого периода, не умирали.

Отношение грубых интенсивных показателей смертности от рака небных миндалин к заболеваемости по данной локализации для населения Брестской области на протяжении исследуемых 10 лет варьировало: 75 % в 2012 г., 37 % в 2013 г. (рис. 4).

На протяжении последних 3 лет этот показатель оставался выше 50 %, что свидетельствует о наличии проблем в диагностике и лечении пациентов, страдающих раком небных миндалин.

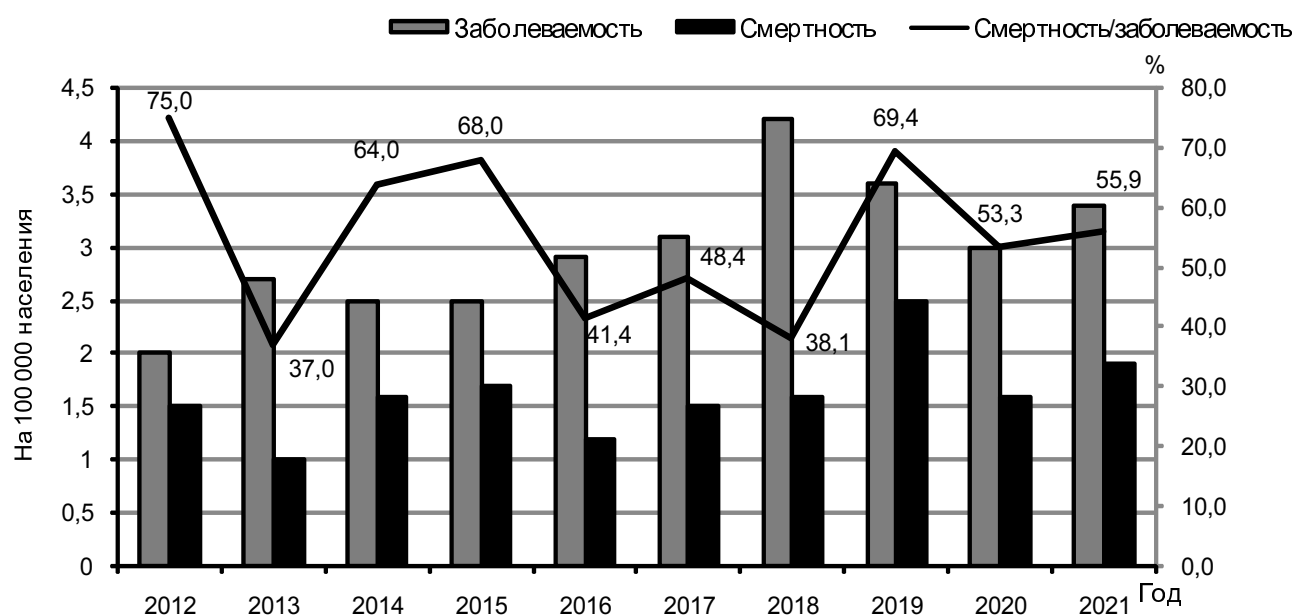


Рис. 4. Динамика заболеваемости, смертности и отношение их уровней (%) в Брестской области (2012—2021 гг.)

В ы в о д ы

1. В Республике Беларусь с 2012 по 2021 г. отмечалось увеличение заболеваемости ЗНО небных миндалин в 1,6 раза, среди трудоспособного населения, заболеваемость которого выше, чем всего населения, заболеваемость увеличилась в 1,9 раза. Смертность от ЗНО небных миндалин за исследуемый период увеличилась в 1,6 раза, среди трудоспособного населения — в 1,4 раза.

2. За 10-летний период наблюдения доля случаев ранней и своевременной диагностики (I—II стадия) не изменилась и составила 22,2 % как в 2012 г., так и 2021 г. Показатель одногодичной летальности за исследуемый период не изменился и составил 33,1 и 33,0 % соответственно, для пациентов с ЗНО небных миндалин IV стадии — 68,8 %, III стадии — 21,4 %, II стадии — 28,6 %, у пациентов с I стадией заболевания одногодичная летальность отсутствовала.

3. Эпидемиологический анализ ЗНО небных миндалин в Республике Беларусь за 2012—2021 гг. выявил проблемы в диагностике и лечении пациентов, в частности, — крайне низкий процент показателя раннего выявления заболевания (24,1 %). РНМ в IV стадии выявляется у трети (37,3 %) пациентов, из которых 68,8 % умерли от заболевания в течение года. Высокая одногодичная летальность пациентов с РНМ II—III стадий свидетельствует о необходимости совершенствовать методы лечения указанной категории пациентов.

Контактная информация:

Лукьяновский Руслан Владимирович — главный врач. Брестский областной онкологический диспансер. Ул. Медицинская, 6, 224001, г. Брест. Сл. тел. +375 162 53-13-87.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Р. В. Л., Ж. В. К. Сбор информации и обработка материала: Р. В. Л., О. Н. С., В. С. В. Статистическая обработка материала: Р. В. Л., О. Н. С., Л. В. М. Написание статьи: Р. В. Л., О. Н. С., В. С. В., Л. В. М., Ж. В. К. Редактирование текста: Р. В. Л., Ж. В. К.

Конфликты интересов отсутствуют.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф. и др. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010—2019 гг. Под ред. С. Л. Полякова. Минск: Национальная библиотека Беларуси; 2021. 298 с.

2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый

пересмотр (МКБ-10) Краткий вариант. Минск: ООО «Асар»; 2001. 400 с.

3. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: клинический протокол. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Минск: Профессиональные издания; 2019. 616 с.

4. Deng Y., Wang M., Zhou L. et al. Global burden of larynx cancer, 1990—2017: estimates from the global burden of disease 2017 study. *Aging (Albany NY)*. 2020;12 (3): 2545—83. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.102762>.

5. Океанов А. Е., Моисеев А. А., Евмененко А. А. и др. 25 лет против рака. Успехи и проблемы противораковой борьбы в Беларуси за 1990—2014 гг. Под ред. О. Г. Суконко. РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. Минск: ГУ-РНМБ; 2016. 415 с.

6. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина; 2000. 487 с.

7. Руководство по ранней диагностике рака [Электронный ресурс]. Всемирная организация здравоохранения. Дата обращения 6 сентября. 2022 Режим доступа: <https://journal.gsmu.by/jour/about/submissions#authorGuidelines>.

8. Cancer today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020 [Electronic resource]. World Health Organization. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed: 6 September 2022.

REFERENCES

1. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F. et al. Cancer in Belarus: numbers and facts. Analysis of data from the Belarusian Cancer Registry for 2010—2019. Ed. S. L. Polyakov. Minsk: National Library of Belarus; 2021. 298 p. [(in Russian)]

2. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth revision (ICD-10) Brief version. Minsk: LLC «Asar»; 2001. 400 p. [(in Russian)]

3. Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms: clinical protocol. Ministry of Health of the Republic of Belarus. Minsk: Professional editions, 2019. 616 p. [(in Russian)]

4. Deng Y., Wang M., Zhou L. et al. Global burden of larynx cancer, 1990—2017: estimates from the global burden of disease 2017 study. *Aging (Albany NY)*. 2020;12 (3): 2545—83. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.102762>.

5. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Evmenenko A. A. et al. 25 years against cancer. Successes and problems of anti-cancer fight in Belarus for 1990—2014. Ed. O. G. Sukonko. RSPC OMR im. N. N. Alexandrova. Minsk: GU RNMB, 2016. 415 p. [(in Russian)]

6. Paches A. I. Tumors of the head and neck. M.: Medicine; 2000. 487 p. [(in Russian)]

7. Guidelines for the early diagnosis of cancer [Electronic resource]. World Health Organization. Available at: <https://journal.gsmu.by/jour/about/submissions#authorGuidelines>. Accessed 6 September 2022. [(in Russian)]

8. Cancer today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020 [Electronic resource]. World Health Organization. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed: 6 September 2022.

Поступила 30.03.2023.

Принята к печати 26.05.2023.



Т. М. СТУДЕНИКИНА, О. В. ПРИБУШЕНЯ

ПРОЦЕССЫ ОРГАНО- И ГИСТОГЕНЕЗА ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
ГУ РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Статья посвящена органо- и гистогенезу желудка и кишечника в эмбриональном периоде развития. Охарактеризованы источники формирования, механизмы и последовательные стадии образования органов среднего отдела пищеварительного тракта. Изучение особенностей эмбрионального гисто- и органогенеза желудка и кишечника позволяет определить морфологическую основу формирования пороков развития и заболеваний этих органов.

Ключевые слова: эмбриогенез желудка, эмбриогенез кишечника, кишечная петля, гистогенез энтодермального эпителия

The review is dedicated to the histogenesis and organogenesis of stomach and intestine. The origins of development, the mechanisms and stages of the organs of the middle part of the gastrointestinal tract are characterized. The learning of histogenesis and organogenesis of stomach and intestine helps to understand the mechanisms of the congenital malformation and to detect morphological base of diseases of this organ.

Key words: stomach embryogenesis, intestine embryogenesis, intestine loop, histogenesis of the endodermal epithelium.

HEALTHCARE. 2023; 8: 12—24.

ORGANO- AND HISTOGENESIS OF THE STOMACH, INTESTINE AND COLON DURING PRENATAL PERIOD OF ONTOGENESIS IN HUMAN

T. M. Studenikina, O. V. Pribushenya

Закладка пищеварительной системы начинается на 3-й неделе эмбриогенеза. В это время развивающийся организм представляет собой зародышевый диск, состоящий из трех зародышевых листков (экто-, мезо- и энтодермы), хорды и замыкающейся нервной трубки (рис. 1). Над зародышевым диском располагается «купол» амниотической оболочки (рис. 1, 7), под диском — желточный мешок (рис. 1, 8). Формирование кишечной трубки начинается на 17—18-й день с образования по краю зародышевого диска туловищной складки (рис. 1, стрелки). Складка углубляется, эмбрион приподнимается над желточным мешком, боковые края диска подворачиваются книзу так, что энтодерма зародыша, служившая крышей желточного мешка, втягивается в тело зародыша, и формируется зачаток кишки (рис. 1, 14). В краниальном и каудальном концах зародыша навстречу передней и задней частям кишечной трубки формируются впячивания эктодермы, образующие ротовую и анальную бухты соответственно. Бухты отделены от кишки орофарингеальной и клоакальной мембранами (рис. 1,

11, 12). Орофарингеальная мембрана резорбируется к концу 4-й недели (26—28-й день), клоакальная — на 3-м месяце эмбриогенеза (рис. 9), после чего пищеварительная трубка становится открытой с обоих концов [1—4].

Кишечная трубка делится на три части: переднюю, среднюю и заднюю (рис. 2). Передняя кишка начинается от орофарингеальной мембраны и заканчивается на уровне закладки печени. Средняя начинается каудальнее закладки печени и заканчивается у места соединения правых двух третей и левой трети поперечной ободочной кишки. От этого участка до клоакальной мембраны располагается задняя кишка [3, 5—7]. Вместе с тем, разделение пищеварительного тракта у взрослого человека не соответствует эмбриональному, поскольку первое основано на особенностях строения дефинитивного пищеварительного тракта (главным образом, вида выстилающего эпителия): передний отдел включает полость рта, глотку и пищевод, средний объединяет желудок, тонкий и толстый кишечник, а задний представлен каудальной частью прямой кишки. В данной статье описано

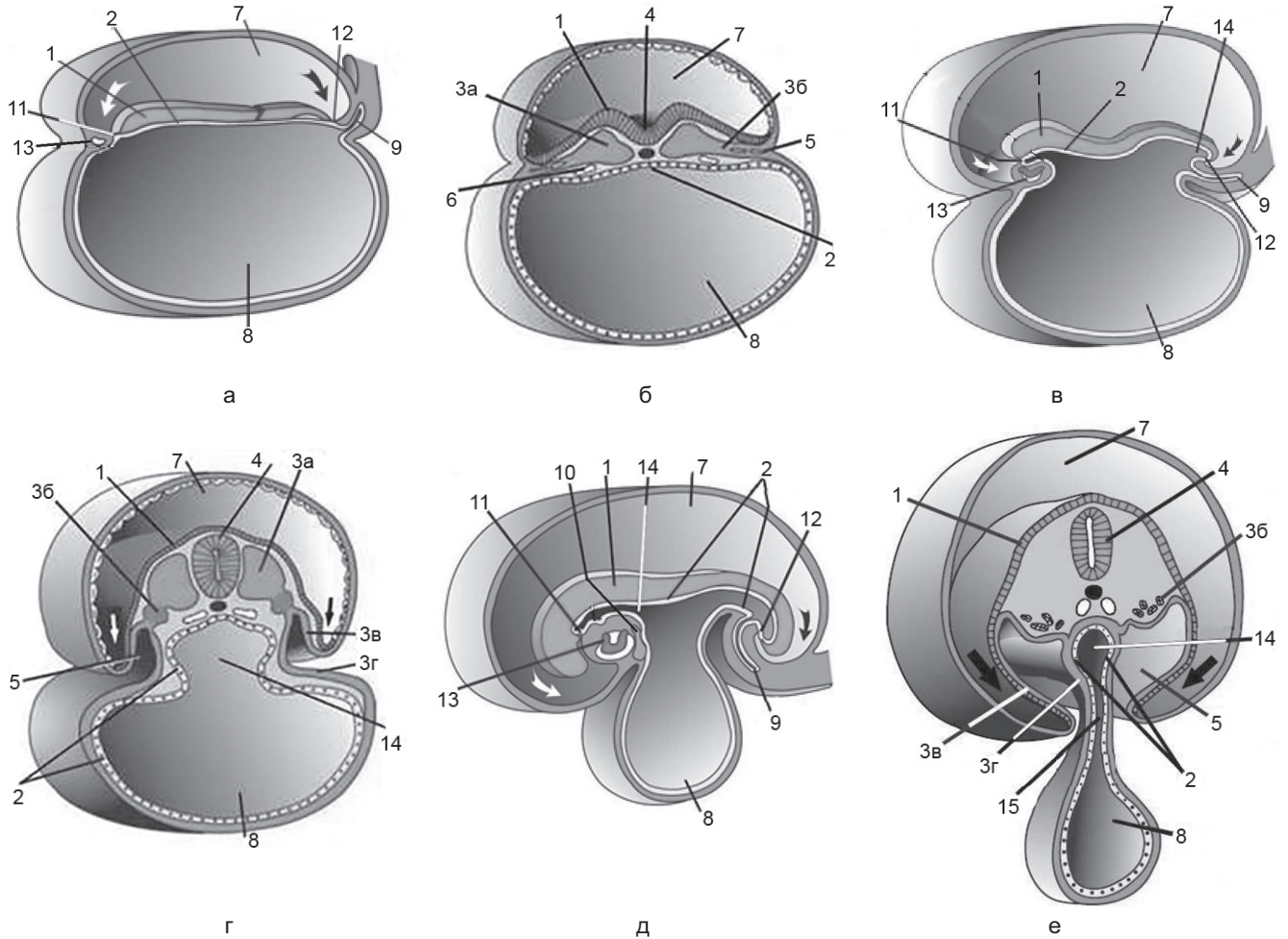


Рис. 1. Формирование кишечной трубки [3].

Сагиттальные (а, в, д) и поперечные (б, г, е) срезы эмбриона. а, б — 17—19-й день; в, г — 21—22-й день; д, е — 23—24-й день. Стрелки указывают направление формирования туловищной складки. 1 — эктодерма; 2 — энтодерма; 3 — мезодерма: 3а — сомиты, 3б — нефротом, 3в — париетальный листок, 3г — висцеральный листок; 4 — нервный желобок/трубка; 5 — целом; 6 — аорта; 7 — полость амниона; 8 — желточный мешок; 9 — аллантаис; 10 — закладка печени; 11 — орофарингеальная мембрана; 12 — клоакальная мембрана; 13 — закладка сердца; 14 — формирующаяся кишка; 15 — желточно-кишечный проток

становление органов среднего отдела пищеварительного тракта. В процессе их органогенеза и гистогенеза принимают участие:

— **энтодерма**, которая формирует однослойный столбчатый *эпителий* желудка, тонкой и толстой кишки;

— висцеральный листок **мезодермы** (спланхнотом), образующий однослойный плоский *эпителий* серозных оболочек — мезотелий;

— **мезенхима** (ее клетки выселяются из спланхнотом), служащая источником *соединительной и гладкой мышечной тканей*, сосудов.

Анатомическое выделение в составе кишечной трубки закладок желудка, тонкой и толстой кишки протекает в течение 4—7 недель (рис. 2), но гистогенез продолжается в течение

всего периода эмбриогенеза и после рождения [6, 8, 9].

Регионарная спецификация кишечной трубки начинается еще в ходе углубления туловищной складки и изначально обуславливается концентрационным градиентом ретиноевой кислоты: от минимального количества или отсутствия в области глотки до максимального — в области толстой кишки [3, 10, 11]. Этот концентрационный градиент ретиноевой кислоты приводит к экспрессии различных транскрипционных факторов в разных отделах кишечной трубки. Так, фактор *SOX2* ответственен за формирование пищевода и желудка, *PDX1* — двенадцатиперстной кишки, *CDXC* — тонкой кишки, *CDXA* — толстой и прямой кишки [3, 5, 12—14].

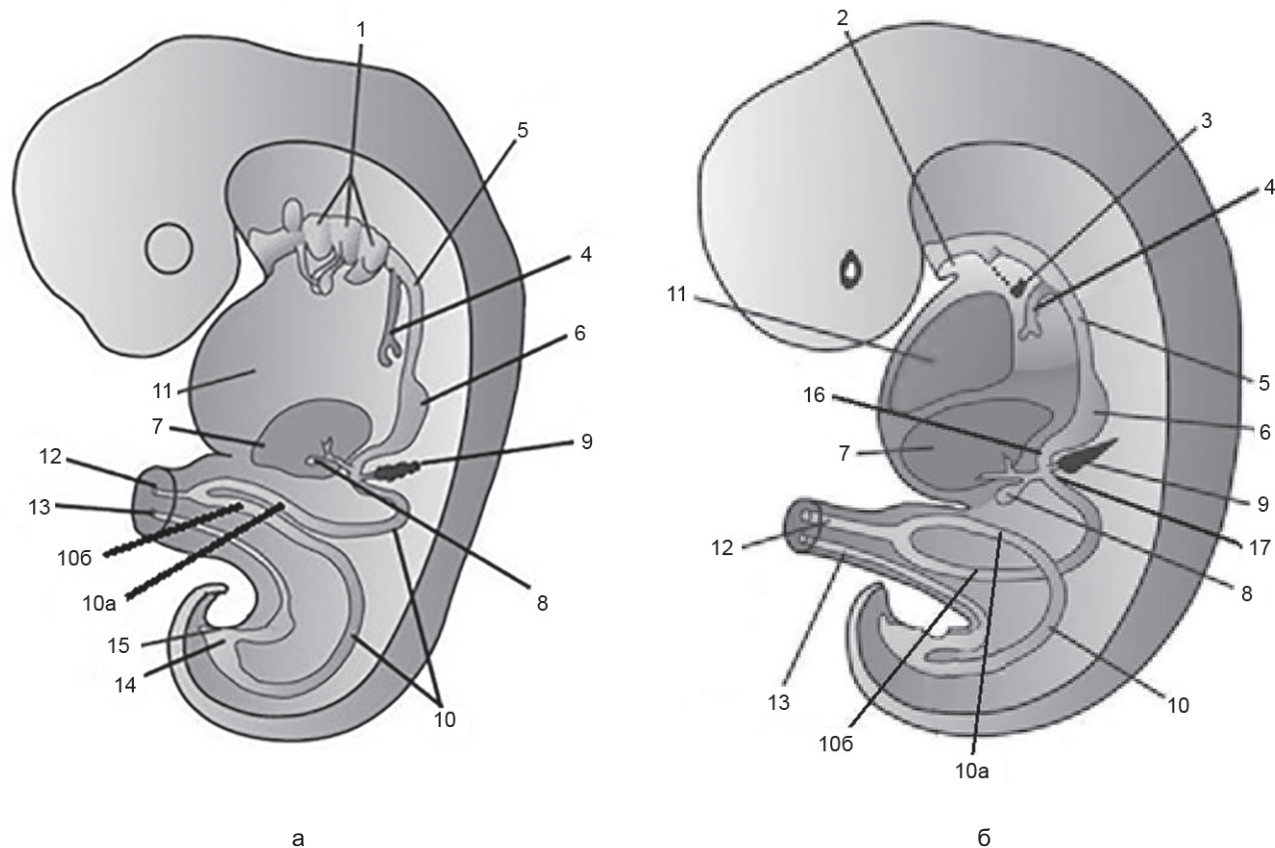


Рис. 2. Формирование отделов желудочно-кишечного тракта. Сагиттальный срез эмбриона:

а — 5-я неделя; б — 7-я неделя [3]. 1 — глоточные карманы; 2 — язык; 3 — щитовидная железа; 4 — трахеобронхиальный зачаток; 5 — пищевод; 6 — желудок; 7 — печень; 8 — желчный пузырь; 9 — дорсальная закладка поджелудочной железы; 10 — кишка; 10а — проксимальная ножка кишечной петли; 10б — дистальная ножка кишечной петли; 11 — сердечный выступ/сердце; 12 — желточно-кишечный проток; 13 — аллантаис; 14 — клоака; 15 — клоакальная мембрана; 16 — вентральная; 17 — дорсальная стенка передней кишки

Эта начальная детерминация закрепляется благодаря эпителио-мезенхимальным взаимодействиям, которые инициируются *SONIC HEDGEHOG (SHH)* по всей длине кишечной трубки [3, 15]. *SHH* активирует транскрипционные факторы в висцеральном листке мезодермы. Реципрокные взаимодействия между энтодермой и висцеральным листком мезодермы детерминируют определенный тип структуры: желудок, двенадцатиперстную кишку и пр. Так, экспрессия *SHH* устанавливает гнездную активацию различных групп *HOX* в средней и задней кишке, что определяет формирование ее различных компонентов в этих регионах [3, 5, 16].

Желудок. В конце 3-й недели в первичной кишке образуется веретеновидное расширение. На этом этапе эмбриогенеза поверхность желудка гладкая, выстлана высоким столбчатым эпителием, под которым располагается слой мезенхимы, а снаружи — слой целомических эпителиоцитов. В течение последующих недель

вследствие разной скорости роста стенки желудка происходит ротация органа [1, 3, 5, 6].

На 5-й неделе начинается поворот желудка на 90° по часовой стрелке вокруг продольной оси, так что изначально левая сторона становится передней стенкой, а изначально правая сторона — задней. Именно поэтому левый *nervus vagus* иннервирует переднюю стенку, а правый — заднюю. Формирование большой и малой кривизны стенки желудка связано с большей скоростью роста первоначально задней поверхности, которая в результате поворота органа оказывается слева [3, 5, 6, 17].

Почти сразу же желудок начинает свой поворот и относительно переднезадней оси. Изначально кардиальный и пилорический концы желудка лежат по средней линии. Пилорический конец желудка движется направо и вверх, а кардиальный — налево и вниз.

Поворот желудка обуславливает смещение соседних органов (рис. 3). На 4-й неделе кишечная трубка в области желудка фиксирована

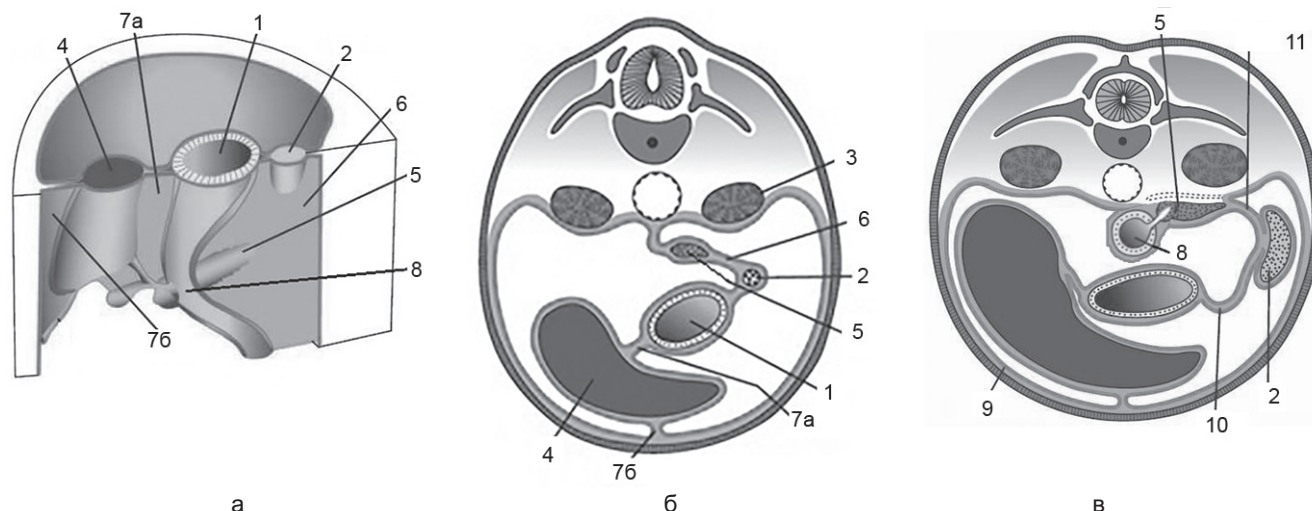


Рис. 3. Взаиморасположение органов брюшной полости [3]: а — 5 нед, вид слева, б — 6 нед, в — 8 нед, поперечный срез эмбриона.

1 — желудок; 2 — селезенка; 3 — почка; 4 — печень; 5 — поджелудочная железа (дорсальная закладка); 6 — дорсальная брыжейка желудка; 7 — вентральная брыжейка желудка; 7а — малый сальник; 7б — серповидная связка; 8 — двенадцатиперстная кишка; 9 — париетальный листок брюшины; 10 — желудочно-селезеночная связка; 11 — селезеночно-почечная связка.

Штриховкой показана линия сращения париетального листка брюшины и дорсальной брыжейки

у задней стенки благодаря дорсальной брыжейке желудка, у передней стенки — вентральной брыжейке. На 5-й неделе в толще дорсальной брыжейки формируется селезенка и туда же прорастает хвост поджелудочной железы, а в вентральную брыжейку впячивается печеночный дивертикул. Из-за поворота желудка селезенка сдвигается к боковой стенке туловища, а поджелудочная железа — к задней.

Гистогенез стенки желудка. Первые желудочные ямки образуются на 7-й неделе развития в области малой кривизны как результат перемещения в мезенхиму наиболее активно пролиферирующих поверхностных эпителиоцитов (рис. 4). Затем митозы в поверхностном эпителии почти исчезают и сосредотачиваются в глубине ямок, а позже, при формировании желез — в их шейных отделах. На 8-й неделе ямки появляются по всему дну и телу желудка, на 9—10-й неделе — в кардиальной и пилорической частях. К 12-й неделе развития в поверхностных эпителиоцитах и эпителии ямок обнаруживаются признаки мукоидной секреции [1, 3, 5, 6, 18].

Закладки желез желудка появляются как скопления клеток на дне ямок. Их образование отмечается на 11—13-й неделе сначала в области дна и тела, затем — в пилорической и кардиальной частях: эпителий железистых почек вырастает в подлежащую мезенхиму. Одно-

временно начинается дифференцировка эпителия желез. Первыми на 11—13-й неделе дифференцируются париетальные клетки, главные клетки образуются на 17—18-й неделе (рис. 4). Хотя признаки секреции ферментов отмечаются еще на 6-м месяце, процесс дифференцировки железистого эпителия весьма длителен [1, 3, 5, 6, 18].

Дифференцировка мезенхимы, окружающей закладку желудка, происходит на 2-м месяце. Она протекает по 2 направлениям: формирование фибробластов, синтез ими элементов экстрацеллюлярного матрикса и образование гладкомышечных клеток. Так, на 8-й неделе появляются собственная пластинка слизистой оболочки и подслизистая основа; на 6-й неделе появляется мышечная оболочка, чуть позже — на 3-м месяце — мышечная пластинка. В 12 нед развивается пилорический сфинктер, в 16 нед — кардиальный [3, 5, 6, 19, 20].

Среди **нарушений развития желудка** стоит отметить **пилоростеноз**, связанный с утолщением циркулярного слоя мышечной оболочки в области пилорического сфинктера. Это состояние приводит к резкому сужению просвета пилорического канала и нарушению пассажа пищи в двенадцатиперстную кишку [3, 5, 6].

Конечный участок передней кишки и начальный участок средней кишки формируют **двенадцатиперстную кишку**. Во время поворота

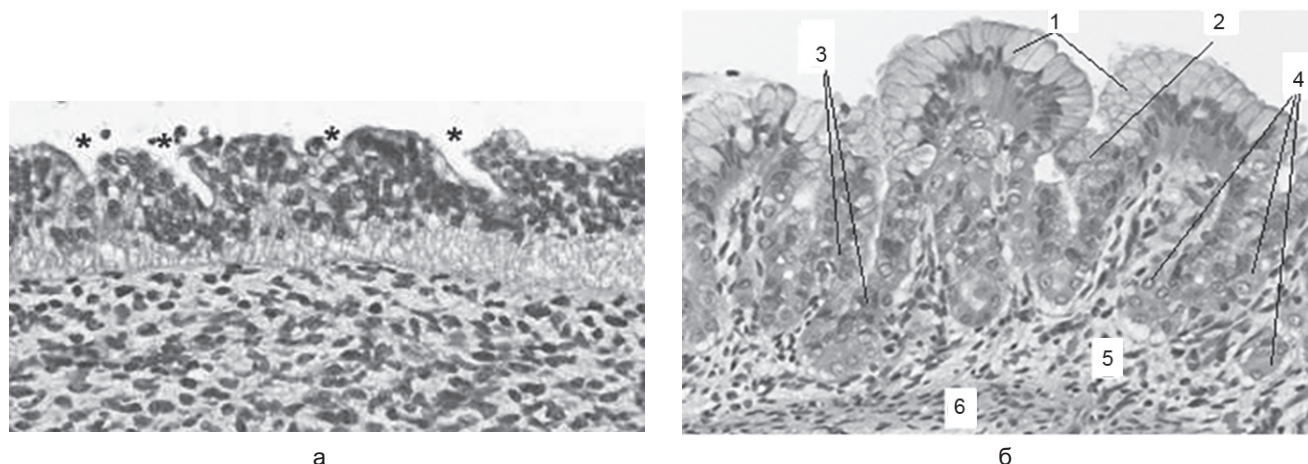


Рис. 4. Гистогенез стенки желудка [4]: а — 8 нед, определяется слизистая оболочка желудка с формирующимися ямками (звездочки), б — 19 нед, формирование желез дна желудка. 1 — поверхностные эпителиоциты; 2 — щечные мукоциты; 3 — главные клетки; 4 — париетальные клетки; 5 — собственная пластинка; 6 — мышечная пластинка

желудка двенадцатиперстная кишка также поворачивается по часовой стрелке и принимает С-образную форму. Одновременно быстрый рост головки поджелудочной железы смещает двенадцатиперстную кишку вправо от средней линии [3, 5, 6, 21]. Ротация по часовой стрелке приводит к тому, что правая поверхность дорсальной брыжейки срастается с париетальным листком брюшины, после чего двенадцатиперстная кишка вместе с поджелудочной железой занимают ретроперитонеальное положение (рис. 3, б, в).

Тонкая и часть толстой кишки образуется из средней кишки, которая в начале формирования остается связанной с желточным мешком посредством желточно-кишечного протока (рис. 1, 14, 15). Последний располагается вместе с пупочными сосудами в пупочном канатике. Рост кишки значительно опережает рост брюшной полости. В связи с отсутствием свободного пространства кишка образует U-образную петлю, которая врастает в пупочный канатик. Таким образом, в начале 6-й недели формируется физиологическая пупочная грыжа (рис. 2, а). Желточно-кишечный проток открывается на вершине петли и связывает ее с желточным мешком. Проксимальная ножка петли растет быстрее и образует дистальную часть двенадцатиперстной кишки, тощую и часть подвздошной. Дистальная ножка преобразуется в будущем в конечную часть подвздошной кишки, слепую, восходящую ободочную и начальные две трети поперечной ободочной кишки. В отличие от проксимальной, дистальная ножка подвергается незначительным изменениям,

за исключением формирования конического вздутия слепой кишки — зачатка слепой кишки и аппендикса. Интересным является тот факт, что тонкая кишка на этом этапе развития имеет больший диаметр, чем толстая [3, 5, 6, 22, 23].

На 7-й неделе происходит поворот кишечной петли против часовой стрелки на 90° вокруг продольной оси пуповины (рис. 2, б). При этом проксимальная ножка петли, которая лежала сверху, оказывается в пуповине справа, а дистальная — слева. В процессе поворота проксимальная ножка продолжает быстрый рост, образует множество мелких петель и свертывается в спираль (рис. 5, а).

В течение 10-й недели, благодаря регрессии мезонефроса, снижению скорости роста печени и продолжающемуся увеличению объема брюшной полости, в ней появляется пространство. Поэтому кишечная петля возвращается в брюшную полость, продолжая поворот еще на 180° (рис. 5, б). Первыми перемещаются дистальная часть двенадцатиперстной и тощая кишка. Они оттесняют влево и назад заднюю кишку, которая не участвовала в формировании кишечной петли и по мере поворота сами занимают левую сторону брюшной полости. В результате производные задней кишки (нисходящая ободочная и сигмовидная кишка) и тощая кишка занимают левую часть полости. Последующие части петли занимают все более правое и поверхностное положение. Поэтому поперечная ободочная кишка располагается по отношению к тонкой вентральнее [3, 5, 6, 22, 23]. Последней в брюшную полость возвращается

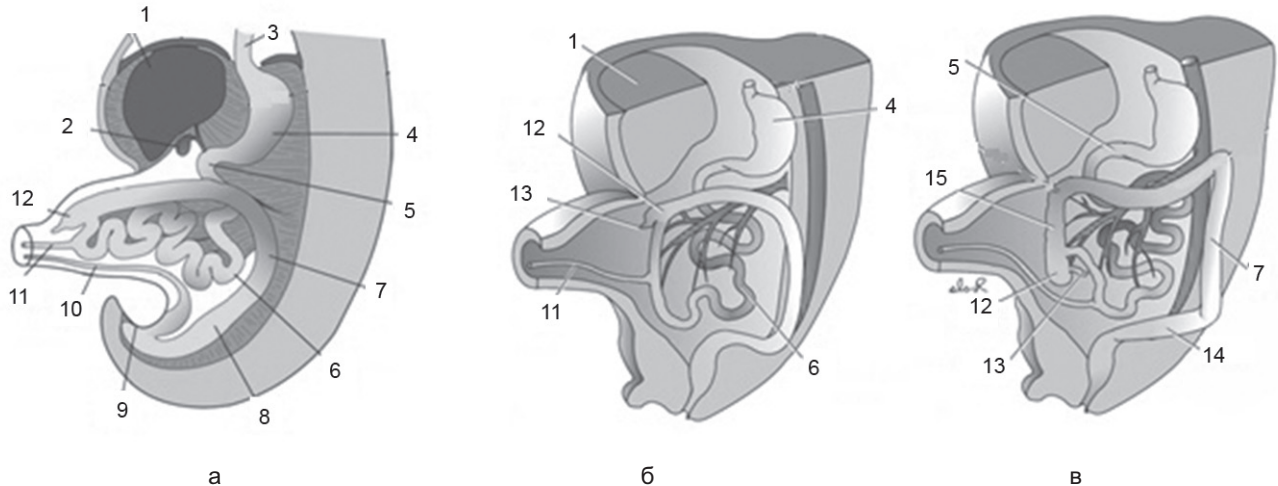


Рис. 5. Поворот и перемещение кишечной петли: а — 8 нед, б — 11 нед, в — 30 нед; 1 — печень; 2 — желчный пузырь; 3 — пищевод; 4 — желудок; 5 — двенадцатиперстная кишка; 6 — проксимальная ножка кишечной петли; 7 — нисходящая ободочная кишка; 8 — прямая кишка; 9 — клоакальная мембрана; 10 — аллантаис; 11 — желточно-кишечный проток; 12 — слепая кишка; 13 — аппендикс; 14 — сигмовидная кишка; 15 — восходящая ободочная кишка. На рис. б и в не показан аллантаис и формирующийся мочевой пузырь.

вздутие слепой кишки, которое занимает верхнее правое положение под правой долей печени (рис. 5, б). Восходящая ободочная кишка образуется в последние месяцы внутриутробного развития по мере опускания слепой кишки на ее окончательное место в правый нижний угол брюшной полости (рис. 5, в).

Слепая кишка в течение 2-го месяца развития значительно увеличивается в размерах, но к началу 3-го месяца обнаруживается неравномерный характер этого роста — проксимальная часть вздутия в значительно большей степени увеличивает свой диаметр, чем дистальная, которая и превращается в аппендикс. В течение всего внутриутробного периода он практически не растет. Однако на последних неделях эмбриогенеза он резко удлиняется и преобразуется в достаточно длинную трубочку на верхушке слепой кишки. После рождения стенка слепой кишки растет неравномерно, поэтому аппендикс оказывается на ее медиальной стороне. Так как аппендикс растет во время опущения слепой кишки, то он может занять ретроцекальное положение [3, 5, 6, 9, 23].

Желточно-кишечный проток облитерируется, редуцируется, формируется пупочная связка и подвздошная кишка перестает быть связанной с передней брюшной стенкой.

Гистогенез стенки тонкой кишки. Гистогенетические процессы в различных участках тонкой кишки протекают однотипно. Они начинаются в начальном отделе двенадцатиперстной кишки и распространяются по ней и по все-

му тонкому кишечнику в каудальном направлении (рис. 6).

Наиболее активно в процесс развития включается эпителий. На 6-й неделе развития усиленное размножение эпителиоцитов в некоторых участках, главным образом, в двенадцатиперстной кишке, приводит к полному перекрытию просвета. Но уже на 8-й неделе начинается процесс гибели клеток и постепенная реканализация просвета. Если по каким-то причинам в эпителиальную «пробку» врастает мезенхима с кровеносными сосудами, то эпителиальные клетки не погибают, и временная физиологическая атрезия превращается в постоянную [3, 5, 6, 24—26].

Наличие физиологической атрезии пищевода и двенадцатиперстной кишки препятствует проникновению в кишечную трубку околоплодной жидкости до достижения определенного этапа гистогенеза. Разрешение физиологической окклюзии двенадцатиперстной кишки приводит к открытию протоков поджелудочной железы и печени, в это же время отмечается возникновение ворсинок, а значит, готовность к началу пищеварения [3, 5, 6, 24, 25]. Дифференцировка мезенхимы начинается в конце 6-й недели эмбриогенеза. Очевидно, именно с активностью мезенхимы связано образования ворсинок как в тонкой, так и толстой кишке. На 7-й неделе образуются мелкие, плотные скопления мезенхимальных клеток, которые выпячивают покрывающий их эпителий. Эти участки богаты ветвящимися сосудами. Количество

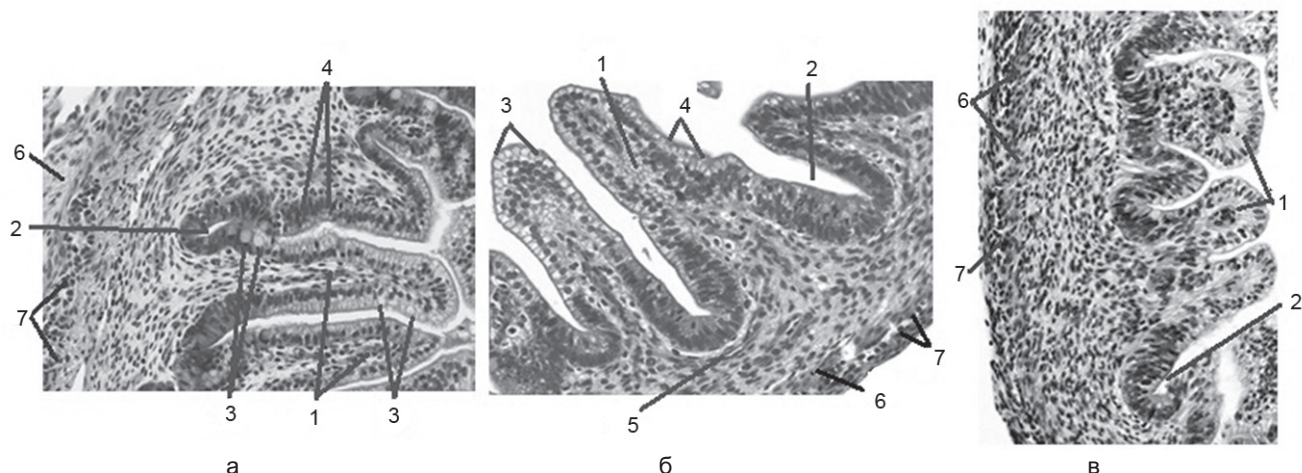


Рис. 6. Гистогенез стенки кишки [4], 11—12 нед: а — двенадцатиперстная и б — подвздошная кишка; в — толстая кишка. 1 — ворсинки; 2 — крипты; 3 — бокаловидные клетки; 4 — каемчатые энтероциты; 5 — мышечная пластинка; 6 — мышечная оболочка; 7 — нейробласты

ворсинок увеличивается по мере роста кишки: в промежутках между ранее возникшими ворсинками образуются новые. На 8-й неделе появляются признаки формирования крипт — углубления эпителия в сторону подлежащей мезенхимы. Сначала это эндоэпителиальные образования, позже в них формируется просвет. Новые крипты формируются из эпителиальных почек, возникающих на дне существующих крипт. Углубления крипт в стенке двенадцатиперстной кишки на 16—18-й неделях эмбриогенеза приводят к появлению в подслизистой основе Бруннеровых желез [1, 3, 6, 10, 18].

Рано формируются различные типы эпителиоцитов. Так, щеточная каемка энтероцитов формируется на 7-й неделе, к 5-му месяцу имеет дефинитивный вид. Бокаловидные клетки обнаруживаются на 9-й неделе (рис. 6). Энтероэндокринные клетки выявляются в тонкой кишке на 12-й неделе.

Соединительная ткань проявляет признаки дифференцировки на 6—7 неделе: появляются преколлагеновые и аргирофильные волокна. Локальные скопления лимфоцитов отмечены на 15-й неделе, но до рождения лимфоидный аппарат лишь обозначен и начнет свое развитие после рождения. Мышечная оболочка раньше всего закладывается в двенадцатиперстной кишке: на 5-й неделе — циркулярный слой, на 10-й — продольный. В остальных участках тонкой кишки — на 2—3 недели позже [1, 3, 6, 20, 27, 28].

Среди **нарушений формирования средней кишки** стоит отметить группу аномалий, связанных с *персистированием желточно-*

кишечного протока. Он может быть открыт полностью, в средней части или со стороны кишечника (рис. 7, а—в).

В открытом со стороны кишечника протоке располагается петля подвздошной кишки — *Меккелев дивертикул* или дивертикул подвздошной кишки (рис. 7, а). Иногда эта аномалия обнаруживается случайно, так как из-за небольших размеров протекает бессимптомно. Однако если петля содержит эктопическую ткань поджелудочной железы или слизистой желудка, то может возникнуть изъязвление, кровотечение или даже перфорация.

Когда проток облитерируется по концам, но остается открытым посередине, то формируется *пупочная киста* (рис. 7, б, рис. 8). Если проток открыт полностью, то образуется прямое сообщение между внешней средой и полостью кишки — *пупочный свищ* (рис. 7, в). В этом случае будет обнаруживаться подтекание каловых масс в области пупка.

Вторая группа аномалий связана с нарушением поворота кишечника [3, 5, 6, 8, 29]. В норме кишечная петля поворачивается на 270° против часовой стрелки. Если петля поворачивается только на 90°, то первой в брюшную полость возвращается дистальная часть петли — слепая и поперечная ободочная кишка. Поэтому они располагаются в левой части брюшной полости. Проксимальная часть петли возвращается позже и занимает правую позицию. Формируется так называемая *левосторонняя ободочная кишка* (рис. 7, д).

Если кишечная петля поворачивается на 90° по часовой стрелке, то такое состояние получает

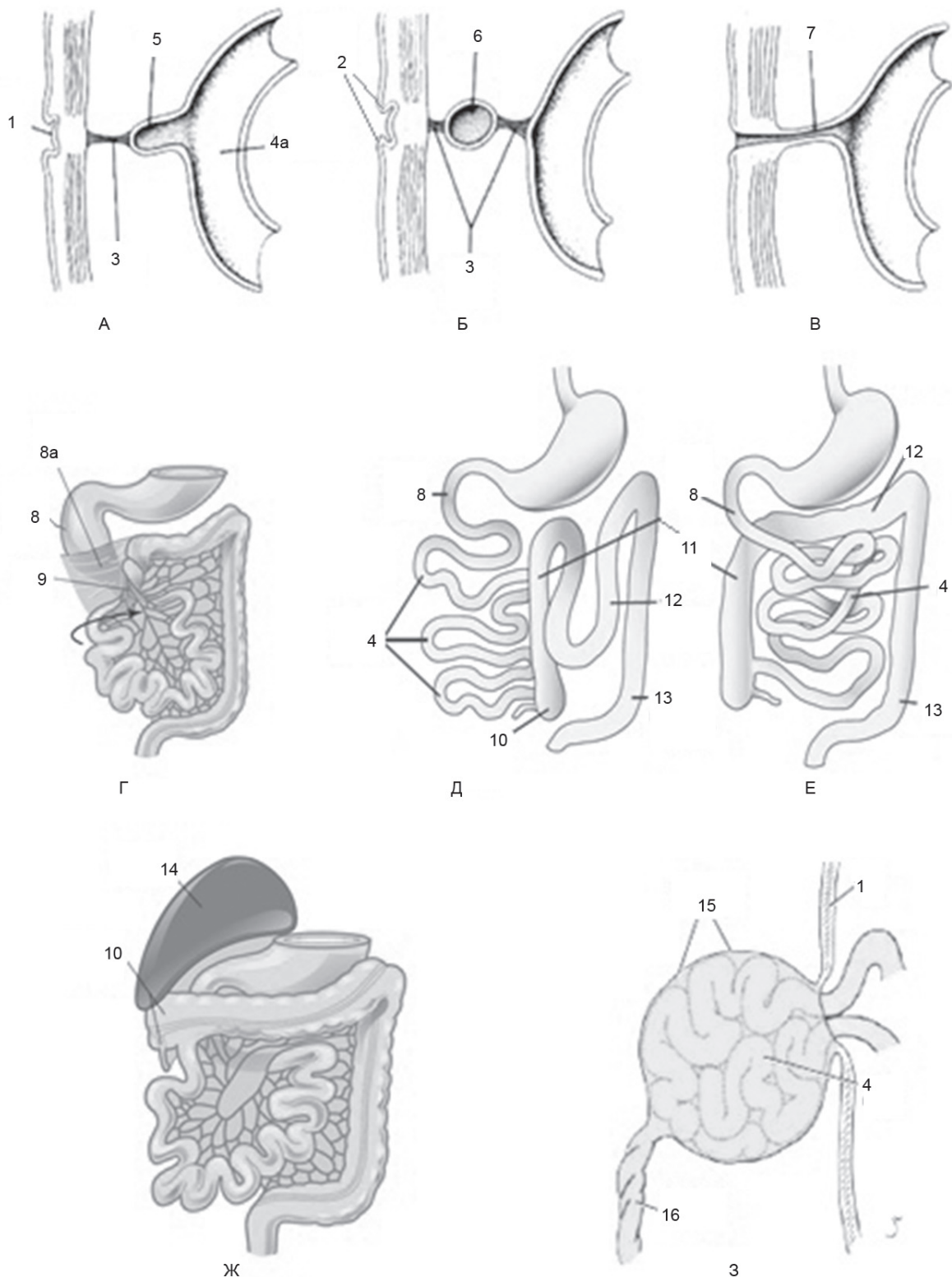


Рис. 7. Нарушения формирования кишки: А — Меккелев дивертикул; Б — пупочная киста; В — пупочный свищ; Г — заворот кишки; Д — левосторонняя ободочная кишка; Е — обратный поворот кишки; Ж — подпеченочное положение слепой кишки; З — омфалоцеле.
 1 — передняя брюшная стенка; 2 — пупочное кольцо; 3 — пупочная связка; 4 — петли тонкой кишки (4а — подвздошная кишка); 5 — дивертикул подвздошной кишки; 6 — пупочная киста; 7 — пупочный свищ; 8 — двенадцатиперстная кишка (8а — участок ее стеноза); 9 — заворот кишки; 10 — слепая кишка; 11 — восходящая ободочная кишка; 12 — поперечная ободочная кишка; 13 — нисходящая ободочная кишка; 14 — печень; 15 — амниотическая оболочка; 16 — пуповина

название *обратного поворота кишки*. В этом случае поперечная ободочная кишка движется позади дистального участка двенадцатиперстной кишки (рис. 7, е).

Кишечная петля может дважды обкрутиться вокруг своей оси или вокруг облитерированного желточно-кишечного протока и формируется *врожденный заворот* кишок (рис. 7, г).

Неполный поворот кишки может привести к *подпеченочному расположению слепой кишки* (рис. 7, ж).

Третья группа аномалий связана с формированием *врожденных атрезий и стенозов*. Наиболее часто атрезии отмечаются в двенадцатиперстной кишке в связи с нарушением реканализации ее просвета [3, 5, 6, 30]. Еще одна причина атрезий и стенозов — нарушения формирования сосудистого русла в стенке кишки, что приводит к некрозу ее участка. Кроме того, стенозы и атрезии формируются как следствие заворота соседнего участка кишки (рис. 7, г).

Четвертая группа аномалий ассоциирована с нарушениями формирования передней брюшной стенки [3, 5, 6]. *Пупочная грыжа (омфалоцеле)* — выпячивание содержимого брюшной полости в персистирующий пупочный канатик через расширенное пупочное кольцо (рис. 9). При этом содержимое грыжи покрыто, как и сам пупочный канатик, амниотической оболочкой, а также париетальным листком брюшины. Эта аномалия связана не столько с нарушениями развития экто- и мезодермальных производных (кожи, скелетных мышц), сколько с невозможностью возвращения кишечной петли в брюш-

ную полость из-за ее малых размеров. Размер грыжи обратно пропорционален размеру брюшной полости: она может содержать незначительное количество петель кишечника, а может включать в себя участок печени, желудок, селезенку. Как правило, пупочные грыжи связаны с генетическими дефектами и ассоциированы с другими тяжелыми аномалиями сердца, мочеполовой, нервной систем. Около 30 % омфалоцеле связаны с трисомией 18 (синдром Эдвардса).

Поскольку кишечная петля начинает возвращаться в брюшную полость с 10-й недели эмбриогенеза, омфалоцеле диагностируют после 11—12-й недели развития (рис. 9).

Под термином *пупочная грыжа* часто понимают значительно менее тяжелое состояние, при котором петли кишечника успешно возвращаются в брюшную полость на 10—11-й неделе эмбриогенеза, но после рождения могут выпячиваться через не полностью закрытое пупочное кольцо. Этот вид пупочной грыжи отличается от омфалоцеле тем, что содержимое грыжи — участок сальника и петли кишечника — покрыты кожей, а не амниотической оболочкой. Дефект формируется между прямыми мышцами живота по белой линии. Содержимое обычно выпячивается во время крика ребенка, кашля, иного напряжения брюшной стенки и может быть вправлено обратно через пупочное кольцо [3, 5, 6].

Собственно *незаращение передней брюшной стенки или гастрошизис* — это выпячивание содержимого брюшной полости непосред-

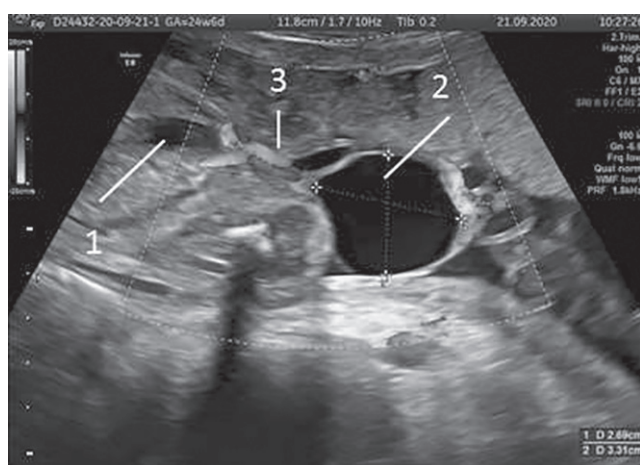


Рис. 8. Киста пуповины. УЗИ плода 24 нед:
1 — косой срез живота плода с эхотенью мочевого пузыря; 2 — киста пуповины; 3 — участок пуповины при доплерометрическом исследовании

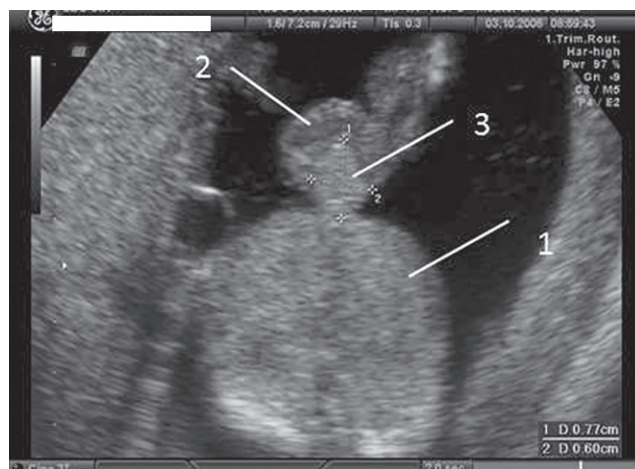


Рис. 9. Омфалоцеле. УЗИ плода 14 нед:
1 — поперечный срез живота плода на уровне пупочного кольца; 2 — грыжевой мешок; 3 — печень в грыжевом содержимом

ственно в амниотическую полость через щель в передней брюшной стенке. Содержимое не покрыто амниотической оболочкой и париетальным листком брюшины. Выпячивание обычно формируется справа от пупочного кольца (рис. 10).

Пятая группа аномалий — это нарушения фиксации участков кишечника из-за изменения длины брыжейки. К таким нарушениям относят *подвижную слепую кишку*. Это состояние имеет клиническое значение, поскольку затрудняет диагностику аппендицита, может являться причиной заворота кишок или паховой грыжи [3, 5, 6].

Конечный участок **толстой кишки** (левая треть поперечной ободочной, нисходящая ободочная, сигмовидная и прямая кишка) развивается из задней кишки.

На 4—5-й неделе эмбриогенеза каудальная часть кишечной трубки вместе с аллантоисом формируют слепо оканчивающуюся клоаку (рис. 11, 2). Снаружи к клоаке подрастает выпячивание эктодермы — анальная бухта (рис. 11, 1). Клоака и бухта разделены клоакальной мембраной (рис. 11, 3).

На 5—6-й неделях эмбриогенеза мезенхимальная уроректальная перегородка (рис. 11, б) разделяет клоаку на урогенитальный синус и аноректальный канал, а мембрана делится на урогенитальную и анальную части (рис. 11, в). В конце 7-й недели анальная мембрана резорбируется, формируется анальная часть прямой кишки [1, 3, 5, 6, 8]. Эктодерма анальной бухты

формирует многослойный плоский эпителий анальной части прямой кишки, энтодерма задней кишки образует однослойный столбчатый эпителий.

Гистогенез стенки толстой кишки. Пролиферативная активность эпителиальной выстилки толстой кишки, также как и активность дифференцировки максимальны в начальном и конечном ее отрезке. Волны пролиферативной активности сходятся к середине толстой кишки, но не приводят к обтурации просвета. Крипты закладываются как эндоэпителиальные углубления на 9-й неделе в прямой кишке, на 10-й — в слепой. На 11—12-й неделе обнаруживается активная пролиферация клеток мезенхимы, которые выпячивают базальную мембрану и эпителий в просвет кишки — в толстой кишке закладываются ворсинки. На этом сроке развития толстую и тонкую кишку отличить друг от друга сложно (рис. 6). До конца 3-го месяца по всей длине толстого кишечника обнаруживаются ворсинки. Из-за их присутствия толщина слизистой на 15-й неделе эмбриогенеза почти вдвое превышает толщину слизистой у новорожденного. Однако впоследствии, очевидно, из-за растяжения толстой кишки накапливающимся содержимым происходит расправление ворсинок, к 30-й неделе они полностью исчезают, и толщина слизистой уменьшается [1, 3, 5, 6, 8].

Мышечная пластинка и оболочка раньше других отделов формируются в прямой кишке — на 12—14-й неделе. На 19-й неделе мышечная пластинка появляется в начальном отделе толстой кишки, с 5-го месяца — по всей длине. Нервные элементы начинают миграцию в стенку кишки с 5—7-й недели, нейробласты появляются на 11—12-й неделе в первую очередь в мышечной оболочке, позже — в подслизистой. Процесс дифференцировки нейронов интрамуральных ганглиев очень длительный: только после 30-й недели определяются зрелые нейроны. Нейрогенез продолжается постнатально: лишь к 10—13 годам в клеточном составе ганглиев преобладают дифференцированные нейроны [1, 3, 5, 6].

Аномалии заднего отдела кишки связаны с изменениями эпителио-мезенхимальных взаимодействий и ведут к нарушениям деления клоаки (уроректальные, урогенитальные, ректоперинеальные *фистулы*) и/или резорбции мембраны (*атрезии*) (рис. 11).

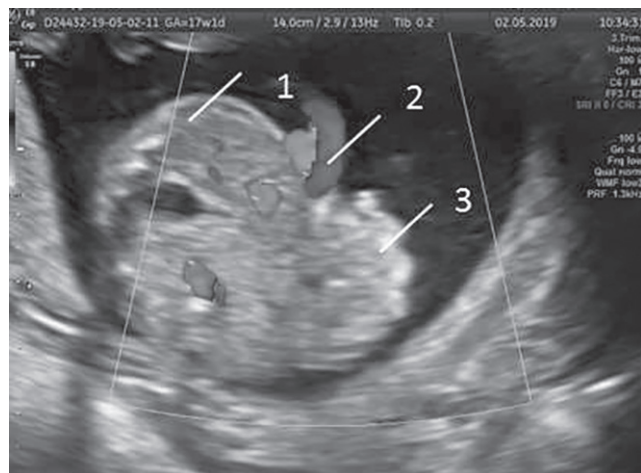


Рис. 10. Гастрошизис. УЗИ плода 17 нед:

1 — поперечный срез живота плода на уровне пупочного кольца; 2 — пупочное кольцо; 3 — свободные петли кишечника в амниотической полости

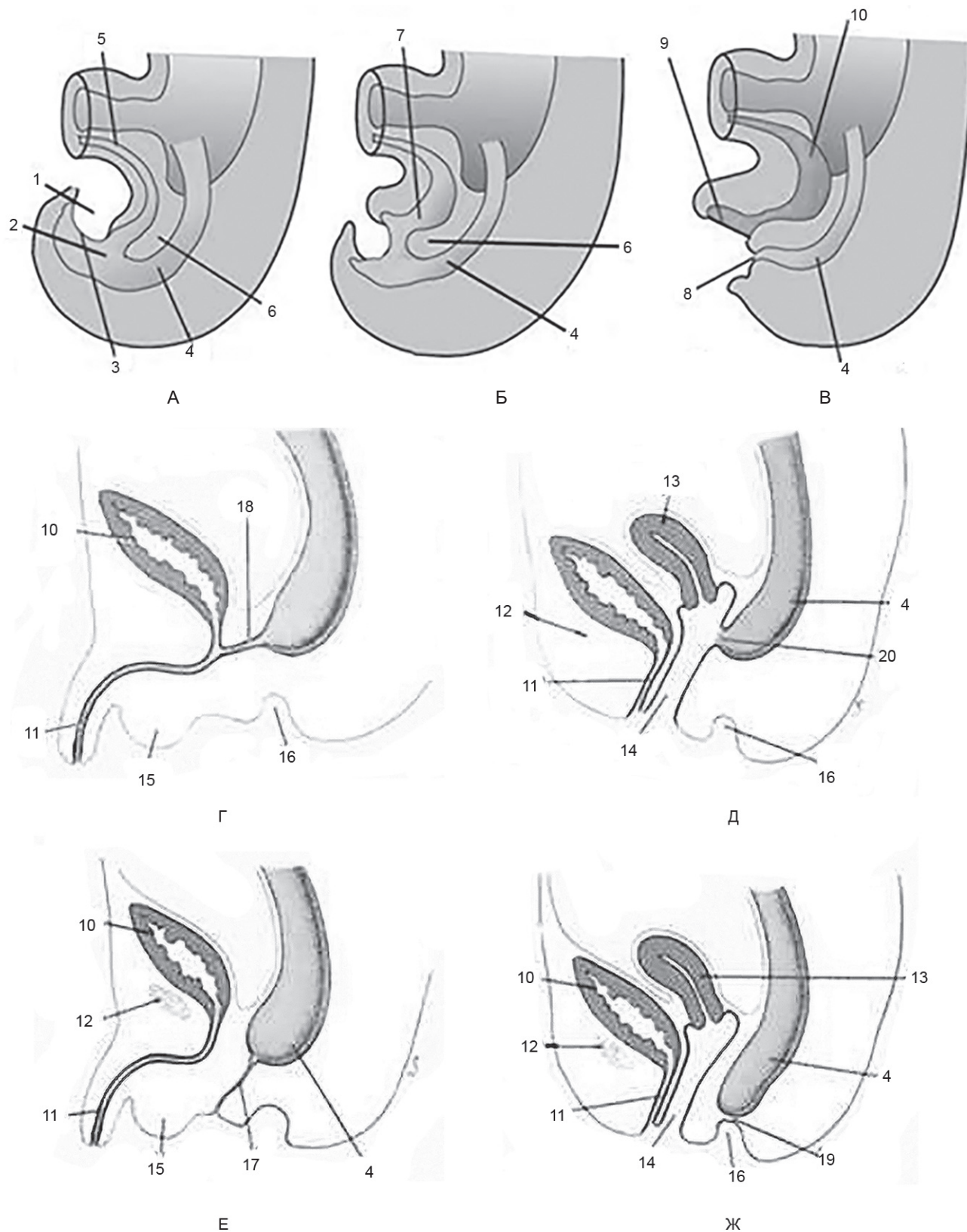


Рис. 11. Дифференцировка задней кишки и нарушения ее развития. Сагиттальные срезы эмбриона:
 А — 5-я неделя; Б — 7-я неделя; В — 9-я неделя.

1 — анальная бухта; 2 — клоака; 3 — клоакальная мембрана; 4 — кишка; 5 — аллантаис; 6 — уроректальная перегородка; 7 — урогенитальный синус; 8 — анальная мембрана; 9 — урогенитальная мембрана; 10 — мочевого пузыря; 11 — уретра; 12 — симфиз; 13 — матка; 14 — влагалище; 15 — мошонка; 16 — анальная ямка; 17 — ректо-перинеальная фистула; 18 — уроректальная фистула; 19 — анальная мембрана; 20 — ректовагинальная фистула

Мегаколон (болезнь Гиршпрунга) — порок, вызванный нарушением миграции нейробластов нервного гребня на 5—7-й неделях эмбриогенеза и, как следствие, отсутствием нейронов интрамурального ганглия в сигмовидном отделе толстой кишки [3, 5, 6, 31, 32]. Причиной заболевания является дефект гена *RET*, в результате которого на мембране нейрона отсутствует рецептор тирозинкиназа. Лигандом к этому рецептору является глиальный нейротрофический фактор роста, продуцируемый мезенхимальными клетками, вдоль которого перемещается нейрон. Отсутствие взаимодействия рецептор-лиганд ингибирует миграцию нейронов, и парасимпатические ганглии в мышечной оболочке стенки сигмовидной и/или прямой кишки не формируются (аганглиоз). Пораженный участок кишки сужен из-за контрактуры иннервируемой части мышечной оболочки, а расположенный выше участка поражения, наоборот, расширен из-за невозможности эвакуации содержимого.

Контактная информация:

Студеникина Татьяна Михайловна — к. м. н., доцент, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 302-14-65.

Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова О. В., Пекарский М. И. *Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека*. М.: Медицина; 1976. 415 с.
2. Гилберт С. *Биология развития*. В 3 т., т. 3. М.: Мир; 1993. 352с.
3. Sadler T. W. *Lagman's medical embryology*. 13th ed. Wolters Kluwer, 2015. 407 p.
4. Ernst L. M., Ruchelli E. D., Huff D. S. *Color atlas of fetal and neonatal histology*. Springer. 2011. 399 p.
5. Moore K. L., Persaud T. V. N., Torchia M. G. *The developing human*. 10th ed. W. B. Saunders Company. 2016. 462 p.
6. Пэттен Б. М. *Эмбриология человека*. М.: Медгиз; 1959. 768 с.
7. Колесникова Л. Л., Шевлюк Н. Н., Ерофеева Л. М. *Terminologia Embriologica. Международные термины по эмбриологии человека с официальным списком русских эквивалентов*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014, 417с.
8. Savin T., Kurpios N. A., Shyer A. E. et al. *On the growth and form of the gut*. *Nature*; 2011. 476: 57—62.
9. Metzger R., Metzger U., Fiegel H. C., Kluth D. *Embryology of the midgut*. *Semin Pediatr Surg*. 2011; 20: 145—51.
10. Zorn A. M., Wells J. M. *Vertebrate endoderm development and organ formation*. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol*. 2009; 25: 221—51.
11. Sherwood R. I., Chen T.-Ya, Melton D. A. *Transcriptional dynamics of endodermal organ formation*. *Dev. Dyn*. 2009; 238: 29—42.
12. Gao N., White P., Kaestner K. H. *Establishment of intestinal identity and epithelial-mesenchymal signaling by Cdx2*. *Developmental Cell*. 2009; 16: 588—99.
13. Savory J. G. A., Pilon N., Grainger S. et al. *Cdx1 and Cdx2 are functionally equivalent in vertebral patterning*. *Developmental Biology*. 2009; 330: 114—22.
14. Grainger S., Savory J. G. A., Lohnes D. *Cdx2 regulates patterning of the intestinal epithelium*. *Developmental Biology*. 2010; 339: 155—65.
15. Le Guen L., Marchal S., Faure S., de Santa Barbara P. *Mesenchymal-epithelial interactions during digestive tract development and epithelial stem cell regeneration*. *Cell. Mol. Life Sci*. 2015; 72: 3883—96.
16. Sherwood R. I., Maehr R., Mazzoni E. O., Melton D. A. *Wnt signaling specifies and patterns intestinal endoderm*. *Mechanisms of Development*. 2011; 128: 387—400.
17. Kaigai N., Nako A., Yamada S., et al. *Morphogenesis and three-dimensional movement of the stomach during the human embryonic period*. 2014; *Anat Rec (Hoboken)*. 297: 791—7.
18. Spence J. R., Lauf R., Shroyer N. F. *Vertebrate intestinal endoderm development*. *Developmental Dynamics*. 2011; 240: 501—20.
19. Babita Pangtey, Jagat Mohini Kaul, Sabita Mishra et al. *Histogenesis of Muscularis Mucosa and Muscularis Externa of Stomach: A Human Foetal Study*. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017, 11 (8): AC01—AC03.
20. McHugh K. M. *Molecular analysis of gastrointestinal smooth muscle development*. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 1996; 23: 379—94.
21. Kluth D., Jaeschke-Melli S., Fiegel H. *The embryology of gut rotation*. *Semin Pediatr Surg*. 2003; 12: 275—9.
22. Salva M. N., Chandni Gupta, Arvind Kumar Pandey et al. *Histogenesis and Histomorphometric study of Human Fetal Small Intestine*. *Ethiop. J. Health Sci*. 2019; 29 (6): 689.
23. Yui Ueda, Shigehito Yamada, Chigako Uwabe et al. *Intestinal rotation and physiological umbilical herniation during the embryonic period*. *The Anatomical Record*. 2016; 299: 197—206.
24. Лобко П. И., Петрова Р. М., Чайка Е. Н. *Физиологическая атрезия: эмбриогенез, функциональная анатомия*. Минск: Беларусь; 1983. 254 с.
25. Пяльченко Н. О., Ушаков А. Л., Чившина Р. В., Хамошина И. Ю. *Механизмы формообразования просвета кишки в эмбриогенезе человека*. *Морфология*. 2019; 155 (2): 238—9.
26. Слепов А. К., Мизур М. Ю., Сорока В. П. *Современные проблемы диагностики и лечения врожденной обструкции двенадцатиперстной кишки у новорожденных детей (обзор литературы)*. *Перинатология и педиатрия*. 2016; 3 (67): 134—40.
27. Добрынина И. В., Музыка И. Г., Тельцов Л. П. *Морфология соединительной ткани стенки тонкой кишки в эмбриогенезе*. *Морфологические ведомости*. 2007; 3—4: 200—3.
28. Alana M., David R., Megan Aurora, and Jason R. *Morphogenesis and maturation of the embryonic and postnatal intestine*. *Semin. Cell Dev. Biol*. 2017; 66: 81—93.

29. Ryerson L. M., Pharis S., Pockett C. et al. Heterotaxy Syndrome and Intestinal Rotation Abnormalities. *Pediatrics*. 2018; 142 (2): e20174267.

30. Петренко В. М. Форма двенадцатиперстной кишки у плодов человека: персистирование ранних эмбриональных состояний. Успехи современного естествознания. 2011; 5: 70—4.

31. Uesaka T., Young H. M., Pachnis V., Enomoto H. Development of the intrinsic and extrinsic innervation of the gut. *Developmental Biology*. 2016; 417: 158—67.

32. Burns A. J. Migration of neural crest-derived enteric nervous system precursor cells to and within the gastrointestinal tract. *Int. J. Dev. Biol.* 2005; 49: 143—50.

REFERENCES

1. Volkova O. V., Pekarskij M. I. Embryogenesis and aging morphology of the inner organs of human. Moskva: Medicina, 1976. 415 s. [(in Russian)]

2. Gilbert S. *Biology of the development*. V. 3. M.: Mir; 1993. 352 p. [(in Russian)]

3. Sadler T. W. *Lagman's medical embryology*. 13th ed. Wolters Kluwer, 2015. 407 p.

4. Ernst L. M., Ruchelli E. D., Huff D. S. *Color atlas of fetal and neonatal histology*. Springer, 2011, 399 p.

5. Moore K. L., Persaud T. V. N., Torchia M. G. *The developing human*. 10th ed. W. B. Saunders Company, 2016. 462 p.

6. Petten B. M. *Human embryology*. M.: Medgiz, 1959. 768 s. [(in Russian)]

7. Kolesnicova L. L., Shevluk N. N., Erofeeva L. M. *Terminologia Embriologica. International terms on human embryology with an official list of russian equivalents*. M.: GEOTAR-Media; 2014, 417 s. [(in Russian)]

8. Savin T., Kurpios N. A., Shyer A. E. et al. On the growth and form of the gut. *Nature*; 2011. 476: 57—62.

9. Metzger R., Metzger U., Fiegel H. C., Kluth D. Embryology of the midgut. *Semin Pediatr Surg*. 2011; 20: 145—51.

10. Zorn A. M., Wells J. M. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2009; 25: 221—51.

11. Sherwood R. I., Chen T.-Ya, Melton D. A. Transcriptional dynamics of endodermal organ formation. *Dev. Dyn.* 2009; 238: 29—42.

12. Gao N., White P., Kaestner K. H. Establishment of intestinal identity and epithelial-mesenchymal signaling by Cdx2. *Developmental Cell*. 2009; 16: 588—99.

13. Savory J. G. A., Pilon N., Grainger S. et al. Cdx1 and Cdx2 are functionally equivalent in vertebral patterning. *Developmental Biology*. 2009; 330: 114—22.

14. Grainger S., Savory J. G. A., Lohnes D. Cdx2 regulates patterning of the intestinal epithelium. *Developmental Biology*. 2010; 339: 155—65.

15. Le Guen L., Marchal S., Faure S., de Santa Barbara P. Mesenchymal-epithelial interactions during digestive tract development and epithelial stem cell regeneration. *Cell. Mol. Life Sci.* 2015; 72: 3883—96.

16. Sherwood R. I., Maehr R., Mazzoni E. O., Melton D. A. Wnt signaling specifies and patterns intestinal endoderm. *Mechanisms of Development*. 2011; 128: 387—400.

17. Kaigai N., Nako A., Yamada S., et al. Morphogenesis and three-dimensional movement of the stomach during the human embryonic period. 2014; *Anat Rec (Hoboken)*. 297: 791—7.

18. Spence J. R., Lauf R., Shroyer N. F. Vertebrate intestinal endoderm development. *Developmental Dynamics*. 2011; 240: 501—20.

19. Babita Pangtey, Jagat Mohini Kaul, Sabita Mishra et al. Histogenesis of Muscularis Mucosa and Muscularis Externa of Stomach: A Human Foetal Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017, 11 (8): AC01—AC03.

20. McHugh K. M. Molecular analysis of gastrointestinal smooth muscle development. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1996; 23: 379—94.

21. Kluth D., Jaeschke-Melli S., Fiegel H. The embryology of gut rotation. *Semin Pediatr Surg*. 2003; 12: 275—9.

22. Salva M. N., Chandni Gupta, Arvind Kumar Pandey et al. Histogenesis and Histomorphometric study of Human Fetal Small Intestine. *Ethiop. J. Health Sci.* 2019; 29 (6): 689.

23. Yui Ueda, Shigehito Yamada, Chigako Uwabe et al. Intestinal rotation and physiological umbilical herniation during the embryonic period. *The Anatomical Record*. 2016; 299: 197—206.

24. Lobko P. I., Petrova R. M., Chajka E. N. *Physiological atresia: embryogenesis, functional anatomy*. Minsk: Belarus'; 1983, 254 p. [(in Russian)]

25. Pjal'chenkova N. O., Ushakov A. L., Chivshina R. V., Hamoshina I. Ju. Mechanisms of the formation of the lumen intestine in human embryogenesis. *Morfologija*. 2019; 155 (2): 238—9. [(in Russian)]

26. Slepov A. K., Migur M. Ju., Coroka V. P. The modern problems of the diagnosis and treatment of the congenital obstruction of the duodenum in newborns (review). *Perinatologija i pediatrija*. 2016; 3 (67): 134—40. [(in Russian)]

27. Dobrynina I. V., Muzyka I. G., Tel'cov L. P. The morphology of the of the connective tissue of the intestine in embryogenesis. *Morfologicheskie vedomosti*. 2007; 3—4: 200—3. [(in Russian)]

28. Alana M., David R., Megan Aurora, and Jason R. Morphogenesis and maturation of the embryonic and postnatal intestine. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2017; 66: 81—93.

29. Ryerson L. M., Pharis S., Pockett C. et al. Heterotaxy Syndrome and Intestinal Rotation Abnormalities. *Pediatrics*. 2018; 142 (2): e20174267.

30. Petrenko V. M. The shape of the duodenum in human fetus: the persistence of the early embryonic conditions. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. 2011; 5: 70—74. [(in Russian)]

31. Uesaka T., Young H. M., Pachnis V., Enomoto H. Development of the intrinsic and extrinsic innervation of the gut. *Developmental Biology*. 2016; 417: 158—67.

32. Burns A. J. Migration of neural crest-derived enteric nervous system precursor cells to and within the gastrointestinal tract. *Int. J. Dev. Biol.* 2005; 49: 143—50.

Поступила 17.03.2023.

Принята к печати 28.04.2023.



¹Е. В. ДМИТРИЕВ, ²И. Н. КОЖАНОВА

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМЫ ТЯЖЕЛОЙ ГЕМОФИЛИИ А У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

¹РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценить затраты, эффективность профилактики ингибиторной формы заболевания и определить тактику заместительной гемостатической терапии у детей с ингибиторной формой тяжелой гемофилии А.

Материал и методы. В исследование включены 89 мальчиков, состоявших на диспансерном учете в 1998—2022 гг. по поводу тяжелой гемофилии А, из них патологические ингибиторы к фактору VIII выявлены у 23.

Результаты. Общие затраты на гемостатическую терапию на протяжении года, предшествовавшего проведению процедуры индукции иммунологической толерантности (ИИТ), были эквивалентны 6,4 [4,6—8,5] тыс. долл. США/кг в год для 1 пациента. Реальные затраты на проведение ИИТ для 5 пациентов за 3 года составили 6 261 888,7 долл. США. С учетом массы тела затраты на проведение ИИТ в течение 1 года на 1 пациента были равны 11 036,0 [6 386,0—18 560,0] долл. США/кг. В первый год после завершения ИИТ затраты на вторичную профилактику кровотечений для 5 пациентов достигали 673 025,0 долл. США/год, стоимость годовой профилактики для 1 пациента — 4,0 [2,4—4,5] тыс. долл. США/кг. Экономия за счет перевода 5 пациентов после ИИТ на профилактику кровотечений — 240 993,0 долл. США/год. Затраты, связанные с переводом пациентов на эмицизумаб вместо ИИТ в первый год его возможного применения, были эквивалентны 5,04 тыс. долл. США/кг. Затраты на профилактику ингибиторной формы гемофилии в 2022 г. — 0,22 [0,19—0,32] тыс. долл. США/кг в год были в 20 раз ниже, чем затраты на гемостатическую терапию у пациента с ингибиторной формой гемофилии, — 4,5 [0,2—15,7] тыс. долл. США/кг в год, или в 32 раз ниже, чем затраты на проведение ИИТ — 7,1 тыс. долл. США/кг в год.

Заключение. Внедрение мероприятий по профилактике ингибиторной формы гемофилии позволило сэкономить до 10 365,3 тыс. долл. США за 10 лет за счет снижения в 2,8 раза кумулятивной частоты развития патологических ингибиторов свертывания крови у детей с тяжелой гемофилией А.

Ключевые слова: дети, гемофилия А, ингибиторная форма, профилактика ингибиторной формы, индукция иммунной толерантности, фармакоэкономический анализ.

Objective. To evaluate the costs and effectiveness of inhibitor form of severe hemophilia A prophylaxis and to determine the approach of hemostatic replacement therapy in children with inhibitor form of disease.

Materials and methods. The 89 boys were included to the study, who were registered in the dispensary in 1998—2022 with severe hemophilia A. Inhibitors to factor VIII were detected in 23 of 89.

Results. The total cost of hemostatic therapy during the year preceding immune tolerance induction was equivalent to 6,4 (4,6—8,5) thousand \$/kg per year for 1 patient. The real costs of ITI for 5 patients over 3 years amounted to \$6 261 888,7. Taking into account body weight, the cost of ITI for 1 year per 1 patient was 11036.0 (6 386,0—18 560,0) \$/kg. In the first year after completion of ITI, the cost of secondary prophylaxis of bleeding for 5 patients reached 673,025.0 \$/year, the cost of annual prophylaxis for 1 patient was 4,0 (2,4—4,5) thousand \$/kg. Benefit due to the switching of 5 patients after ITI to the second prophylaxis of bleeding — \$240 993,0 / year. The costs associated with switching patients to emicizumab instead of ITI in the first year of its possible usage were equivalent to \$ 5,04 thousand/kg. The cost of inhibitor form of hemophilia A prophylaxis in 2022, 0,22 (0,19—0,32) thousand \$/kg per year, was 20 times lower than the cost of hemostatic therapy in a patient with an inhibitory form of hemophilia 4,5 (0,2—15,7) thousand \$/kg per year, or 32 times lower than the cost of conducting ITI 7.1 thousand \$/kg per year.

Conclusion. The implementations of the preventions of inhibitory form of hemophilia made it possible to save up to 10 365,3 thousand US dollars over 10 years by reducing the cumulative incidence of pathological inhibitors of blood coagulation in children with severe hemophilia A by 2,8 times.

Key words: children, hemophilia A, inhibitory form, prophylaxis of inhibitory form, immune tolerance induction, pharmacoeconomic analysis.

HEALTHCARE. 2023; 8: 25—34.

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF METHODS OF TREATMENT AND MEDICAL PREVENTION OF THE INHIBITORY FORM OF SEVERE HEMOPHILIA A IN CHILDREN IN THE REPUBLIC OF BELARUS

E.V. Dmitriev, I. N. Kozhanova

Лечение пациентов с гемофилией за последние 50 лет значительно изменилось [1—4]. Это связано с разработкой и внедрением новых лекарственных препаратов, начиная от концентратов плазмы крови и очищенных белков, выделенных из плазмы, до препаратов, полученных с использованием технологии рекомбинантных ДНК, включая препараты на основе модифицированных белков с увеличенным периодом полувыведения.

Продолжаются исследования по разработке лекарственных препаратов, обеспечивающих альтернативный подход для лечения ингибиторной формы гемофилии за счет восстановления гемостатического баланса путем вмешательства в процесс коагуляции. Указанная стратегия лечения, обозначаемая термином «нефакторная терапия» («nonfactortherapy», NFT), базируется на использовании препаратов, обеспечивающих прокоагулянтный профилактический эффект без замещения отсутствующего фактора свертывания крови [5—9].

Практический врач должен сделать выбор между заместительной гемостатической терапией препаратами с шунтирующим механизмом активации свертывания, целесообразностью проведения мероприятий по эрадикации патологических ингибиторов свертывания с последующим переводом на вторичную профилактику кровотечений концентратом фактора свертывания крови (КФСК) VIII или с использованием лекарственных средств, обеспечивающих замещение отсутствующей функции без введения утраченного фактора свертывания крови.

Любая стратегия оказания медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии ложится тяжелым финансовым бременем на систему здравоохранения. Поэтому принятие решения по каждому пациенту, кроме учета фармакологических свойств лекарственных средств, должно включать анализ экономической эффективности выбранной медицинской технологии (МТ) путем сопоставления совокупного эффекта от внедрения МТ с совокупными затратами на внедрение и реализацию.

Цель исследования — оценить затраты, эффективность профилактики ингибиторной формы заболевания и определить тактику заместительной гемостатической терапии у детей с ингибиторной формой тяжелой гемофилии А.

Материал и методы

В исследование включены 89 мальчиков, состоявших на диспансерном учете в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии в 1998—2022 гг. по поводу тяжелой гемофилии А. Возраст выявления гемофилии, представленный как медиана (10—90-й перцентили) — 8,0 [0,2—21,0] мес, базовая активность фактора VIII — 0,7 [0,4—0,95] %. Первое введение препаратов свертывания крови VIII выполнено в возрасте 11,0 [0,5—31,0] мес.

Из 89 пациентов с тяжелой гемофилией А патологические ингибиторы к вводимому фактору свертывания VIII диагностированы у 23 детей. Из 23 пациентов с ингибиторной формой заболевания 5 пациентам с 2011 по 2016 г. успешно проведена процедура индукции иммунологической толерантности (ИИТ). Прогрессирующий рост титра патологических ингибиторов в процессе проведения ИИТ стал причиной досрочного прекращения ИИТ без достижения клинического эффекта у 1 пациента. Рецидив ингибиторной формы заболевания через 1 год после завершения ИИТ возник у 1 пациента. Родители двоих пациентов отказались от проведения ИИТ, 1 пациенту было отказано в ИИТ в связи с высокой вероятностью неудачного исхода. Проводят ИИТ с 2021 г. по настоящее время 2 пациентам. Родители 2 мальчиков находятся на этапе принятия решения о согласии на предложенную врачами тактику гемостатического лечения. Данные о гемостатической терапии по 1 пациенту получить не удалось. Незавершенность ИИТ, отсутствие выбора в режиме гемостатической терапии и полноты исходных данных о заместительной терапии стали причиной не включения результатов наблюдения в детальный статистический анализ затрат на лечение по 5 пациентам. Благодаря систематическому контролю, начатому после 2012 г., своевременно выявлены первые признаки появления патологических ингибиторов свертывания у 8 детей. После временного прекращения введения КФСК VIII через 6—8 мес произошло восстановление коагуляционного ответа на КФСК VIII, а титр ингибитора снизился до клинически незначимого значения 0,6 ЕБ и менее. После восстановления иммунологической толерантности возобновлен режим профилактики ингибиторов, а впоследствии и профилактическое введение препаратов КФСК VIII всем 8 пациентам.

Для проведения фармакоэкономического анализа с оценкой затрат на профилактику ингибиторной формы гемофилии, гемостатическую терапию препаратами с «шунтирующим» механизмом действия, проведение процедуры ИИТ и определения возможности профилактического применения эмицизумаба из 89 обследованных пациентов сформированы 2 группы пациентов с ингибиторной формой гемофилии: 1-я группа — 5 пациентов, успешно завершивших процедуру ИИТ и продолживших вторичную профилактику кровотечений путем введения КФС VIII; 2-я группа — 4 ребенка, из которых родители 1 мальчика отказались от ИИТ, 1 пациент — с высокой вероятностью неудачного исхода ИИТ, 1 ребенок — с рецидивом ингибиторной формы заболевания после ИИТ и 1 пациент, у которого ИИТ прекращена досрочно в связи с отсутствием эффекта. Дату включения в исследование для детей 1-й и 2-й групп определял день начала или отказа в проведении ИИТ. Пациентам 2-й группы впоследствии вместо лекарственных средств с шунтирующим механизмом активации свертывания для остановки кровотечения назначено лекарственное средство эмицизумаб. Характеристика групп представлена в табл. 1. Еще 2 группы пациентов сформированы из общей когорты детей с гемофилией на момент проведения анализа оценки эффективности профилактической программы введения КФС VIII. Профилактика возникновения ингибиторной формы заболевания у пациентов с гемофилией А начата в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии с 2011 г.

Этическим комитетом Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии утверждены разработанные информированное согласие

пациента и пилотный протокол профилактики ингибиторной формы гемофилии А. Позднее Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена Инструкция по применению алгоритма профилактики ингибиторной формы гемофилии А (№ 059-0615 от 04.09.2015 г.). Разделение пациентов по группам осуществляли на основании принятия решения родителей: введение гемостатических доз КФС VIII для остановки кровотечения в режиме «по требованию» или введение в режиме профилактики ингибиторной формы гемофилии КФС VIII в дозе 25 МЕ/кг массы тела 1 раз в неделю на протяжении первых 50 нед введения факторного концентрата. За период с 2010 по 2022 г. тяжелая форма гемофилии А впервые выявлена у 56 мальчиков. В режиме профилактики ингибиторной формы гемофилии КФС VIII получали 35 мальчиков (3-я группа), ингибиторы выявлены у 4 (11,4 %) пациентов. Терапию в режиме по требованию получал 21 пациент (4-я группа), ингибиторы выявлены у 8 (38 %) детей. Днем включения в исследование пациентов 3-й и 4-й групп считали дату первого введения КФС VIII после подписания информированного согласия о выборе режима введения концентрата фактора свертывания крови. Характеристика пациентов 3-й и 4-й групп представлена в табл. 2.

Затраты на вторичную профилактику на основе фармакокинетического исследования дополнительно определены в 2022 г. для 21 из 35 пациентов 3-й группы, не имевших патологических ингибиторов свертывания по достижении пациентами возраста 13,0 [8,0—17,5] лет.

На этапах ИИТ, вторичной профилактики кровотечений после ИИТ, а также профилактики ингибиторной формы гемофилии А пациенты

Таблица 1

Характеристика групп детей с ингибиторной формой гемофилии

Анализируемый признак	1-я группа (n=5)	2-я группа (n=4)	M—U p
	после ИИТ вторичная профилактика	перевод на эмицизумаб	
Возраст выявления гемофилии, мес	7,0 [1,0—9,0]	9,0 [6,0—13,0]	0,41
Базовая активность фактора VIII, %	0,8 [0,4—1,0]	0,7 [0,4—1,0]	0,75
Возраст регистрации ингибитора, мес	18,0 [13,0—47,0]	36,0 [13,0—72,0]	0,72
Количество дней введения КФС VIII до дня регистрации ингибитора	25,0 [7,0—145,0]	76,0 [8,0—154,0]	0,55
Длительность лечения до дня выявления ингибиторов, нед	18,0 [8,0—120,0]	30,0 [8,0—104,0]	0,61
Максимальный титр ингибитора, ЕБ/мл	32,0 [10,0—166,0]	10,0 [4,0—126,0]	0,28
Титр ингибитора на день включения в исследование, ЕБ/мл	2,0 [0,8—108,0]	25,0 [3,0—50,0]	0,55
Масса тела на день включения в исследование, кг	27,0 [14,0—48,0]	23,0 [14,0—40,0]	0,73
Возраст на день включения, лет	9,0 [3,0—15,0]	9,0 [5,0—17]	0,73

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от режима введения КФСК VIII

Анализируемый признак	4-я группа (n=21)	3-я группа (n=35)	Статистическая значимость различия U-test; p
	для остановки кровотечения	профилактика ингибиторной формы гемофилии	
Семейный анамнез по гемофилии: да нет	13 (61,9 %) 8	22 (62,8 %) 13	p=0,515
Мутации: нулевые не нулевые	15 (71,4 %) 6	27 (77,1 %) 8	p=0,785
Базовая активность фактора VIII, %	0,8 [0,36—1,0]	0,7 [0,36—1,1]	p=0,165
Возраст выявления гемофилии, мес	3,5 [0,1—15,0]	6,0 [0,5—13,0]	p=0,469
Возраст первого введения КФСК VIII, мес	7,5 [0,5—16,0]	10,0 [3,5—16,0]	p=0,362
Количество дней введения КФСК VIII от первого введения до события*, дни	48,0 [11,0—51,0]	50,0 [8,0—50,0]	p=0,873
Время от первого введения до события*, нед	93,0 [20,0—144,0]	47,0 [8,0—85,0]	p=0,007
Количество дней введения в неделю, число	0,47 [0,28—1,44]	1,0 [0,45—1,56]	p=0,001
Количество кровотечений за первые 50 дней введения, число случаев	8,5 [3,0—14,0]	4,0 [0,0—9,0]	p=0,001
Наличие ингибиторов свертывания: да, n, % нет, n, %	8 [38,1%] 13	4 [11,4%] 31	p=0,048
Получали плазменный концентрат: одного производителя различных производителей	19 2 [9,5%]	32 3 [8,5%]	p=0,915

Примечание. *событие — выявление патологических ингибиторов 0,6 ВЕ/мл и более или достижение 50-го дня введения (для 3-й группы — профилактики ингибиторов).

получали плазменный концентрат фактора свертывания крови VIII одного производителя, разрешенный для применения с периода новорожденности, в том числе для профилактического введения. Для остановки кровотечения, возникшего у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, пациенты получали антиингибиторный коагуляционный комплекс (АиКК), содержащий концентрат факторов протромбинового комплекса, включая активированный фактор свертывания крови VIIa. Кроме АиКК использовали концентрат активированного рекомбинантного фактора rVIIa — эптаког-альфа.

В представленном исследовании оценивались прямые медицинские расходы, связанные со специфическим лечением. Учет затрат на медикаментозное лечение, пребывание пациента в стационаре осуществляли исходя из актуальных цен на момент включения пациентов в исследование и курсовой стоимости лекарств и услуг эквивалентно в долларах США для обеспечения стереотипности оценки затрат в долгосрочной перспективе.

Анализ стоимости гемостатической терапии, проводимой пациентам с ингибиторной формой тяжелой гемофилии А, содержал расчет затрат

за 1 год, предшествовавший включению в исследование, рассчитывали ежегодные затраты на проведение ИИТ. При отсутствии эффекта или в случае отказа от ИИТ проводили анализ затрат на гемостатическую терапию препаратами с «шунтирующим» механизмом действия. После успешного завершения ИИТ пациентов переводили на вторичную профилактику кровотечений путем введения КФСК VIII. Учитывая прирост массы тела в процессе жизни и в динамике долгосрочных терапевтических мероприятий учет затрат на каждой из промежуточных точек исследования дополнительно рассчитывали с учетом фактической массы тела на этапе. Для расчета кумулятивного накопления затрат вычисляли массу тела (М) пациента в килограммах в зависимости от возраста по формулам:

— для детей от 2 до 10 лет: $M=10+2(n-1)$;

— для детей в возрасте 10 лет и старше: $M=10+30+4(n-10)$.

Немедицинские и не прямые расходы (стоимость вызова скорой медицинской помощи, стоимость лекарственных средств, не относящихся к специальной терапии, стоимость инвалидизации, затраты на выплаты по больничным

листам законным представителям) не учитывались.

Статистическая обработка выполнена с использованием программы STATISTICA 6.0. Результаты представлены как медиана 10—90-й процентиля. Достоверность различия (для $p < 0,05$) в сравниваемых выборках определена по двустороннему критерию Манна — Уитни (U-test). Кумулятивную частоту патологических ингибиторов к фактору свертывания VIII рассчитывали методом Каплана — Мейера, сравнение результатов проводили с использованием критерия logRankTest. При оценке значимости статистических различий использовали порог значений для $p < 0,05$. Цензурирование наблюдений произведено 29 декабря 2022 г.

Результаты и обсуждение

Гемостатическая терапия пациентов с ингибиторной формой гемофилии, затраты на ИИТ и вторичную профилактику кровотечений после ИИТ. Общие затраты на гемостатическую терапию на протяжении года, предшествовавшего ИИТ, для 5 пациентов 1-й группы составили 914 018,5 долл. США, что было эквивалентно 6,4 [4,6—8,5] тыс. долл. США/кг в год для 1 пациента. Стоимость гемостатической терапии на протяжении года перед включением в исследование для 1 пациента 2-й группы (7,3 [2,9—17,4] тыс. долл. США/кг в год) мало отличалась от аналогичного показателя в 1-й группе (U-test; $p = 0,75$).

Реальные затраты на проведение ИИТ для 5 пациентов за 3 года составили 6 261 888,7 долл. США. Затраты на проведение ИИТ на 1 ребенка 1-й группы на протяжении 3 лет достигли 1151,7 [670,8—3062,4] тыс. долл. США, что эквивалентно 35,6 [19,2—55,6] тыс. долл. США/кг массы тела, измеренной после завершения ИИТ. С учетом массы тела затраты на проведение ИИТ в течение 1 года на 1 пациента были равны 11 036,0 [6 386,0—18 560,0] долл. США/кг.

В первый год после завершения ИИТ затраты на вторичную профилактику кровотечений для 5 пациентов достигали 673 025,0 долл. США/год, стоимость годовой профилактики для 1 пациента — 4,0 [2,4—4,5] тыс. долл. США/кг. Экономия за счет перевода 5 пациентов после ИИТ на профилактику кровотечений — 240 993,0 долл. США/год.

Через 9 лет после завершения ИИТ (по состоянию на декабрь 2022 г.) потребность

в КФС VIII для профилактики кровотечений на 1 пациента 1-й группы составила 5,9 [4,3—6,9] тыс. МЕ/кг в год и незначительно отличалась от аналогичного показателя — 6,9 [4,3—7,4] тыс. МЕ/кг, рассчитанного на этапе перевода пациентов на вторичную профилактику после завершения ИИТ. В связи со снижением цены на КФС VIII затраты на вторичную профилактику кровотечений на 1 пациента снизились до 1,3 [1,1—1,5] тыс. долл. США/кг в год по сравнению с аналогичным показателем 4,0 [2,4—4,5] тыс. долл. США/кг после завершения ИИТ (см. рис. 1). Стоимость вторичной профилактики кровотечений КФС VIII у пациентов без ингибиторов снизились до 0,63 [0,39—0,89] тыс. долл. США/кг в год. Годовая стоимость гемостатической терапии с использованием препаратов «шунтирующего» действия для 1 пациента 2-й группы с учетом массы тела составила 4,5 (0,2—15,7) тыс. долл. США/кг массы тела.

Затраты, связанные с переводом пациентов на эмицизумаб вместо ИИТ в 1-й год его возможного применения, были эквивалентны 5,04 тыс. долл. США/кг в год с учетом применения нагрузочной дозы препарата в 1-й месяц использования. Затраты на использование эмицизумаба для профилактики кровотечений 5,04 тыс. долл. США/кг в год) в ценах 2022 г. оказались сопоставимы с затратами на гемостатическую терапию: в 1-й группе 6,4 [4,6—8,5] тыс. долл. США/кг и 2-й группе 7,3 [2,9—17,4] тыс. долл. США/кг в год, предшествовавший внедрению новой технологии ИИТ, для пациентов с ингибиторной формой гемофилии.

Эффективность профилактики ингибиторной формы гемофилии. Профилактику ингибиторной формы гемофилии проводили 35 мальчикам 3-й группы. Ежедневно на этапе старта профилактики ингибиторной формы гемофилии А при средней массе каждого пациента 10—14 кг вводили от 350 до 500 МЕ факторного концентрата. За 1-й год профилактики на 1 пациента в среднем использовано 24,0 [13,5—26,0] тыс. МЕ КФС VIII. Включая необходимость остановки остро возникших кровотечений, годовая потребность КФС с учетом массы тела не превышала 2,1 [1,4—3,5] тыс. МЕ/кг. Затраты на 1 пациента в год составляли 3,3 [1,8—3,6] тыс. долларов США, что было эквивалентно 0,22 [0,19—0,32] тыс. долл. США/кг массы тела.

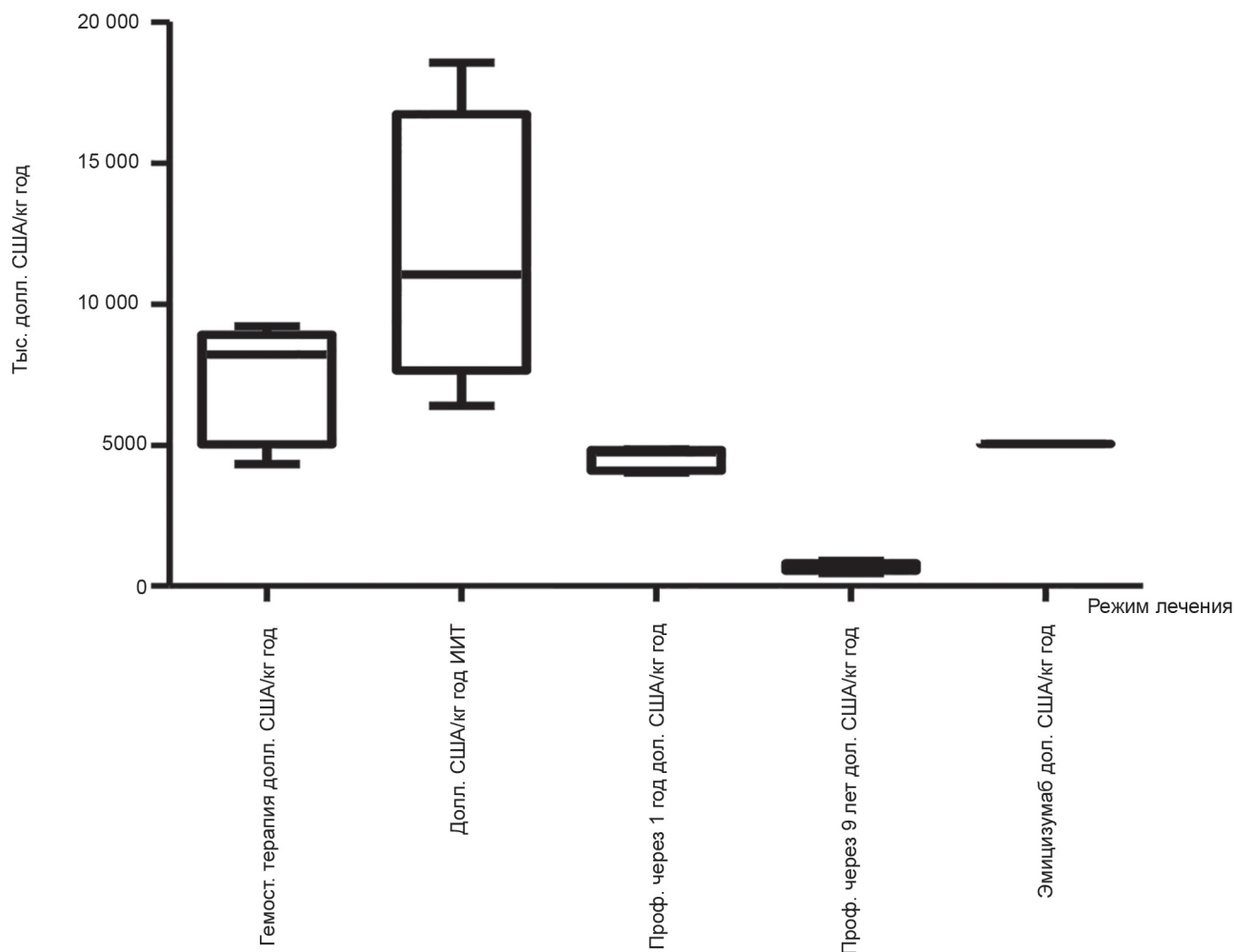


Рис. 1. Затраты на гемостатическую терапию и профилактику кровотечений у пациентов с ингибиторной формой тяжелой гемофилии А

Начиная со 2—3-го года после завершения этапа профилактики ингибиторной формы гемофилии А пациентов переводили на профилактику кровотечений по стандартной схеме — 50 МЕ/кг с кратностью введения в среднем каждые 96—72 ч. Годовая потребность КФСК VIII, включая экстренную помощь, составила на 1 пациента 52,2 [7,7—66,7] тыс. МЕ в год или 2,5 [0,9—4,4] тыс. МЕ/кг с учетом массы тела. Затраты на вторичную профилактику кровотечений путем систематического введения КФСК VIII составляли до 0,26 [0,1—0,47] тыс. долл. США/кг в год.

По мере взросления пациентов переводили на режим вторичной профилактики кровотечений с расчетом величины и кратности введения профилактической дозы КФСК VIII на основе фармакокинетического исследования. Расчет дозы осуществляли исходя из величины остаточной коагуляционной активности

фактора VIII в крови пациента перед очередным введением профилактической дозы не менее 2 %. Затраты на вторичную профилактику на основе фармакокинетического исследования определены в 2022 г. для пациентов 3-й группы, не имевших патологических ингибиторов свертывания по достижении пациентами возраста 13,0 [8,0—17,5] года. На протяжении предшествовавшего исследованию года 15 из 21 пациентов имели от 2 до 6 кровотечений, не требовавших госпитализации в стационар. На протяжении года выполнено 125,0 [120,0—151,0] дня введения КФСК VIII. Усредненная годовая потребность 1 пациента в КФСК VIII составила 210,0 [145,0—290,0] тыс. МЕ, что с учетом массы тела достигало 5,1 [3,7—7,8] тыс. МЕ/кг. По состоянию цен на конец 2022 г. затраты на вторичную профилактику кровотечений для 1 пациента в год соответствовали 23,1 [17,2—30,9] тыс. долл. США с учетом массы тела — 0,63

[0,39—0,89] тыс. долл. США/кг. Расчет выполнен с учетом реальной закупочной цены КФСК VIII на каждом из соответствующих этапов.

Проведение процедуры по профилактике ингибиторной формы гемофилии с последующим переводом на вторичную профилактику кровотечений позволило снизить почти в 2,8 раза кумулятивную частоту возникновения ингибиторных форм заболевания с $43,7 \pm 11,8$ до $15,9 \pm 7,7$ % ($\chi^2 = 5,54$; $p = 0,019$). Патологические ингибиторы свертывания зарегистрированы у 8 (38 %) из 21 пациента 4-й группы. У 6 из 8 пациентов имелись транзиторные ингибиторы. Проведение мероприятий по профилактике ингибиторной формы способствовало снижению числа пациентов, у которых появились патологические ингибиторы свертывания — до 4 (11,4 %) из 35 (3-я группа). У 2 из 4 пациентов выявлен транзиторный ингибитор. При условии, что по своим основным характеристикам пациенты в группах мало отличаются, пациенты 3-й группы имели потенциально такую же вероятность развития патологических ингибиторов свертывания, как и пациенты 4-й группы (табл. 2). Без проведения процедуры профилактики ингибиторов у 35 пациентов, включенных в исследование, ингибиторная форма заболевания потенциально могла возникнуть у 13 (38 % от числа пациентов в группе), но реально была зарегистрирована у 4 пациентов. Это позволило сэкономить до 1151,7 тыс. долл. США/пациента, умноженных на 9 ($13 - 4 = 9$) пациентов, получив в итоге 10365,3 тыс. долл. США.

Затраты на профилактику ингибиторной формы гемофилии в 2022 г. составили 0,22 [0,19—0,32] тыс. долл. США/кг в год, были в 20 раз ниже, чем затраты на гемостатическую терапию у пациента с ингибиторной формой гемофилии, равные 4,5 [0,2—15,7] тыс. долл. США/кг в год, или в 32 раза ниже, чем затраты на проведение ИИТ — 7,1 тыс. долл. США/кг в год.

Сравнительный анализ затрат в зависимости от вида медицинской помощи. Проведен гипотетический расчет затрат для условного пациента с ингибиторной формой тяжелой гемофилии А, которому начиная с 3-го года жизни начали ИИТ и на протяжении 3 лет успешно завершили с последующим переводом на вторичную профилактику кровотечений. Для сравнения рассчитали затраты на проведение такому же пациенту гемостатической терапии по факту кровотечений, а также профилактику кровотечений эмицизумабом. Дополнительно рассчитали затраты на профилактику ингибиторной формы гемофилии и последующую вторичную профилактику кровотечений у ребенка, у которого не выявлены патологические ингибиторы свертывания (рис. 2). Расчет затрат для оказания медицинской помощи пациенту выполнен на протяжении первых 20 лет его жизни с учетом актуальных цен на конец 2022 г. Показатели, необходимые для расчетов представлены в тексте.

Расчет кумулятивного накопления затрат по вариантам оказания медицинской помощи показал, что затраты на проведение ИИТ с последующим

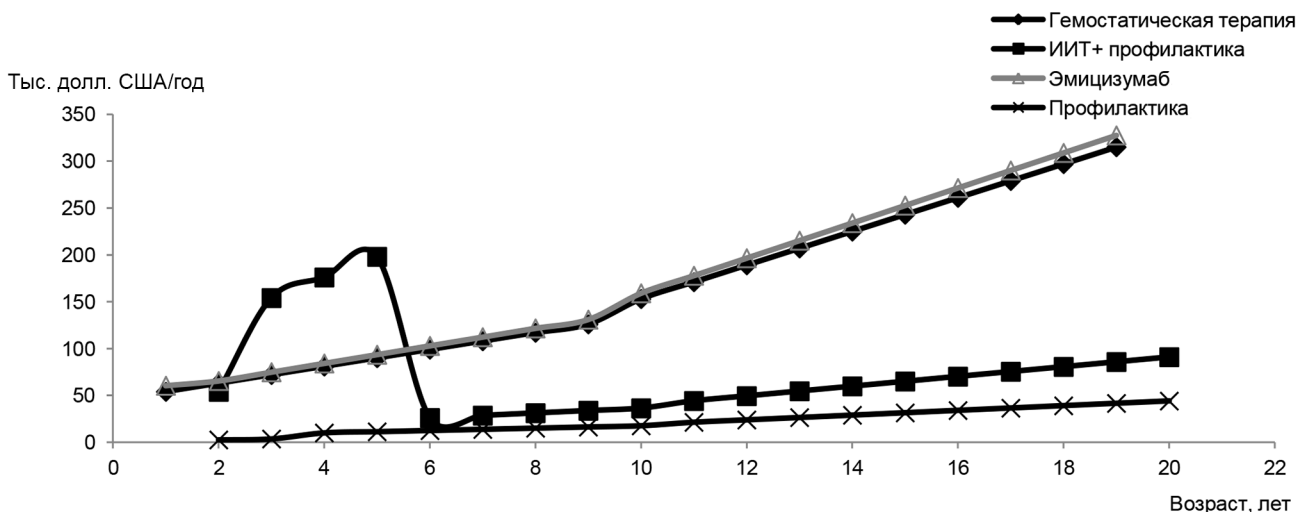


Рис. 2. Затраты на гемостатические препараты для предупреждения или остановки кровотечений у гипотетического пациента с тяжелой гемофилией А в зависимости от наличия патологических ингибиторов свертывания

переводом на вторичную профилактику кровотечений сравниваются с затратами на гемостатическую терапию препаратами с «шунтирующим» механизмом действия или профилактику кровотечений эмицизумабом, замещающим функцию отсутствующего фактора VIII, через 3—4 года после успешного завершения ИИТ в возрасте гипотетического пациента 8—9 лет (рис. 3). По достижении возраста 20 лет кумулятивные затраты на гемостатическую терапию — 3150,0 тыс. долл. США или профилактику кровотечений эмицизумабом — 3280,0 тыс. долл. США, существенно превысят стоимость вторичной профилактики кровотечений (430,9 тыс. долл. США), в том числе и после ИИТ (1414,0 тыс. долл. США), с использованием КФСК VIII.

Профилактика кровотечений — систематическое введение лекарственных средств, замещающих отсутствующий фактор свертывания крови у пациентов с тяжелой гемофилией А, или восстанавливающих утраченную функцию свертывания крови (нефакторная заместительная терапия), является стандартом оказания медицинской помощи и составляет основу домашнего лечения. Согласно рекомендациям Всемирной федерации гемофилии (ВФГ) низкодозная профилактика в виде 1 инъекции препарата в неделю с постепенным повышением частоты и количества вводимого КФСК может

быть начата при хорошем венозном доступе в первые месяцы жизни младенца. Подкожное введение эмицизумаба 1 раз в неделю с целью профилактики кровотечений, по мнению исследователей, сопровождалось очень низким числом спонтанных кровоизлияний, могло быть выполнено независимо от состояния периферических вен, существенно улучшало качество жизни ребенка и родителей [10, 11].

Для пациентов с гемофилией А и ингибиторами, у которых развиваются острые кровотечения, ВФГ рекомендует назначать препараты шунтирующего действия (концентрат рекомбинантного фактора VIIa (rFVIIa) или активированного протромбинового комплекса (аКПК) в случае наличия ингибиторов с высоким уровнем ответа. Эрадикация ингибиторов методом ИИТ успешна у 70—80 % пациентов с тяжелой гемофилией А [12]. Согласно рекомендациям авторитетных экспертов ВФГ пациентам с ингибиторной формой тяжелой гемофилии А, у которых ИИТ оказалась неэффективной или которые не проходили ИИТ, следует назначать профилактику кровотечений эмицизумабом вместо профилактики препаратами шунтирующего действия (rFVIIa или аКПК), поскольку эмицизумаб обеспечивает более эффективную профилактику кровотечения и прост в применении [1].

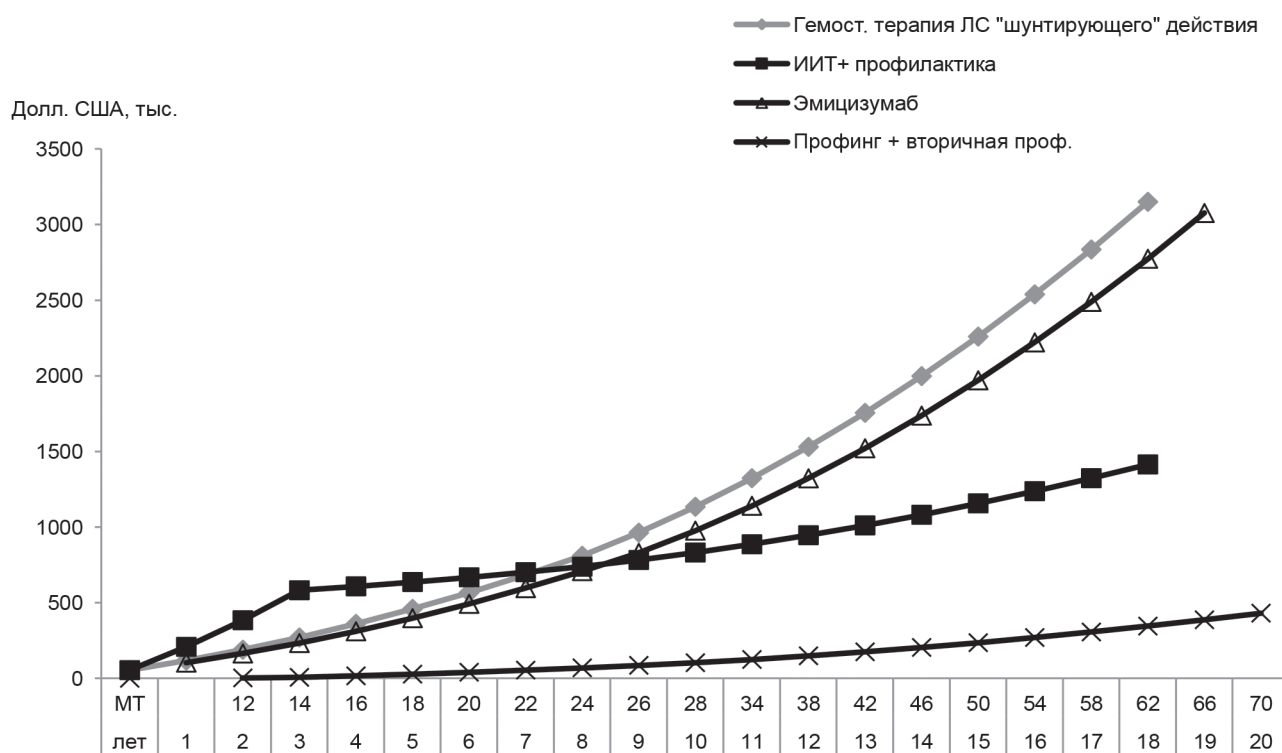


Рис. 3. Кумулятивное накопление затрат в зависимости от вида медицинской помощи пациентам с тяжелой гемофилией А

Выбор между рекомендуемыми препаратами необходимо делать в соответствии с тактикой, принятой в учреждении здравоохранения, включая доступность, стоимость и предпочтения пациента.

Наименьшие затраты на оказание медицинской помощи пациентам с тяжелой гемофилией связаны с профилактикой ингибиторной формы гемофилии и проведением вторичной профилактики кровотечений. Внутривенное введение плазменного концентрата фактора свертывания крови для профилактики кровотечений в 5—6 раз менее затратно, чем перевод всех пациентов, не имеющих патологических ингибиторов свертывания, на подкожное введение эмицизумаба.

У пациентов с ингибиторной формой заболевания стоимость гемостатической терапии препаратами с «шунтирующим» механизмом действия сопоставима с затратами на профилактику кровотечений эмицизумабом. При этом следует учитывать, что профилактика кровотечений эмицизумабом обеспечивает качество жизни, сопоставимое с таковым у здоровых людей. Наиболее дорогим методом лечения пациентов с ингибиторной формой гемофилии А является процедура ИИТ. Однако следует отметить, что после успешного проведения ИИТ и перевода пациентов на вторичную профилактику кровотечений плазменным КФСК VIII кумулятивные затраты будут в 2 раза ниже, чем у пациентов, получающих профилактику кровотечений эмицизумабом.

Таким образом, всем пациентам с тяжелой гемофилией А, имеющим высокий риск появления патологических ингибиторов свертывания, показано проведение мероприятий по медицинской профилактике ингибиторной формы заболевания. После успешного завершения ИИТ пациенты могут быть переведены на режим профилактики кровотечений с использованием плазменного КФСК VIII. В случае неудачи или отказа от ИИТ у пациентов могут быть использованы для гемостатической терапии в связи с возникшими кровотечениями препараты «шунтирующего» действия или лекарственное средство «Эмицизумаб» с целью профилактики кровотечений. Применение эмицизумаба для медицинской профилактики кровотечений у пациентов, не имеющих патологических ингибиторов свертывания, оправдано при величине затрат на эмицизумаб, приближающейся к годовой стоимости КФСК VIII, необходимого для

вторичной профилактики с учетом массы тела пациента.

Внедрение мероприятий по профилактике ингибиторной формы гемофилии позволило сэкономить до 10 365,3 тыс. долл. США за 10 лет за счет снижения в 2,8 раза кумулятивной частоты развития патологических ингибиторов свертывания крови у детей с тяжелой гемофилией А.

Контактная информация:

Дмитриев Евгений Вячеславович — врач-гематолог. РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии. Ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский район. Сл. тел. +375 17 287-10-32, e-mail: jenyadmitriev24@gmail.com.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е. В. Д., И. Н. К.
Сбор материала: Е. В. Д.
Статистическая обработка материала: Е. В. Д., И. Н. К.
Написание статьи: Е. В. Д., И. Н. К.

Конфликты интересов отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА

1. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A. et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020; 26 (Suppl. 6): 1—158.
2. Wight J., Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*. 2003; 9: 418—35. Available at: 10.1111/hae.14046.
3. Schep S. J., Schutgens R. E. G., Fischer K., Boes M. L. Review of immune tolerance induction in hemophilia A. *Blood Rev.* 2018; 32: 326—38.
4. Зозуля Н. И., Чернов М. В., Тарасова И. С., Румянцев А. Г. Нерешенные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии. *Российский журнал Детской гематологии и онкологии*. 2019; 6 (2): 48—53.
5. Franchini M., Mannucci P. M. Direct oral anticoagulants and venous thromboembolism. *EurRespir Rev.* 2016; 25 (141): 295—302.
6. Arruda V. R., Doshi B. S., Samelson-Jones B. J. Novel approaches to hemophilia therapy: successes and challenges. *Blood*. 2017; 130 (21): 2251—6.
7. Shima M., Hanabusa H., Taki M. et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016; 374: 2044—53.
8. Sehgal A., Barros S., Ivanciu L. et al. An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia. *Nat. Med.* 2015; 21 (5): 492—7. Available at: [https://doi: 10.1038/nm.3847](https://doi.org/10.1038/nm.3847).
9. Chowdary P., Lethagen S., Friedrich U. et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13 (5): 743—54. Available at: DOI: 10.1111/jth.12864.
10. Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I. et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (9): 811—22.
11. Manco-Johnson M. J., Soucie J. M., Gill J. C. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood*. 2017; 129 (17): 2368—74.

12. Nakar C., Manco-Johnson M. J., Lail A. et al. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: experience of two U.S. centres. *Haemophilia*. 2015; 21 (3): 365—73.

REFERENCES

1. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A. et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020; 26 (Suppl. 6): 1—158.
2. Wight J., Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*. 2003; 9: 418—35. Available at: [10.1111/hae.14046](https://doi.org/10.1111/hae.14046).
3. Schep S. J., Schutgens R. E. G., Fischer K., Boes M. L. Review of immune tolerance induction in hemophilia A. *Blood Rev*. 2018; 32: 326—38.
4. Zozulya N. I., Chemov V. M., Tarasova I. S., Rummyantsev A. G. Unsolved issues of providing medical care to patients with hemophilia with inhibitors in Russia. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. 2019; 6 (2): 48—53. Available at: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-2-48-53>. [(in Russian)]
5. Franchini M., Mannucci P. M. Direct oral anticoagulants and venous thromboembolism. *EurRespir Rev*. 2016; 25 (141): 295—302.
6. Arruda V. R., Doshi B. S., Samelson-Jones B. J. Novel approaches to hemophilia therapy: successes and challenges. *Blood*. 2017; 130 (21): 2251—6.
7. Shima M., Hanabusa H., Taki M. et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. *N. Engl. J. Med*. 2016; 374: 2044—53.
8. Sehgal A., Barros S., Ivanciu L. et al. An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia. *Nat. Med*. 2015; 21 (5): 492—7. Available at: [https://doi: 10.1038/nm.3847](https://doi.org/10.1038/nm.3847).
9. Chowdary P., Lethagen S., Friedrich U. et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J. Thromb. Haemost*. 2015; 13 (5): 743—54. Available at: DOI: [10.1111/jth.12864](https://doi.org/10.1111/jth.12864).
10. Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I. et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N. Engl. J. Med*. 2018; 379 (9): 811—22.
11. Manco-Johnson M. J., Soucie J. M., Gill J. C. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood*. 2017; 129 (17): 2368—74.
12. Nakar C., Manco-Johnson M. J., Lail A. et al. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: experience of two U.S. centres. *Haemophilia*. 2015; 21 (3): 365—73.

Поступила 28.04.2023.

Принята к печати 26.05.2023.

¹Д. Н. РАКАШЕВИЧ, ¹Р. Э. ЯКУБЦЕВИЧ, ²Н. Г. МАЛЫШКО, ²Ю. П. КРАСЬКО

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕМОСОРБЦИИ С МАГНИТНОЙ ОБРАБОТКОЙ КРОВИ В СРАВНЕНИИ С МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИЕЙ БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРОВ ИЛ-6 ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ SARS-COV2-АССОЦИИРОВАННОГО ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

Цель исследования. Оценка эффективности гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазосорб» совместно с аутогемомагнитотерапией при тяжелом течении инфекции COVID-19 по сравнению с медикаментозной супрессией блокаторами рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6).

Материал и методы. Изучены клинико-лабораторные показатели у 101 пациента, находившегося на лечении в отделении анестезиологии-реанимации. Все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я (n=41) — гемосорбция с магнитной обработкой крови («ГС+МОК»), 2-я (n=40) — тоцилизумаб и 3-я (n=20) — левилимаб.

Результаты. ГС+МОК более значимо улучшает состояние пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с терапией антагонистами рецепторов ИЛ-6; состояние пациентов оценивалось по шкалам APACHE II, NEWS2 и ШОКС-КОВИД. На фоне проведения ГС+МОК наблюдалось значимое снижение уровней СРБ, фибриногена, ИЛ-6, лейкоцитов уже на следующие сутки, при этом в группах, где были применены блокаторы рецепторов ИЛ-6, снижение данных показателей отмечалось только на 6—8-е сутки. На фоне ГС+МОК наблюдалось повышение уровня лимфоцитов уже на следующие сутки лечения, эта тенденция сохранялась и на 6—8-е сутки лечения. В 1-й и 2-й группах отмечено снижение числа лимфоцитов и на 6—8-е сутки, их количество становится наиболее низким по сравнению со всеми этапами исследования. Применение ГС+МОК способствует нормализации цитокинового статуса пациентов, что проявляется значимым снижением уровней ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ и фибриногена на всех этапах исследования. В группе «ГС+МОК» установлена более высокая 14- и 28-суточная выживаемость по сравнению с блокаторами рецепторов ИЛ-6. При оценке регрессионных коэффициентов уравнений бинарной логистической регрессии с одной независимой переменной была установлена связь тоцилизумаба и левилимаба с наступлением исхода заболевания на 14-е и 28-е сутки исследования. Использовать ГС+МОК экономически более выгодно перед применением тоцилизумаба и левилимаба.

Заключение. Применение ГС+МОК имеет ряд преимуществ и более высокую эффективность перед применением тоцилизумаба и левилимаба.

Ключевые слова: COVID-19, цитокины, цитокиновый шторм, гемосорбция, «Гемо-Протеазосорб», магнитная обработка крови, аутогемомагнитотерапия, тоцилизумаб, левилимаб.

Objective. Evaluate the effectiveness of hemosorption through the sorbent «Hemo-Proteasorb» in conjunction with autohemomagnetotherapy in severe COVID-19 infection in comparison with drug suppression of interleukin-6 receptor blockers.

Materials and methods. The clinical and laboratory parameters of 101 patients treated in the departments of anesthesiology and resuscitation were studied. All patients were divided into 3 groups: hemosorption with magnetic blood treatment (HS+MBT) (41 patients), Tocilizumab (40 patients) and Levilimab (20 patients).

Results. HS+MBT more significantly improves the condition of patients with severe COVID-19 in comparison with therapy with IL-6 receptor antagonists; The patients' condition was assessed using the APACHE II, NEWS2, and SHOX-COVID scales. Against the background of HS+MBT, there is a significant decrease in the levels of CRP, fibrinogen, IL-6, leukocytes already on the next day, while in groups where IL-6 receptor blockers were used, a decrease in these indicators was observed only on days 6—8. Against the background of HS+MBT, an increase in the level of lymphocytes is observed already on the next day of treatment, this trend persists on the 6th-8th day of treatment. In the "Tocilizumab" and "Levilimab" groups, a decrease in the number of lymphocytes was noted, and on days 6—8, their number was the lowest compared to all stages of the study. The use of HS+MBT contributes to the normalization of the cytokine status of patients, which is manifested by a significant decrease in the levels of IL-6, IL-8, CRP and fibrinogen at all stages of the study. In the HS+MBT group, a higher 14- and 28-day survival was established compared to IL-6 receptor blockers. When evaluating the regression coefficients of the binary logistic regression equations with one independent variable, the association of tocilizumab and levilimab with the onset of the disease outcome on the 14th and 28th days of the study was established. The use of HS+MBT is more cost effective than tocilizumab and levilimab.

Conclusion. The use of HS+MBT has a number of advantages and higher efficiency over the use of tocilizumab and levilimab.

Key words: COVID-19, cytokines, cytokine storm, hemosorption, Hemo-Proteasorb, magnetic blood treatment, autohemomagnetotherapy, tocilizumab, levilimab.

HEALTHCARE. 2023; 8: 35—44.

EFFICIENCY OF HEMOSORPTION WITH MAGNETIC BLOOD TREATMENT IN COMPARISON WITH DRUG THERAPY WITH IL-6 RECEPTOR BLOCKERS FOR SUPPRESSION OF SARS-CoV2-ASSOCIATED CYTOKINE STORM

D. N. Rakashevich, R. E. Yakubtsevich, N. G. Malyshko, Yu. P. Krasko

COVID-19 остается глобальной проблемой в сфере здравоохранения. Так, по состоянию на январь 2023 г. заболеваемость коронавирусной инфекцией составляла 666 млн человек в более чем 200 странах с летальностью 7 млн человек [1]. Одним из факторов, обуславливающих тяжелое течение коронавирусной инфекции и высокий уровень летальности, которая в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) составляет 25,8 %, а среди пациентов на ИВЛ достигает 90 %, является цитокиновый шторм [2]. Доказательством развития цитокинового шторма у пациентов с тяжелым течением COVID-19 являются более высокие уровни интерлейкина (ИЛ)-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, индуцируемый белок-10 (IP-10), моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1), α -фактор некроза опухоли (TNF- α) по сравнению с легким и среднетяжелым течением инфекции [3]. При формировании COVID-19-ассоциированного шторма одну из ведущих ролей играет ИЛ-6. Так, в метаанализе, касающемся иммунологического ответа на COVID-19, была установлена связь высокого уровня ИЛ-6 с неблагоприятным клиническим исходом [4]. К особенностям цитокинового шторма, ассоциированного с SARS-CoV-2, следует отнести более низкие концентрации воспалительных цитокинов по сравнению с субфенотипами другой этиологии, типичными для «цитокиновых бурь» [5]. В настоящее время описан иммунопатогенез цитокинового шторма при COVID-19 и, исходя из полученных знаний и клинического опыта, описаны и обоснованы различные подходы к его терапии, включающие применение ингибиторов цитокинов, а также методов экстракорпорального очищения крови [6].

Эффективность антагонистов рецепторов ИЛ-6 по сравнению со стандартной терапией описана в проспективном метаанализе, включающем 27 рандомизированных исследований и продемонстрировавшем снижение 28-дневной летальности среди пациентов, получавших антагонисты рецепторов ИЛ-6 [7]. Однако в исследованиях, опубликованных в регистре EMPACTA, не было установлено увеличения выживаемости у пациентов с тяжелым течением

COVID-19 на фоне терапии тоцилизумабом, включая пациентов, находившихся на лечении в отделениях интенсивной терапии [8]. Применение тоцилизумаба относится к факторам риска возникновения бактериально-грибковых коинфекций, именно к такому выводу пришли ученые по результатам ретроспективного обсервационного исследования пациентов, поступивших с COVID-19 в Университетскую клиническую больницу Вальядолида [9]. Другим препаратом, клиническая эффективность которого была продемонстрирована при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19, является блокатор рецепторов ИЛ-6 ливелимаб [10].

Эффективность антицитокиновой гемоперфузии для элиминации провоспалительных цитокинов показана в систематическом обзоре баз данных PubMed и EMBASE, включающем 11 статей. В обзоре установлено значимое снижение уровня ИЛ-6 после гемоперфузии в большинстве исследований [11]. В кросс-секционном исследовании, включавшем 37 пациентов с тяжелым течением COVID-19, установлено снижение С-реактивного белка и ферритина после проведения гемоперфузии ($p < 0,05$) [12]. В одноцентровом проспективном когортном исследовании пациентов с тяжелым течением COVID-19 в отделении интенсивной терапии на фоне проведения гемоперфузии через сорбент HA-330 продемонстрировано улучшение состояния пациентов, что проявлялось более значимым снижением показателя SOFA и улучшением показателя CXR RALE в группе гемоперфузии по сравнению с контрольной, и продемонстрирована более низкая 28-суточная летальность в группе гемоперфузии по сравнению с контрольной (6,67 % против 85,71 %, $p < 0,001$) [13]. В ходе другого исследования, касающегося эффективности гемосорбции через сорбент «Гемо-Протеазосорб» и медикаментозной супрессии цитокинового шторма тоцилизумабом, определен ряд преимуществ гемоперфузии перед медикаментозной супрессией цитокинового шторма, в частности, улучшение кислородтранспортной функции крови, ее реологических свойств и возможность эффективного применения у лиц с вирусно-бактериальной инфекцией [14].

Поскольку при тяжелом течении инфекции COVID-19 наблюдается резкое снижение уровня лимфоцитов, у данной категории пациентов патогенетически обосновано применение магнитной обработки крови, учитывая доказанное влияние этой методики на лимфопоэз [15]. Результаты другого исследования продемонстрировали, что обработка крови переменным магнитным полем ведет к усилению детоксикационного эффекта основных методов экстракорпорального очищения крови при экзо- и эндотоксикозах [16]. Результаты исследования, проведенного белорусскими учеными, показали повышение уровней эритроцитов, гемоглобина, лимфоцитов и респираторного индекса, а также более выраженную элиминацию ИЛ-6 на фоне проведения гемоперфузии в сочетании с магнитной обработкой крови в сравнении с группой, где проводилась только гемоперфузия [17].

Материал и методы

Дизайн исследования соответствовал проспективному рандомизированному исследованию. Изучены клинико-лабораторные показатели у 101 пациента с тяжелым течением коронавирусной инфекции и при развившемся «цитокиновом шторме», находившегося на лечении в отделении анестезиологии и реанимации № 1 УЗ «Гродненская университетская клиника» и реанимационном отделении УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница». Всех пациентов разделили на 3 группы: 1-я — гемосорбция+магнитная обработка крови («ГС+МОК») (41 пациент: 21 (51 %) мужчина и 20 (49 %) женщин), средний возраст в исследуемой группе составил 60 [31—90] лет; индекс коморбидности Charlson составил 4,0 [0,0—8,0] балла; 2-я — «Тоцилизумаб» (40 пациентов: 26 (65 %) мужчин и 14 (35 %) женщин), средний возраст — 64,6 [30,0—80,0] года; индекс коморбидности Charlson — 4,0 [0,0—8,0] балла и 3-я — «Ливелимаб» (20 пациентов: 10 (50 %) мужчин и 10 (50 %) женщин), средний возраст — 64,0 [31,0—92,0] года; индекс коморбидности Charlson — 4,5 [1,0—7,0] балла.

Процедура гемосорбции (ГС) выполнена всем пациентам через антипротеиназный биоспецифический гемосорбент «Гемо-Протеазосорб» (Республика Беларусь) по следующей методике: перед началом гемоперфузии пунктировали и катетеризировали одну из централь-

ных вен. До начала процедуры внутривенно вводили 5000 ЕД гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось с соблюдением правил асептики. Перед гемоперфузией массообменники промывали пятикратным объемом стерильного 0,9 % раствора NaCl. После этого брали кровь из вены в магистраль для гемоперфузии аппарата «Мультифильтрат» (Фрезениус, Германия). Кровь проходила через колонку с сорбентом «Гемо-Протеазосорб», после чего возвращалась в предварительно катетеризированную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали составляла 80—90 мл/мин. Процедура продолжалась 60 мин. Количество сеансов за время лечения — 3 [2—6]. Воздействие магнитного поля на кровь осуществлялось с помощью аппарата «НемоSPOK» (ОДО «Магномед», Беларусь). Все манипуляции с проведением процедур магнитной обработки крови (МОК) проводили с соблюдением правил асептики и антисептики. Для осуществления процедуры в зазор излучателя индуктора аппарата МОК помещалась система экстракорпорального контура во время проведения ГС. Кровь обрабатывали в момент ее циркуляции по системе. В это время на индуктор аппарата подавался пульсирующий ток с частотой 10 Гц. Каждый импульс характеризовался изменением тока по частоте от 60 до 200 Гц. Магнитная индукция, создаваемая аппаратом между полюсами индуктора, составляла 140 ± 10 мТл. Процедура МОК продолжалась 30 мин и проводилась ежедневно. Общее количество сеансов МОК в течение одного курса составило 3 [2—6].

Первичной конечной точкой исследования явились 14- и 28-суточная выживаемость в исследуемых группах. Вторичными конечными точками исследования явились динамика маркеров воспаления и состояния пациентов, оцененного по шкалам APACHE II, NEWS2 и ШОКС-КОВИД на различных этапах исследования.

Тоцилизумаб вводили внутривенно капельно однократно в дозе 4—8 мг/кг массы тела (обычно 400, максимум 800 мг), при недостаточном ответе препарат вводили повторно в течении последующих 12 ч, однако суммарная доза не превышала 800 мг. Ливелимаб вводили подкожно в дозе 324 мг однократно в виде двух инъекций, по 162 мг каждая.

Забор крови для исследования осуществляли до проведения процедуры экстракорпорального

очищения крови в 1-й исследуемой группе и до введения тоцилизумаба и левелимаба во 2-й и 3-й группах соответственно. Контроль результатов проводился на следующие и 7-е [6—8-е] сутки во всех группах исследования. Общий анализ крови исследовали на анализаторе АВХ «Micros» (Roche, France). Изучали следующие показатели: уровень лейкоцитов, в лейкоцитарной формуле количество нейтрофилов (палочкоядерных и сегментоядерных), лимфоцитов и моноцитов. Концентрацию фибриногена определяли биохимическим методом на аппарате «Architect@c8000 System» (USA). Уровень С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (PCT), ИЛ-6 определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате «Abbot AxSYM® system» (USA). Содержание ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α — методом иммуноферментного анализа на аппарате «SUNRISE TECAN».

Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью лицензионной программы STATISTICA 10.0 (Statsoft Inc, USA). Медианами (Me) и интерквартильными размахами (значения 25-го и 75-го процентилей) выражали величины, распределение которых было отличным от нормального. Значимость результатов оценивали методом зависимых признаков — с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (Wilcoxon test). При сравнении независимых групп с отличным от нормального распределением значений одного или двух количественных признаков использовали непараметрический ме-

тод — критерий Манна — Уитни (M—U критерий). Критический уровень статистической значимости принимали за $p < 0,05$. При множественных попарных сравнениях использовали поправку Холма на р-значения. Показатели выживаемости в исследуемых группах оценивали методом Каплана — Мейера в лицензионной программе «SPSS Statistics». Для выявления независимых факторов, которые влияли на летальность в когорте пациентов, включенных в исследование, провели оценку регрессионных коэффициентов уравнений бинарной логистической регрессии с одной независимой переменной.

Представленное исследование проводили с разрешения этических комиссий УЗ «Гродненская университетская клиника» и УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница».

Результаты и обсуждение

В 1-й группе на фоне экстракорпоральной детоксикации наблюдали снижение баллов по шкалам NEWS2, APACHE II и ШОКС-КОВИД на следующие сутки исследования. Во 2-й группе отмечены повышение баллов по шкале NEWS2, тенденция к повышению баллов по шкале ШОКС-КОВИД и отсутствие динамики по шкале APACHE II на этом этапе исследования. В 3-й группе наблюдалась тенденция к повышению баллов по шкале NEWS2 и отсутствие динамики по шкалам APACHE II и ШОКС-КОВИД на следующие сутки.

Таблица 1

Динамика состояния пациентов с COVID-19 в 1-й, 2-й и 3-й группах

Показатель	Этап исследования	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		Значение	р	Значение	р	Значение	р
APACHE II, балл	До лечения	8 [0—16]		8 [2—16]	$p=1,2232^{**}$	8 [2—16]	$p_{1,2}=1,2232^{**}$
	На след. сутки	5 [0—11]	$p=0,000024^*$	8 [2—19]	$p_{1,2}=0,0004^{**}$ $p=0,022^*$	7 [3—17]	$p_{1,2}=0,0420^{**}$ $p=0,910^*$
	На 6—8-е сутки	5 [0—19]	$p=0,00015^*$	8 [2—47]	$p_{1,2}=0,0012^{**}$ $p=0,041^*$	8 [3—19]	$p_{1,2}=0,0052^{**}$ $p=0,3228^*$
NEWS2, балл	До лечения	5 [2—10]		4 [2—8]	$p_{1,2}=0,0016^{**}$	4 [2—6]	$p_{1,2}=0,0105^{**}$
	На след. сутки	2 [2—7]	$p=0,0000004^*$	5 [2—9]	$p_{1,2}=0,000002^{**}$ $p=0,0028^*$	5 [2—7]	$p_{1,2}=0,0002^{**}$ $p=0,1368^*$
	На 6—8-е сутки	2 [0—6]	$p=0,000001^*$	5 [2—10]	$p_{1,2}=0,000002^{**}$ $p=0,2046^*$	5 [2—8]	$p_{1,2}=0,0009^{**}$ $p=0,5147^*$
ШОКС-КОВИД, балл	До лечения	10 [6—13]		7 [5—11]	$p_{1,2}=0,0006^{**}$	9 [4—13]	$p_{1,2}=0,1178^{**}$
	На след. сутки	8 [4—12]	$p=0,00008^*$	8 [5—14]	$p_{1,2}=0,6926^{**}$ $p=0,0928^*$	9 [5—12]	$p_{1,2}=0,6926^{**}$ $p=0,5252^*$
	На 6—8-е сутки	6 [2—15]	$p=0,0011^*$	6 [4—16]	$p_{1,2}=0,7753^{**}$ $p=0,5700^*$	10 [3—14]	$p_{1,2}=0,213^{**}$ $p=0,7989^*$

Здесь и в табл. 2 *уровень р по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона); **уровень р по отношению к аналогичному этапу лечения в 1-й группе (критерий Манна — Уитни); выделенный полужирным шрифтом р — различие достоверно.

На 6—8-е сутки в 1-й группе количество баллов по шкале NEWS2, APACHE II и ШОКС-КОВИД также было значимо ниже по сравнению с первым этапом исследования. Во 2-й группе динамики баллов по шкалам APACHE II, NEWS2 и ШОКС-КОВИД на 6—8-е сутки исследования установлено не было. В 3-й группе на этом этапе исследования, также как и во 2-й группе, не выявлено изменений в количестве баллов по шкалам APACHE II, NEWS2 и ШОКС-КОВИД.

На следующие сутки исследования в 1-й группе отмечено значимое снижение уровней ИЛ-6, СРБ, РСТ, фибриногена, лейкоцитов, а в лейкоцитарной формуле — снижение количества палочкоядерных нейтрофилов и повышение количества лимфоцитов. Во 2-й группе на этом этапе не наблюдалось статистически значимого снижения уровня ИЛ-6, СРБ, РСТ, фибриногена и лейкоцитов, при этом в лейкоцитарной формуле увеличены сегментоядерные нейтрофилы и снижен уровень лимфоцитов. В 3-й группе наблюдалась тенденция к повышению лейкоцитов с отсутствием динамики в показателях лейкоцитарной формулы, установлено повышение уровня ИЛ-6, тенденция к повышению СРБ, отсутствие динамики в показателях РСТ и фибриногена на следующие сутки.

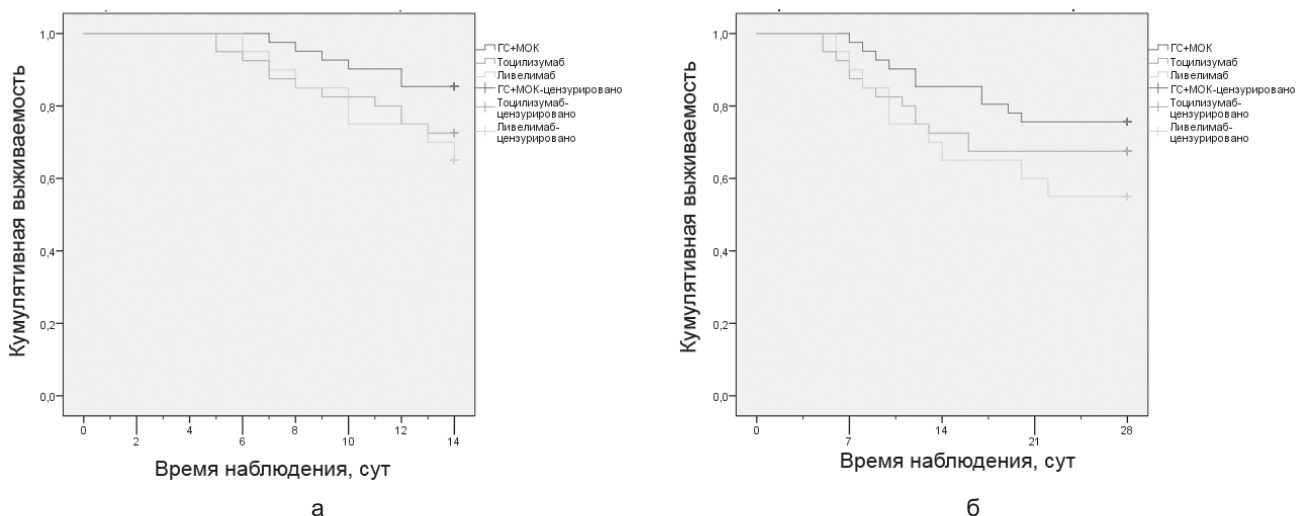
На 6—8-е сутки в 1-й группе не отмечено динамики в уровне лейкоцитов, но их уровень был ниже, чем на этапе «до лечения», в лейкоцитарной формуле при этом наблюдалось снижение количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов на фоне роста лимфоцитов и моноцитов; тенденция к дальнейшему снижению уровней СРБ, РСТ и фибриногена

также была установлена на этом этапе исследования. Во 2-й группе отмечалось повышение уровня лейкоцитов, при этом в лейкоцитарной формуле было установлено увеличение числа сегментоядерных нейтрофилов и еще большее, по сравнению с предыдущим этапом, уменьшение лимфоцитов; на данном этапе наблюдалось снижение концентрации СРБ, фибриногена и отсутствие динамики концентрации РСТ. В 3-й группе установлено значимое повышение уровня лейкоцитов с ростом числа сегментоядерных нейтрофилов и снижением лимфоцитов в лейкоцитарной формуле, а также снижение концентраций СРБ и фибриногена при отсутствии динамики РСТ (табл. 2).

Для оценки эффективности экстракорпоральной детоксикации оценен цитокиновый статус пациентов в 1-й группе. По результатам исследования установлено значимое снижение уровней ИЛ-6 и ИЛ-8 на всех этапах исследования по сравнению с исходными значениями. Динамика уровня TNF- α не отмечена, однако следует констатировать, что его уровень находился в пределах референсных значений (табл. 3).

Другим критерием оценки эффективности ГС+МОК при тяжелом течении инфекции служил уровень 14- и 28-суточной выживаемости в исследуемых группах. Была построена кривая выживаемости Каплана — Мейера (рисунок).

14-суточная выживаемость в 1-й группе составила 83 %, во 2-й группе — 72 %, в 3-й группе — 65 %; 28-суточная выживаемость в 1-й группе составила 76 %, во 2-й группе — 70 %, в 3-й группе — 55 %.



Кривая выживаемости Каплана — Мейера на 14-е (а) и 28-е (б) сутки

Динамика маркеров воспаления у обследуемых пациентов с COVID-19

Показатель	Этап исследования	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		Значение	p	Значение	p	Значение	p
Лейкоциты, $10^9/л$	До лечения	10,6 [2,65—24,97]		9,93 [2,5—19,57]	$p_{1,2}=0,9548^{**}$	6,6 [2,05—19,2]	$p_{1,3}=0,0276^{**}$
	На след. сутки	8,73 [2,22—19,75]	$p=0,0214^*$	8,8 [2,2—16,11]	$p_{1,2}=0,8848^{**}$ $p=0,0322^*$	7,49 [2,6—20,8]	$p_{1,3}=0,6574^{**}$ $p=0,7782^*$
	На 6—8-е сутки	10,05 [2,46—29,0]	$p=0,8088^*$	13,64 [2,08—70,37]	$p_{1,2}=0,0019^{**}$ $p=0,0088^*$	11,42 [3,95—35,54]	$p_{1,3}=0,5068^{**}$ $p=0,0008^*$
Сегментоядерные, %	До лечения	81 [36—95]		81,5 [37—94]	$p_{1,2}=0,3372^{**}$	76,0 [38—92]	$p_{1,3}=0,073^{**}$
	На след. сутки	77 [41—97]	$p=0,0720^*$	85,5 [58—95]	$p_{1,2}=0,0014^{**}$ $p=0,0032^*$	79,5 [23—98]	$p_{1,3}=0,8642^{**}$ $p=0,2274^*$
	На 6—8-е сутки	74 [43—90]	$p=0,01996^*$	87 [10—95]	$p_{1,2}=0,00004^{**}$ $p=0,1705^*$	80 [53—97]	$p_{1,3}=0,1026^{**}$ $p=0,0316^*$
Палочкоядерные, %	До лечения	7,5 [2—17]		5 [0—17]	$p_{1,2}=0,0094^{**}$	4 [0—14]	$p_{1,3}=0,0244^{**}$
	На след. сутки	6,5 [0—13]	$p=0,0486^*$	4 [0—16]	$p_{1,2}=0,1852^{**}$ $p=1,0086^*$	6 [0—16]	$p_{1,3}=0,3090^{**}$ $p=0,853^*$
	На 6—8-е сутки	6,0 [1—45]	$p=0,0883^*$	4 [0—27]	$p_{1,2}=0,1626^{**}$ $p=1,0086^*$	6 [0—23]	$p_{1,3}=0,9001^{**}$ $p=0,853^*$
Лимфоциты, %	До лечения	5 [0—40]		8,5 [1—21]	$p_{1,2}=0,1529^{**}$	18 [3—36]	$p_{1,3}=0,0004^{**}$
	На след. сутки	9,5 [1—45]	$p=0,0009^*$	6 [0—28]	$p_{1,2}=0,0374^{**}$ $p=0,0076^*$	14 [2—44]	$p_{1,3}=0,1967^{**}$ $p=0,2598^*$
	На 6—8-е сутки	11 [3—40]	$p=0,0004^*$	5 [0—28]	$p_{1,2}=0,000006^{**}$ $p=0,0038^*$	4,5 [1—26]	$p_{1,3}=0,0068^{**}$ $p=0,0016^*$
Моноциты, %	До лечения	2,5 [0—16]		2 [0—25]	$p_{1,2}=0,4192^{**}$	4 [0—16]	$p_{1,3}=0,4192^{**}$
	На след. сутки	4 [0—10]	$p=0,1795^*$	2 [0—21]	$p_{1,2}=0,0420^{**}$ $p=1,3758^*$	4 [0—11]	$p_{1,3}=0,6753^{**}$ $p=0,2197^*$
	На 6—8-е сутки	4 [0—9]	$p=0,1204^*$	2 [0—12]	$p_{1,2}=0,0012^{**}$ $p=1,3758^*$	4 [0—11]	$p_{1,3}=0,6538^{**}$ $p=0,1574^*$
PCT, нг/мл	До лечения	0,21 [0,02—2,9]		0,06 [0,03—0,69]	$p_{1,2}=0,0094^{**}$	0,26 [0,06—3,34]	$p_{1,3}=0,8136^{**}$
	На след. сутки	0,14 [0,01—7,0]	$p=0,0554^*$	0,05 [0,05—0,710]	$p_{1,2}=0,6472^{**}$ $p=0,1592^*$	0,21 [0,06—6,35]	$p_{1,3}=0,5818^{**}$ $p=1,0152^*$
	На 6—8-е сутки	0,11 [0,02—3,77]	$p=0,0995^*$	0,07 [0,05—1,92]	$p_{1,2}=0,4638^{**}$ $p=0,6949^*$	0,22 [0,01—12,8]	$p_{1,3}=0,4638^{**}$ $p=1,0152^*$
СРБ, мг/л	До лечения	109,9 [5,3—330]		72,4 [0,0—194]	$p_{1,2}=0,0858^{**}$	89,75 [6,7—290,5]	$p_{1,3}=0,5589^{**}$
	На след. сутки	80,25 [4,7—297]	$p=0,0007^*$	66,65 [4,5—280]	$p_{1,2}=0,6372^{**}$ $p=0,69003^*$	94,0 [13,1—274,5]	$p_{1,3}=0,6372^{**}$ $p=0,5862^*$
	На 6—8-е сутки	23,65 [2,0—202,8]	$p=0,0000004^*$	9,5 [0,0—180,0]	$p_{1,2}=0,0066^{**}$ $p=0,000018^*$	10,5 [0,0—276,0]	$p_{1,3}=0,4198^{**}$ $p=0,0278^*$
Фибриноген, г/л	До лечения	6,94 [3,03—15,3]		7,23 [2,2—17,85]	$p_{1,2}=0,7091^{**}$	6,38 [3,08—9,4]	$p_{1,3}=0,4046^{**}$
	На след. сутки	6,9 [2,2—12,9]	$p=0,0030^*$	6,5 [2,64—12,7]	$p_{1,2}=0,5863^{**}$ $p=0,0514^*$	6,07 [2,7—11,9]	$p_{1,3}=0,4118^{**}$ $p=0,3547^*$
	На 6—8-е сутки	4,55 [2,3—12,6]	$p=0,000008^*$	3,96 [1,9—7,8]	$p_{1,2}=0,0198^{**}$ $p=0,000004^*$	3,74 [2,08—10,10]	$p_{1,3}=0,1391^{**}$ $p=0,0522^*$
ИЛ-6, пг/мл	До лечения	117,8 [4,9—300]		31,12 [2,2—375,4]	$p_{1,2}=0,0142^{**}$	36,9 [10,9—207,3]	$p_{1,3}=0,0529^{**}$
	На след. сутки	19,4 [0,02—181,7]	$p=0,0234^*$	18,1 [4,76—125,1]	$p_{1,2}=0,7818^{**}$ $p=0,6465^*$	108,9 [14,92—300]	$p_{1,3}=0,0092^{**}$ $p=0,01796^*$

Для выявления независимых факторов, которые влияли на летальность в когорте пациентов, включенных в исследование, проведена оценка регрессионных коэффициентов уравнений бинарной логистической регрессии с одной независимой переменной на 14- и 28-е сутки. Если значение отношения шансов (ОШ) больше единицы, то положительное значение данного фактора будет являться фактором, связанным с риском развития исхода, если

меньше единицы – то будет ассоциировано с увеличением времени дожития (то есть выступать защитным фактором относительно исхода).

При проведении исследования наблюдалось влияние таких факторов, как применение тоцилизумаба и левалимаба, возраст, индекс коморбидности Charlson, на 6—8-е сутки показатели лейкоцитов, PCT, СРБ, фибриногена, баллы по шкалам APACHE II, NEWS2, ШОКС-КОВИД на

Таблица 3

Цитокиновый статус у пациентов с COVID-19 при проведении ГС+МОК

Показатель	Этапы исследования	Ме [25—75 %]	p
ИЛ-6, пг/мл	До лечения	117,8 [4,9—300]	
	На след. сутки	19,4 [0,02—181,7]	0,0234*
	На 6—8-е сутки	4,66 [2,2—95,5]	0,01796*
ИЛ-8, пг/мл	До лечения	30,5 [7,25—110,9]	
	На след. сутки	20,4 [3,38—85,3]	0,03592*
	На 6—8-е сутки	25,3 [11,1—49,5]	0,3105*
TNF-α, пг/мл	До лечения	1,96 [1,67—2508,7]	
	На след. сутки	1,92 [1,71—2337,6]	0,4734*
	На 6—8-е сутки	2,08 [1,63—1915,8]	0,4989*

*Достоверность различий показателей по сравнению с исходными для своей группы (критерий Вилкоксона).

наступление исхода на 14-е сутки. Была установлена связь концентрации лимфоцитов, ИЛ-6, фибриногена и количества баллов NEWS2, ШОКС-КОВИД, оцененных на следующие сутки исследования, с наступлением исхода на 14-е сутки (табл. 4).

Применение левелимаба, возраст, индекс коморбидности Charlson, показатели лейкоцитов, ИЛ-6, фибриногена, баллов по шкалам APACHE II, ШОКС-КОВИД на следующие сутки исследования, а также показатели лейкоцитов, лимфоцитов, PCT, CRP, фибриногена, баллов по шкалам APACHE II, NEWS2, ШОКС-КОВИД на 6—8-е сутки исследования, были ассоциированы с наступлением исхода на 28-е сутки (табл. 5).

По результатам проведенного исследования не было установлено различия в койко-днях при госпитализации в ОИТ среди пациентов исследуемых групп (в 1-й группе — 15 [4—67]; во 2-й группе — 15 [8—62], $p=0,922$; в 3-й группе — 15 [10—23], $p=0,922$). По состоянию на март 2023 г. стоимость проведения курса ГС+МОК составляла 331,5 белорусских рубля за весь курс (3 процедуры), стоимость тоцилизумаба — 852,13 белорусских рублей, левелимаба — 1803 белорусских рублей за курс (2 инъекции). Стоимость одного койко-дня в ОИТ составляет 1183,06 белорусских рублей. Таким образом, с учетом койко-дней при госпитализации пациентов в ОИТ, экономия средств на 1 пациента в 1-й группе по сравнению со 2-й группой

Таблица 4

Оценка регрессионных коэффициентов уравнений бинарной логистической регрессии с одной независимой переменной (зависимая переменная — наступление исхода на 14-е сутки)

Показатель	Отношение шансов	95 % ДИ	p
Левелимаб	3,141	1,301—7,865	0,0122
Тоцилизумаб	2,213	1,047—4,779	0,0396
Лейкоциты на 6—8-е сутки	1,162	1,102—1,24	0
Лимфоциты:			
на следующие сутки	0,942	0,895—0,984	0,0133
на 6—8-е сутки	0,794	0,71—0,869	0
PCT на 6—8-е сутки	1,761	1,181—4,161	0,0895
CRP на 6—8-е сутки	1,028	1,019—1,04	0
ИЛ-6 на следующие сутки	1,007	1,002—1,013	0,0169
Фибриноген:			
на следующие сутки	1,14	1,001—1,306	0,0524
на 6—8-е сутки	1,194	1,023—1,407	0,0285
Возраст, лет	1,04	1,015—1,068	0,0022
Индекс коморбидности Charlson	1,353	1,134—1,637	0,0012
APACHE II:			
до	1,126	1,017—1,255	0,0262
на следующие сутки	1,301	1,152—1,495	1e—04
на 6—8-е сутки	1,552	1,361—1,829	0
NEWS2 на 6—8-е сутки	1,39	1,186—1,655	1e—04
ШОКС-КОВИД:			
на следующие сутки	1,714	1,332—2,315	1e—04
на 6—8-е сутки	1,71	1,411—2,196	0

Таблица 5

Оценка регрессионных коэффициентов уравнений бинарной логистической регрессии с одной независимой переменной (зависимая переменная — наступление исхода на 28-е сутки)

Показатель	Отношение шансов	95 % ДИ	p
Левелимаб	2,536	1,007—6,636	0,05
Лейкоциты:			
на следующие сутки	1,092	1,009—1,186	0,0325
на 6—8-е сутки	1,154	1,086—1,245	0
Лимфоциты на 6—8-е сутки	0,836	0,751—0,91	3e—04
РСТ:			
до	4,09	1,497—18,226	0,03
на 6—8-е сутки	1,422	1,053—2,868	0,13
СРБ на 6—8-е сутки	1,028	1,018—1,042	0
ИЛ-6 на следующие сутки	1,008	1,003—1,016	0,011
Фибриноген:			
на следующие сутки	1,238	1,076—1,44	0,004
на 6—8-е сутки	1,237	1,04—1,493	0,201
Возраст, лет	1,031	1,005—1,058	0,02
Индекс коморбидности <i>Charlson</i>	1,218	1,025—1,463	0,03
APACHE 2:			
до	1,189	1,064—1,344	0,003
на следующие сутки	1,277	1,13—1,472	3e—04
на 6—8-е сутки	1,327	1,201—1,492	0
NEWS2:			
до	1,353	1,108—1,672	0,004
на 6—8-е сутки	1,47	1,231—1,791	1e—04
ШОКС-КОВИД:			
на следующие сутки	1,531	1,222—1,984	5e—04
на 6—8-е сутки	1,581	1,313—2,004	0

составляла 520,63 белорусских рубля, с 3-й группой — 1471,5 белорусских рубля.

Вышеприведенные результаты свидетельствуют о более высокой эффективности ГС+МОК по сравнению с терапией блокаторами рецепторов ИЛ-6 в лечении SARS-CoV2-ассоциированного цитокинового шторма, что проявляется более значимым улучшением состояния, оцененного по шкалам APACHE II, NEWS2 и ШОКС-КОВИД на различных этапах исследования, более ранним (на следующие сутки) снижением маркеров воспаления (СРБ, фибриноген, лейкоциты) и ИЛ-6 в сыворотке крови, когда после применения блокаторов рецепторов ИЛ-6 значимое снижение этих показателей наблюдалось только на 6—8-е сутки. Из преимуществ ГС+МОК стоит выделить увеличение числа лимфоцитов, в то же время в группах, где пациентам проводилась терапия блокаторами рецепторов ИЛ-6, отмечалось их значимое снижение. Установлено, что применение ГС+МОК ассоциировано с большей выживаемостью по сравнению с терапией антагонистами рецепторов ИЛ-6.

Выводы

1. Применение гемосорбции с экстракорпоральной аутогемотерапией более значительно улучшает состояние пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с терапией антагонистами рецепторов ИЛ-6.

2. Применение ГС+МОК позволяет более эффективно подавить COVID-19-ассоциированный цитокиновый шторм уже на следующие сутки, что проявляется значимым снижением уровней маркеров воспаления, а также повышением количества лимфоцитов по сравнению с терапией блокаторами рецепторов ИЛ-6, где подавление системного воспалительного ответа наблюдается только на 6—8-е сутки, при этом отмечается значимое снижение уровней лимфоцитов, что является неблагоприятным фактором исхода заболевания.

3. Применение гемосорбции с экстракорпоральной аутогемотерапией повышает выживаемость пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с применением антагонистов рецепторов ИЛ-6.

4. Проведение ГС+МОК экономически более выгодно по сравнению с использованием тоцилизумаба и ливелимаба.

Контактная информация:

Ракашевич Дмитрий Николаевич — аспирант.
Гродненский государственный медицинский университет.
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.
E-mail: www.rakashevichdima2011@mail.ru.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. Н. Р., Р. Э. Я.
Сбор и обработка материала: Д. Н. Р., Н. Г. М., Ю. П. К.
Статистическая обработка данных: Д. Н. Р.
Написание текста: Д. Н. Р., Ю. П. К.
Редактирование текста: Р. Э. Я., Н. Г. М.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV). Dashboard by the CCSE at Johns Hopkins University. Available at: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report 127. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332232>.
3. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020; 130 (5): 2620—9. Available at: 10.1172/JCI137244.
4. Coomes E. A., Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 2020; 30 (6): 1—9. Available at: 10.1002/rmv.2141.
5. Sinha P., Calfee C. S., Cherian S. et al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (12): 1209—18. Available at: 10.1016/S2213-2600(20)30366-0.
6. Zanza C., Romenskaya T., Manetti A. C. et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and therapy. *Medicina (Kaunas).* 2022 18; 58 (2): 144. Available at: 10.3390/medicina58020144.
7. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A meta-analysis. *JAMA.* 2021; 326 (6): 499—518. Available at: 10.1001/jama.2021.11330.
8. Stone J. H., Horick N. K., Healy B. C. Tocilizumab in Covid-19. *Reply. N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (1): 87. Available at: 10.1056/NEJMc2032911.
9. Nebreda-Mayoral T., Miguel-Gomez M. A., March-Rossello G. A. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y Leon, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2022; 40 (4): 158—65. Available at: 10.1016/j.eimce.2022.02.002.
10. Тавлуева Е. В., Иванов И. Г., Лыткина К. А. и др. Применение левилимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике. *Клиническая фармакология и терапия.* 2021; 30 (3): 7—13
11. Sanfilippo F., Martucci G., La Via L. et al. Hemoperfusion and blood purification strategies in patients with COVID-19: A systematic review. *Artif. Organs.* 2021; 45: 1466—76. Available at: 10.1111/aor.14078.
12. Abbasi S., Naderi Z., Amra B. et al. Hemoperfusion in patients with severe COVID-19 respiratory failure, lifesaving or not? *J. Res. Med. Sci.* 2021; 26: 34. Available at: 10.4103/jrms.JRMS_1122_20.

13. Surasit K., Srisawat N. The efficacy of early additional hemoperfusion therapy for severe COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Blood Purif.* 2022; 51(11): 879—88. Available at: 10.1159/000521713.

14. Якубцевич Р. Э., Ракашевич Д. Н., Невзень И. Н. Эффективность гемосорбции для подавления цитокинового шторма, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2. *Известия НАН Беларуси. Серия медицинских наук.* 2022; 19 (1): 112—9.

15. Якубцевич Р. Э., Спас В. В., Плетнев С. В. Использование магнитных полей в реаниматологии и интенсивной терапии. *Медицинские новости.* 2003; 3: 72—4.

16. Скорик В. И. Влияние магнитного поля на кровь в условиях гипоксии. *Биллетень экспериментов биологических и медицинских.* 1993; 116 (10): 386—8.

17. Якубцевич Р. Э., Ракашевич Д. Н., Невзень И. Н. Влияние магнитной обработки крови на детоксикационный потенциал гемоперфузии через отечественный гемосорбент «Гемо-Протеазасорб» у пациентов с тяжелым течением COVID-19. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2021; 19 (3): 294—300.

REFERENCES

1. Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV). Dashboard by the CCSE at Johns Hopkins University. Available at: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report 127. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332232>.
3. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020; 130 (5): 2620—9. Available at: 10.1172/JCI137244.
4. Coomes E. A., Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 2020; 30 (6): 1—9. Available at: 10.1002/rmv.2141.
5. Sinha P., Calfee C. S., Cherian S. et al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (12): 1209—18. Available at: 10.1016/S2213-2600(20)30366-0.
6. Zanza C., Romenskaya T., Manetti A. C. et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina (Kaunas).* 2022 18; 58 (2): 144. Available at: 10.3390/medicina58020144.
7. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A meta-analysis. *JAMA.* 2021; 326 (6): 499—518. Available at: 10.1001/jama.2021.11330.
8. Stone J. H., Horick N. K., Healy B. C. Tocilizumab in Covid-19. *Reply. N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (1): 87. Available at: 10.1056/NEJMc2032911.
9. Nebreda-Mayoral T., Miguel-Gomez M. A., March-Rossello G. A. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y Leon, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2022; 40 (4): 158—65. Available at: 10.1016/j.eimce.2022.02.002.
10. Tavlueva E. V., Ivanov I. G., Lytkina K. A. et al. Levilimab in patients with COVID-19 in real life practice.

Clinical Pharmacology and Therapy. 2021; 30 (3): 7—13. Available at: 10.32756/0869-5490-2021-3-31-37. [(in Russian)]

11. Sanfilippo F., Martucci G., La Via L. et al. Hemoperfusion and blood purification strategies in patients with COVID-19: A systematic review. *Artif. Organs*. 2021; 45: 1466—76. Available at: 10.1111/aor.14078.

12. Abbasi S., Naderi Z., Amra B. et al. Hemoperfusion in patients with severe COVID-19 respiratory failure, lifesaving or not? *J. Res. Med. Sci*. 2021; 26: 34. Available at: 10.4103/jrms.JRMS_1122_20.

13. Surasit K., Srisawat N. The efficacy of early additional hemoperfusion therapy for severe COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Blood Purif*. 2022; 51(11): 879—88. Available at: 10.1159/000521713.

14. Yakubtsevich R. E., Rakashevich D. N., Neuhen I. N. Hemosorption efficiency for suppressing the cytokine storm caused by coronavirus SARS-CoV-2. *Proceedings of the*

National academy of sciences of Belarus, Medical series. 2022; 19(1): 112—9. Available at: 10.29235/1814-6023-2022-19-1-112-119. [(in Russian)]

15. Yakubtsevich R. E., Spas V. V., Pletnev S. V. The use of magnetic fields in resuscitation and intensive care. *Medical news*. 2003; 3: 72—4. [(in Russian)]

16. Skorik V. I. The effect of the magnetic field on the blood in hypoxia. *Bulletin of biological and medical experiments*. 1993; 116 (10): 386—8. [(in Russian)]

17. Yakubtsevich R. E., Rakashevich D. N., Neuhen I. N. Influence of magnetic blood treatment on the detoxification potential of hemoperfusion through the domestic hemosorbent «Hemo-Proteasosor» in patients with severe COVID-19. *Journal of Grodno state medical university*. 2021; 19 (3): 294—300. Available at: 10.25298/2221-8785-2021-19-3-294-300. [(In Russian)]

Поступила 21.03.2023.

Принята к печати 28.04.2023.

Читайте в следующих номерах:

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ Ролевич А. И. и соавт. Эпидемиология рака яичника в Республике Беларусь
- ✓ Колядич Ж. В. и соавт. Результативность мероприятий по увеличению числа морфологически верифицированных диагнозов предраковых заболеваний гортани

Медицинская этика и деонтология

- ✓ Абаев Ю. К. Клятва Гиппократ и современность

Обмен опытом

- ✓ Бут-Гусаим Г. В. и соавт. Патогенетически обоснованное хирургическое лечение синдрома компрессии чревного ствола

^{1,2}С. М. РАЩИНСКИЙ, ¹С. И. ТРЕТЬЯК**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОДОЛЬНОЙ ПАНКРЕАТИКОЕЮНОСТОМИИ**¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь²Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценка эффективности продольной панкреатикоюностомии (ППЕ) при хирургической коррекции различных осложнений хронического панкреатита (ХП).

Материал и методы. В период с 01.01.2012 по 01.01.2017 г. на базе 3-го хирургического отделения (гепатологического) УЗ «ГК БСМП» г. Минска в связи с наличием осложнений ХП у 20 пациентов была выполнена ППЕ, а в 33 случаях — резекция головки поджелудочной железы с продольной панкреатикоюностомией (ЛРГПЖ+ППЕ). Результаты выполнения операций во всех группах были изучены по частоте и характеру послеоперационных осложнений до момента выписки из стационара. После выписки из стационара (период наблюдения — 36 мес) проведен анализ: количества последующих госпитализаций в связи с обострением ХП; частоты развития специфической формы сахарного диабета (ТЗсDM) у оперированных пациентов и возможную взаимосвязь способа хирургического вмешательства и употребления алкоголя на вероятности прогрессии ХП.

Результаты. Различия между сравниваемыми группами по количеству осложнений после операции статистически не были значимы (Fisher exact $p=0,725$). Летальных исходов в обеих группах сравнения не было. Выполнение ППЕ или ЛРГПЖ+ППЕ не увеличивало вероятность развития ТЗсDM после операции ($C=0,281$ / ППЕ и $C=0,268$ / ЛРГПЖ+ППЕ). Отказ от употребления алкоголя уменьшал вероятность рецидива симптомов ХП ($C=0,671$ / ППЕ и $C=0,707$ / ЛРГПЖ+ППЕ), а частоту случаев ТЗсDM у оперированных пациентов только в группе ЛРГПЖ+ППЕ ($C=0,401$). В группе ППЕ — $C=0,006$.

Заключение. Отсутствие достоверных морфологических различий у пациентов в группах ППЕ и ЛРГПЖ+ППЕ позволяет рассматривать ППЕ как альтернативное хирургическое вмешательство в тех случаях, когда отсутствует увеличение размеров головки ПЖ, синдром холестаза и хроническая дуоденальная непроходимость как осложнения ХП.

Ключевые слова: хронический панкреатит, продольная панкреатикоюностомия, способ Партингтон — Рошель.

Objective. The aim of our prospective study by several criteria without randomization was to evaluate the efficacy of the longitudinal pancreaticojejunostomy (LPJ) in the surgical management of various complications of chronic pancreatitis (CP).

Materials and methods. We have analyzed results of the treatment at 20 patients whom were performed LPJ and 33 patients — local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (LR+LPJ) on the basis of the surgical hepatology department in Minsk from January, 2012 till January 2017. For the purpose of an estimation of efficiency of the performance LPJ and LR+LPJ have been investigated on frequency and character of the postoperative complications till the moment of exchange from the hospital. After discharge from the hospital (follow-up 36 months) has been carried out the analysis: quantities of the subsequent hospitalization in cases exacerbation CP, frequency of the development of the specific diabetes form's (T3cDM) at the operated patients and possible correlation of the surgical intervention and alcohol intake on probability of the progression CP.

Results. Distinctions between compared groups by quantity of complications after operation statistically were not significant (Fisher exact $p=0,725$). Mortality was not in both groups. Performance LPJ or LR+LPJ does not increase probability of development T3cDM after operation ($C=0,281$ / LPJ и $C=0,268$ / LR+LPJ). Abandoning of alcohol intake reduces probability of relapse of symptoms CP ($C=0,671$ / LPJ и $C=0,707$ / LR+LPJ), and frequency's T3cDM at the operated patients only in group LR+LPJ ($C=0,401$). It was in the LPJ group ($C=0,006$).

Conclusions. Absence of the morphological distinctions at the patients in LPJ and LR+LPJ groups', allows to consider LPJ as alternative surgical management when there is no increase sizes of the pancreas head, jaundice and duodenal obstruction as complications CP.

Key words: chronic pancreatitis, longitudinal pancreaticojejunostomy, Partington — Rochelle technique.

HEALTHCARE. 2023; 8: 45—52.

S. M. Rashchynski, S. I. Tretyak

EFFICIENCY OF LONGITUDINAL PANCREATICOJEJUNOSTOMY

Актуальность проблемы выбора эффективного способа оперативного лечения осложненных хронического панкреатита (ХП), который в подавляющем числе наблюдений характеризуется трудноизлечимой болью и низким каче-

ством жизни, определяется возрастающей частотой его заболеваемости [1, 2]. По мере прогрессирования заболевания происходит постоянное разрушение тканей поджелудочной железы (ПЖ), появляются хроническая боль

и различные осложнения, которые проявляются нарушением проходимости главного панкреатического протока (ГПП ПЖ), желчевыводящих путей, двенадцатиперстной кишки, а в последующем к ним добавляется нарушение экзокринной и эндокринной функции ПЖ, а также увеличивается риск развития рака ПЖ [3, 4]. Во многом выбор оперативного пособия определяется клинической картиной заболевания у каждого конкретного пациента. Самой уместной будет та операция, которая является простой, безопасной и обеспечивает длительное купирование болевого синдрома и прогрессирование осложнений ХП, а также максимально сохраняет эндокринную и экзокринную функцию ПЖ [5—7]. В связи с этим в настоящее время все более широкое применение находят методики как дренирующих операций, так и сочетающие в себе принципы резекции и дренирования пораженных участков тканей ПЖ с ДПК [8, 9].

Оптимальным сочетанием простоты, безопасности и малой травматичности среди дренирующих операций у пациентов, страдающих ХП, является предложенная R. F. Partington и R. E. L. Rochelle (1960 г.) методика продольной панкреатикоюностомии (ППЕ) «бок-в-бок» на отключенной петле тощей кишки по принципам «Roux-en-Y» [8]. Непременным условием ее успеха является наличие изолированного расширения ГПП ПЖ более 7 мм без увеличения головки ПЖ воспалительного характера более 30—40 мм, что обеспечивает адекватную возможность для наложения анастомоза с рассеченным по продольной оси ГПП ПЖ. По мнению авторов, при соблюдении приведенных условий выполнение ППЕ достаточно для адекватного дренирования вирсунгова и санториниева протоков [8]. Одним из наиболее распространенных способов резекционно-дренирующих операций является локальная резекция головки ПЖ с продольной панкреатуюностомией на петле тощей кишки, мобилизованной по принципам «Roux-en-Y» (ЛРГПЖ+ППЕ), описанная в 1987 г. C. F. Frey и G. J. Smith [9]. Особенностью этого вида хирургического вмешательства является ограниченная локальная резекция тканей передней поверхности головки ПЖ (над вирсунговым и санториниевым протоками и протоком крючковидного отростка включительно) с рассечением передней поверхности тканей тела и хвоста ПЖ вдоль расширенного ГПП ПЖ по принципу R. F. Partington и

R. E. L. Rochelle [8]. Такой подход обеспечивает адекватный дренаж при истинной кистозно-фиброзной дилатации протоковой системы по типу «цепи озер» и решает проблему адекватного дренирования системы протоков головки ПЖ при воспалительном характере ее увеличения. Выполнение ЛРГПЖ+ППЕ, по мнению авторов, показано также при отсутствии эффекта от дренирующей операции при расположении очага «воспалительного поражения» в тканях головки ПЖ [9, 10].

Целью настоящего проспективного исследования, проведенного по нескольким критериям без рандомизации, является оценка эффективности приведенных выше оперативных пособий при хирургической коррекции различных осложнений ХП.

Материал и методы

В период с 1 января 2012 г. по 1 января 2017 г. на базе 3-го хирургического отделения (гепатологического) УЗ «ГК БСМП» г. Минска в связи с наличием различных осложнений ХП у 259 пациентов были выполнены различные виды резекционных, резекционно-дренирующих или дренирующих операций. Из них у 20 (7,7 %) пациентов была выполнена ППЕ, а в 33 (12,7 %) случаях — ЛРГПЖ+ППЕ. Отбор пациентов в группы проводился без рандомизации, основным критерием дифференцированного подхода являлось расширение ГПП ПЖ более 7 мм без увеличения головки ПЖ (более 30—40 мм) воспалительного характера для группы пациентов ППЕ, а в случаях, когда увеличение головки ПЖ превышало 40 мм, пациентам было выполнено ЛРГПЖ+ППЕ.

Результаты выполнения операций во всех группах были изучены по частоте и характеру послеоперационных осложнений до момента выписки из стационара. С целью оценки результатов хирургического лечения оперированных пациентов после выписки из стационара проведен анализ количества последующих госпитализаций в связи с обострением (рецидивом) ХП; частоты развития специфической формы сахарного диабета (ТЗсDM) у оперированных пациентов, определялась возможная взаимосвязь способа хирургического вмешательства с прогрессией ХП, а также влияние употребления алкоголя на частоту обострения ХП и вероятность развития ТЗсDM после хирургического лечения (период наблюдения — 36 мес).

В исследовании использован пакет программ STATISTICA 10.0 — Windows. Критический уровень значимости (p) при проверке нулевых гипотез был принят, равным 0,05. Описание количественных признаков представлено в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей $Me [QL; QU]$. Описание качественных признаков — в виде абсолютных величин и относительных частот (P). Для проверки гипотезы о различиях количественных признаков в двух независимых группах применяли критерий Манна — Уитни, для качественных признаков — критерий χ^2 Пирсона или двухсторонний вариант точного критерия Фишера. При сравнении двух зависимых групп качественных признаков был применен критерий Мак-Немара. Для определения связи между переменными использован коэффициент сопряженности (Contingency coefficient, C).

Результаты и обсуждение

В качестве группы сравнения результатов ППЕ ($n=20$) использовали классический вариант ЛРГПЖ+ППЕ ($n=33$). Группы пациентов до выполнения оперативного вмешательства (табл. 1) были сопоставимы по полу ($\chi^2=2,986$, $p=0,560$), возрасту (U -test=4,510, $p=0,138$) и длительности заболевания ХП (U -test=2,063, $p=0,482$).

Алкоголь как этиологическая причина ХП в группе ППЕ имел место в 19 (95,0 %) (95 % ДИ (73,1—99,7)) случаях. При сравнении в группе ЛРГПЖ+ППЕ употребление алкоголя до операции было отмечено у 31 (93,9 %) (95 % ДИ (78,4—98,9)) пациента. Различия между сравниваемыми группами по этому признаку были статистически не значимы ($\chi^2=0,414$, $p=0,813$). У всех 20 (100 %) (95 % ДИ (79,9—100)) пациентов группы ППЕ и в 33 (100 %) (95 % ДИ (87,0—100)) случаях в группе ЛРГПЖ+ППЕ присутствовал синдром хронической боли.

Размеры различных отделов поджелудочной железы сравнивали с результатами, полученными после выполнения МСКТА ОБП. По значению количественной переменной размеров

тела ПЖ ($U=3,665$, $p=0,160$) статистически значимых различий между группами ППЕ (20,0 [19,0; 20,5] мм) и ЛРГПЖ+ППЕ (21,0 [18,0; 24,0] мм) не было установлено. После проведения сравнения подтверждены статистически значимые различия по переменной размеров головки ПЖ между группами ППЕ (22,0 [21,0; 23,5] мм) и ЛРГПЖ+ППЕ (48,0 [41,0; 55,0] мм) ($U=0,0$, $p<0,001$). Аналогичные результаты анализа получены по переменной размеров хвоста ПЖ между группами ЛРГПЖ+ППЕ — 22,0 [17,5; 25,5] мм и ППЕ — 16,0 [15,0; 17,0] мм ($U=91,0$, $p<0,001$).

По ширине ГПП ПЖ >7 мм в группах сравнения не было выявлено различия между ними по частоте этого качественного признака. В группе ЛРГПЖ+ППЕ он был у 33 (100 %) (95 % ДИ (87,0—100)) пациентов, что пропорционально соответствовало группе ППЕ — 20 (100 %) (95 % ДИ (79,9—100)). Синдром холестаза гораздо реже ($\chi^2=9,547$, $p=0,008$) встречался у пациентов в группе ППЕ — 4 (20,0 %) (6,6—44,3) случая по сравнению с ЛРГПЖ+ППЕ — 21 (63,6 %) (95 % ДИ 45,1—79,0)). Различия между пациентами сравниваемых групп имели статистическую значимость (Fisher exact $p=0,004$). Стеноз двенадцатиперстной кишки (СДПК) с явлениями дуоденальной непроходимости был одним из наиболее редких признаков ХП в группе ППЕ — 2 (10,0 %) (95 % ДИ (1,8—33,1)) пациента. По данному признаку ХП различия между группой ППЕ и группой ЛРГПЖ+ППЕ — 15 (45,5 %) (95 % ДИ (28,5—63,4)) случаев (Fisher exact $p=0,014$) статистически значимы. Эти два признака (синдром холестаза и СДПК) были отличительной чертой у пациентов ППЕ, у которых расширение ГПП ПЖ >7 мм не сопровождалось увеличением размеров головки ПЖ более 30 мм. Статистически значимых различий по системе признаков Кембриджской классификации ХП в группах сравнения установлено не было ($\chi^2=1,901$, $p=0,386$). В группах сравнения не отмечалось различий в наличии аневризм артерий, кровоснабжающих ткани ПЖ ($\chi^2=0,262$, $p=0,987$) или вен, участвующих

Таблица 1

Возраст, пол и длительность ХП у пациентов до операции

Группа	Возраст		Длительность ХП до операции, мес		Мужчины		Женщины	
	Me [QL; QU]	Min:Max	Me [QL; QU]	Min:Max	абс.	%	абс.	%
ППЕ	40,5 [36,5; 49,5]	25:62	48,0 [37,5; 53,0]	28:64	16	80,0	4	20,0
ЛРГПЖ+ППЕ	44,0 [36,0; 51,0]	12:72	48,0 [38,0; 80,0]	7:120	30	90,9	3	9,1

в кровоснабжении ПЖ ($\chi^2=2,020$, $p=0,364$), панкреатогенному асциту ($\chi^2=1,848$, $p=0,397$) и ТЗсDM ($\chi^2=5,825$, $p=0,054$). Отсутствие достоверных морфологических различий у пациентов в группах ППЕ и ЛРГПЖ+ППЕ позволяет рассматривать ППЕ как альтернативное хирургическое вмешательство в тех случаях, когда отсутствуют увеличение размеров головки ПЖ, синдром холестаза и хроническая дуоденальная непроходимость как осложнения ХП.

Анализ результатов хирургического лечения пациентов до момента выписки из стационара проведен по количеству послеоперационных осложнений. После выполнения ППЕ отмечено небольшое количество послеоперационных осложнений — 3/15 (95 % ДИ (6,2—29,4)) случая на 100 оперированных. В группе ЛРГПЖ+ППЕ этот показатель составил 7/ 21,2 (95 % ДИ (9,6—39,4)) случаев на 100 оперированных пациентов. Различия между сравниваемыми группами по количеству осложнений после операции статистически не значимы (Fisher exact $p=0,725$). Данные о характере осложнений, которые повлияли на исход операций в ближайшем послеоперационном периоде (по системе «Clavien-Dindo complication classification») приведены в табл. 2 [11].

Между группами сравнения различия по характеру осложнений в системе «Clavien-Dindo complication classification» не подтверждены ($\chi^2=6,635$, $df=4$, $p=0,356$). В группах сравнения отсутствовали осложнения следующих категорий: «Grade IVa» — интенсивная терапия с острой недостаточностью одного органа; «Grade IVb» — интенсивная терапия с полиорганной недостаточностью; «Grade V» — летальный исход.

В клиническом обзоре J. A. Madura и соавт. проанализированы результаты научных исследований 150 публикаций и приведены сводные

результаты выполнения ППЕ у 1256 пациентов с 1960 по 2003 г. [12]. Летальность после выполнения ППЕ составила 0—4,2 %, а количество различного вида послеоперационных осложнений были в пределах 2—15,4 %. Летальные исходы и различные виды осложнений в подавляющем количестве наблюдений зарегистрированы у длительно болеющих и истощенных пациентов, что свидетельствует о целесообразности раннего хирургического лечения, которое в ряде случаев позволяет остановить прогрессию ХП [4, 5, 7, 13—15]. В проспективном исследовании W. H. Nealon и J. C. Thompson показано, что наряду с купированием болевого синдрома у 87 % оперированных пациентов сохраняется экзокринная и эндокринная функция ПЖ (срок наблюдений — 47,3 мес). В группе пациентов, лечение которых проводилось только с помощью медикаментозной терапии, функциональная полноценность тканей ПЖ сохранилась только у 21 % пациентов [14]. Результаты выполнения ППЕ заставили пересмотреть подход к принципам хирургического лечения осложнений ХП [4, 6, 7]. P. G. Lankisch и соавт. провели исследования, в которых доказано, что адекватно выбранное хирургическое пособие способно не только купировать боль, но и остановить прогрессирование процесса потери функциональной способности тканей ПЖ, уменьшить частоту рецидивов ХП [16]. Однако T. Schnelldorfer и соавт. при ретроспективном анализе ППЕ у 184 пациентов (срок наблюдения около 5,5 года) констатировали практически противоположный результат: летальность после операции составила 1 %, а различного рода осложнения после операции отмечены в 22 % случаев [17]. Боль долговременно удалось купировать только в 48 % случаев, летальность за весь период наблюдения составила 27 %, что поставило под

Таблица 2

Характер осложнений у пациентов после операции по системе «Clavien-Dindo complication classification»

Характер осложнений	ППЕ (n=20)		ЛРГПЖ+ППЕ (n=33)	
	абс.	P (95 % ДИ)	абс.	P (95 % ДИ)
Grade I	—	0,0 (0,0—20,1)	1	3,0 (0,5—15,3)
Grade II	1	5,0 (0,3—26,9)	3	9,1 (3,1—23,6)
Grade IIIa	1	5,0 (0,3—26,9)	—	0,0 (0,0—10,4)
Grade IIIb	1	5,0 (0,3—26,9)	3	9,1 (3,1—23,6)
Общее число осложнений	3	15,0 (4,0—38,9)	7	21,2 (10,7—37,7)

П р и м е ч а н и я. Grade I — не потребовавшие медикаментозной терапии или хирургического вмешательства; Grade II — медикаментозная терапия; Grade IIIa — операция под местной анестезией; Grade IIIb — операция под общей анестезией.

сомнение целесообразность проведения операции, а не медикаментозной терапии.

С целью оценки результатов хирургического лечения оперированных пациентов после выписки из стационара первоначально проанализировано количество госпитализаций пациентов в стационар до операции: в группе ППЕ — 6,5 [6; 7,5], в группе ЛРГПЖ+ППЕ — 6 [5; 9]. В течение последующих 36 мес после оперативного вмешательства отмечено статистически достоверное уменьшение количества госпитализаций (W -test, $p < 0,001$): в группе ППЕ — 2 [2; 3], в группе ЛРГПЖ+ППЕ — 2 [1; 3] соответственно. Количество пациентов, у которых отмечались эпизоды обострения ХП (последующие 36 мес), в группе ППЕ — 9/45,0 (95 % ДИ (23,8—67,9)) на 100 оперированных — статистически значимо не отличалось ($\chi^2=3,041$, $p=0,219$) от данного показателя в группе ЛРГПЖ+ППЕ — 20/60,6 (95 % ДИ (42,4—76,6)). Частота случаев специфической формы сахарного диабета в группах сравнения оперированных пациентов показана в табл. 3.

Различия между группами по числу пациентов с сахарным диабетом до операции статистически не значимы ($\chi^2=5,825$, $p=0,054$). Аналогичные результаты получены и в группах сравнения после операции, несмотря на количественный рост случаев панкреатогенного сахарного диабета ($\chi^2=7,518$, $p=0,063$). Хотя после выполнения оперативного вмешательства доля пациентов с ТЗсDM увеличилась на 15,0 % в группе

ППЕ (McNemar Chi square, $p=0,248$) и на 36,4 % — в ЛРГПЖ+ППЕ, что в последнем случае статистически значимо (McNemar Chi square, $p=0,002$). Однако оценка связи между способом оперативного вмешательства и вероятностью возникновения ТЗсDM после операции ($C=0,281$ для ППЕ и $C=0,268$ для ЛРГПЖ+ППЕ) позволила установить отсутствие влияния проанализированных хирургических вмешательств на вероятность развития этого типа сахарного диабета у оперированных пациентов.

По результатам сравнительного анализа доказано статистически значимое уменьшение доли пациентов, которые продолжали употреблять алкоголь после операции, на 45,0 % (McNemar Chi square, $p=0,008$), как в группе ППЕ с 19/95,0 (95 % ДИ (73,1—99,7)) до 10/50,0 (95 % ДИ (27,8—72,1)), так и в ЛРГПЖ+ППЕ на 33,3 % (McNemar Chi square, $p=0,003$) — с 31/93,9 (95 % ДИ (78,4—98,9)) до 20/60,6 (95 % ДИ (42,4—76,6)). Обе группы были сопоставимы по числу пациентов, употреблявших алкоголь до операции ($\chi^2=0,414$, $p=0,813$) и тех, кто продолжил употреблять алкоголь после операции ($\chi^2=2,155$, $p=0,340$).

С целью оценки возможного влияния употребления алкоголя оперированными пациентами на частоту рецидивов (обострений) ХП и возможную связь с развитием специфического типа сахарного диабета проведен анализ степени связи этих признаков в группах ППЕ и ЛРГПЖ+ППЕ (табл. 4).

Таблица 3

Число случаев панкреатогенного сахарного диабета у пациентов до и после оперативного вмешательства

Группа	Сахарный диабет				McNemar Chi square
	до операции		после операции		
	абс.	Р, % (95 % ДИ)	абс.	Р, % (95 % ДИ)	
ППЕ	7	35,0 (16,3—59,0)	10	50,0 (27,8—72,1)	$p=0,248$
ЛРГПЖ+ППЕ	7	21,2 (9,6—39,4)	19	57,6 (39,4—74,1)	$p=0,002$

П р и м е ч а н и я. Р — доля случаев на 100 пациентов; McNemar Chi square — критерий для оценки повторных измерений качественных признаков зависимых групп; p — значение статистической значимости различия по критерию Мак-Немара.

Таблица 4

Обострение ХП и сахарный диабет у пациентов, употреблявших алкоголь после операции

Алкоголь	Обострение ХП			Сахарный диабет		
	абс.	Р, %	Fisher exact p	абс.	Р, %	Fisher exact p
ППЕ нет ($n=10$)	—	0,0	$p=0,001$	5	50,0	$p=1,000$
ППЕ да ($n=10$)	9	90,0		5	50,0	
ЛРГПЖ+ППЕ нет ($n=13$)	—	0,0	$p < 0,001$	4	30,8	$p=0,029$
ЛРГПЖ+ППЕ да ($n=20$)	20	100		15	75,0	

П р и м е ч а н и я. Р — доля пациентов в группах сравнения; Fisher exact p — точный критерий Фишера; p — значение статистической значимости различия по точному критерию Фишера.

Частота возникновения обострений ХП у пациентов группы ППЕ, употреблявших алкоголь после операции, существенно больше по сравнению с теми, кто прекратил его употреблять. Ни у одного из 10 пациентов, кто прекратил употреблять алкоголь после операции, не было отмечено рецидивов ХП. Тогда как у 9 из 10 пациентов, продолжавших употреблять алкоголь после операции, были отмечены рецидивы ХП (Fisher exact $p=0,001$). Аналогичная ситуация характерна и для группы ЛРГПЖ+ППЕ, где у всех пациентов (100 %), употреблявших алкоголь после операции, отмечен рецидив симптомов ХП, а у тех, кто прекратил, наоборот, рецидивов в 100 % случаев не отмечено (Fisher exact $p=0,001$). При изучении влияния алкоголя на характер отдаленных результатов установлена умеренная связь между употреблением алкоголя и частотой рецидива симптомов ХП после операции как в группе ЛРГПЖ+ППЕ ($C=0,707$), так и в группе ППЕ ($C=0,671$). Употребление алкоголя оперированными пациентами в группе ЛРГПЖ+ППЕ привело к увеличению частоты ТЗсДМ, установлена средняя связь между этими качественными показателями ($C=0,401$). В группе ППЕ связь между употреблением алкоголя и панкреатогенным сахарным диабетом после операции в группе ППЕ доказать не удалось ($C=0,006$).

По результатам анализа девятимесячных наблюдений P. G. Lankisch и соавт. показали то, что отказ от употребления алкоголя существенно влиял на частоту рецидива болевого синдрома (Алк+ = 37 %, Алк– = 52 % при χ^2 , $p=0,042$) [16]. В долгосрочной перспективе (срок наблюдения — 10 лет) доказана возможность остановить прогрессию эндокринной недостаточности (Алк+ = 43 %, Алк– = 3 % при χ^2 , $p=0,004$) и увеличить выживаемость пациентов с ХП (Алк+ = 65 %, Алк– = 80 % при χ^2 , $p<0,001$). Анализируя результаты хирургического лечения в группе ЛРГПЖ+ППЕ за период 3,2—3,5 года С. F. Frey и К. L. Mayer отметили стойкое купирование болевого синдрома в 80—88 % случаев с послеоперационной летальностью всего лишь 0,7 % [18]. В этой публикации прогрессирование эндокринной недостаточности отмечено лишь у 10—11 % оперированных пациентов, что значительно меньше, чем при выполнении других операций [1, 5, 12, 17]. Это коррелирует с естественным течением ХП у оперированных пациентов и значительно меньше, чем в случаях, когда хирургическое вмешательство не выполнялось (до 50 % без отказа от алкоголя) [18].

W. H. Nealon и S. Matin проанализировали результаты ППЕ (срок наблюдения 81 ± 16 мес) у 104 оперированных пациентов, разделенных на 3 группы по принципу наличия боли и сочетания ее с обострением ХП [14]. Наилучший результат купирования боли (91 %) и динамика последующих госпитализаций ($7,2\pm 2,2$ до $1,1\pm 1,9$ в год) отмечен у пациентов, у которых боль сочеталась с обострением ХП. В группе, где боль присутствовала изолированно, положительный эффект был достигнут в 80 % случаев. Немаловажную роль в последнем случае сыграл тот факт, что в последней группе было больше всего пациентов, длительно принимавших опиаты и продолжавших употреблять алкоголь после операции [14], что подтверждает целесообразность раннего хирургического лечения. В проспективном стандартизованном исследовании S. S. Sidhu и соавт. показано, что внутреннее дренирование ГПП ПЖ, диаметр которого ≥ 7 мм, путем выполнения ППЕ, замедляет появление признаков экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ, уменьшает частоту обострений ХП и стойко купирует боль у 86—89 % пациентов [19]. Поэтому ряд исследователей с целью увеличения диаметра ГПП ПЖ и тем самым улучшения результата ППЕ предлагают использовать стентирование ГПП ПЖ через большой дуоденальный сосок с использованием эндоскопа (диаметр стента с покрытием 10 мм) [12, 20]. Несмотря на то что при выполнении ППЕ ткань головки ПЖ всего лишь частично рассекается, актуальность использования этой методики сохраняется и по настоящее время во всем мире [7, 8, 20—22].

Выводы

1. Отсутствие достоверных морфологических различий у пациентов в группах ППЕ и ЛРГПЖ+ППЕ позволяет рассматривать ППЕ как альтернативное хирургическое вмешательство в тех случаях, когда отсутствуют увеличение размеров головки ПЖ, синдром холестаза и хроническая дуоденальная непроходимость как осложнения ХП.

2. Выполнение ППЕ статистически достоверно ($C=0,281$) не увеличивает вероятность развития ТЗсДМ у пациентов, оперированных по поводу осложнений ХП. Отказ от употребления алкоголя уменьшает вероятность рецидива симптомов ХП ($C=0,671$ / ППЕ) у оперированных пациентов.

Контактная информация:

Ращинский Сергей Маркович — д. м. н., доцент,
зав. 3-м хирургическим (гепатологическим) отделением.
Городская клиническая больница скорой медицинской помощи.
Ул. Жуковского, 23-7, 220007, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 287-00-73.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С. И. Т., С. М. Р.
Сбор и обработка материала: С. М. Р.
Написание текста: С. М. Р.
Редактирование текста: С. И. Т., С. М. Р.

Конфликты интересов отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА

1. Majumder S., Chari S. T. *Chronic pancreatitis*. *Lancet*. 2016; 387: 1957—66.
2. Третьяк С. И., Ращинский С. М., Ращинская Н. Т., Авдевич Д. А. *Эпидемиология и этиология хронического панкреатита*. *Здравоохранение*. 2010; 1: 15—9.
3. Raimondi S., Lowenfels A. B., Morselli-Labate A. M. et al. *Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection*. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010; 24 (3): 349—58.
4. Kempeneers M. A., Issa Y., Ahmed Ali U. et al. *International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis*. *Pancreatology*. 2020; 20 (2): 149—57.
5. Mihaljevic A. L., Kleeff J., Friess H. et al. *Surgical approaches to chronic pancreatitis*. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2008; 22 (1): 167—81.
6. Lohr J. M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J, et al. *United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU)*. *United European Gastroenterol. J.* 2017; 5(2): 153—99.
7. Ke N., Jia D, Huang W. et al. *Earlier surgery improves outcomes from painful chronic pancreatitis*. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (19): e0651.
8. Partington R. F., Rochelle R. E. *Modified Puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct*. *Ann. Surg.* 1960; 152: 1037—43.
9. Frey C. F., Smith G. J. *Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis*. *Pancreas*. 1987; 2 (6): 701—7.
10. Frey C. F. *The surgical management of chronic pancreatitis: the Frey procedure*. *Adv. Surg.* 1999; 32: 41—85.
11. Dindo D., Demartines N., Clavien P. A. *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. *Ann. Surg.* 2004; 240(2): 205—13.
12. Madura J. A., Canal D. F., Lehman G. A. *Wall stent-enhanced lateral pancreaticojejunostomy for small-duct pancreatitis*. *Arch. Surg.* 2003; 138: 644—50.
13. Lamme B., Boermeester M. A., Straatsburg I. H. et al. *Early versus late surgical drainage for obstructive pancreatitis in an experimental model*. *BJS*. 2007; 94 (7): 849—54.
14. Nealon W. H., Martin S. *Analysis of surgical success in preventing recurrent acute exacerbations in chronic pancreatitis*. *Ann. Surg.* 2001; 233 (6): 793—800.
15. Nealon W. H., Thompson J. C. *Progressive loss of pancreatic function in chronic pancreatitis is delayed by main pancreatic duct decompression. A longitudinal prospective analysis of the modified Puestow procedure*. *Ann. Surg.* 1993; 217: 458—64.

16. Lankisch P. G., Lohr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W. *Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease*. *Digestion*. 1993; 54 (3): 148—55.

17. Schnelldorfer T., Lewin D. N., Adams D. B. *Operative management of chronic pancreatitis: long term results in 372 patients*. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 204 (5): 1039—47.

18. Frey C. F., Mayer K. L. *Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (Beger procedure)*. *World J. Surg.* 2003; 27 (11): 1217—30.

19. Sidhu S. S., S. Nundy S., Tandon R. K. *The effect of the modified Puestow procedure on diabetes in patients with tropical chronic pancreatitis — a prospective study*. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96 (1): 107—11.

20. Ali U. A., Pahlplatz J. M., Nealon W. H. et al. *Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis*. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, CD007884.

21. Isaji S. *Has the Partington procedure for chronic pancreatitis become a thing of the past? A review of the evidence*. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2010; 17: 763—9.

22. Ka W. M., Hoonsub S., Euisoo S. et al. *Endoscopic versus surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis*. *J. Clin. Med.* 2021; 10: 2636.

REFERENCES

1. Majumder S., Chari S. T. *Chronic pancreatitis*. *Lancet*. 2016; 387: 1957—66.
2. Tretyak S. I., Rashchinski S. M., Rashchinskaya N. T., Avdevich D. A. *Epidemiology and etiology of the chronic pancreatitis*. *Zdravookhraneniye*. 2010; 1: 15—9. [(in Russian)]
3. Raimondi S., Lowenfels A. B., Morselli-Labate A. M. et al. *Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection*. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010; 24 (3): 349—58.
4. Kempeneers M. A., Issa Y., Ahmed Ali U. et al. *International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis*. *Pancreatology*. 2020; 20 (2): 149—57.
5. Mihaljevic A. L., Kleeff J., Friess H. et al. *Surgical approaches to chronic pancreatitis*. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2008; 22 (1): 167—81.
6. Lohr J. M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J, et al. *United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU)*. *United European Gastroenterol. J.* 2017; 5(2): 153—99.
7. Ke N., Jia D, Huang W. et al. *Earlier surgery improves outcomes from painful chronic pancreatitis*. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (19): e0651.
8. Partington R. F., Rochelle R. E. *Modified Puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct*. *Ann. Surg.* 1960; 152: 1037—43.
9. Frey C. F., Smith G. J. *Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis*. *Pancreas*. 1987; 2 (6): 701—7.
10. Frey C. F. *The surgical management of chronic pancreatitis: the Frey procedure*. *Adv. Surg.* 1999; 32: 41—85.

11. Dindo D., Demartines N., Clavien P. A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* 2004; 240 (2): 205—13.
12. Madura J. A., Canal D. F., Lehman G. A. Wall stent-enhanced lateral pancreaticojejunostomy for small-duct pancreatitis. *Arch. Surg.* 2003; 138: 644—50.
13. Lamme B., Boermeester M. A., Straatsburg I. H. et al. Early versus late surgical drainage for obstructive pancreatitis in an experimental model. *BJS.* 2007; 94 (7): 849—54.
14. Nealon W. H., Martin S. Analysis of surgical success in preventing recurrent acute exacerbations in chronic pancreatitis. *Ann. Surg.* 2001; 233 (6): 793—800.
15. Nealon W. H., Thompson J. C. Progressive loss of pancreatic function in chronic pancreatitis is delayed by main pancreatic duct decompression. A longitudinal prospective analysis of the modified Puestow procedure. *Ann. Surg.* 1993; 217: 458—64.
16. Lankisch P. G., Lohr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion.* 1993; 54 (3): 148—55.
17. Schnelltdorfer T., Lewin D. N., Adams D. B. Operative management of chronic pancreatitis: long term results in 372 patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 204 (5): 1039—47.
18. Frey C. F., Mayer K. L. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (Beger procedure). *World J. Surg.* 2003; 27 (11): 1217—30.
19. Sidhu S. S., S. Nundy S., Tandon R. K. The effect of the modified Puestow procedure on diabetes in patients with tropical chronic pancreatitis — a prospective study. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96 (1): 107—11.
20. Ali U. A., Pahlplatz J. M., Nealon W. H. et al. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, CD007884.
21. Isaji S. Has the Partington procedure for chronic pancreatitis become a thing of the past? A review of the evidence. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2010; 17: 763—9.
22. Ka W. M., Hoonsub S., Euisoo S. et al. Endoscopic versus surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2021; 10: 2636.

Поступила 12.05.2023.

Принята к печати 26.05.2023.



В. В. КОЛЕДА

НЮАНСЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВЕННОЙ БАЗЫ ПО ДЕЛАМ О НЕНАДЛЕЖАЩЕМ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

СпецЮк «БелЮрЗащита», Минск, Беларусь

Жалобы на действия медицинских работников являются неотъемлемой частью повседневной деятельности учреждений здравоохранения в любой стране. При этом, как показывает практика, не всегда при рассмотрении жалоб в досудебном порядке учитываются дальнейшие процессуальные перспективы ситуации, которая явилась предметом рассмотрения по жалобе, а также недооценивается доказательственная сила некоторых внутренних документов организации здравоохранения.

Руководству медицинского учреждения, а также вовлеченным в судебное разбирательство медицинским работникам следует четко понимать, что любые документы, объяснения и ответы на жалобы могут в будущем быть источником доказательств по делу о ненадлежащем оказании медицинской помощи. Медицинским работникам и учреждениям здравоохранения в связи с возможным возникновением вопросов по защите своих прав следует озаботиться на самом начальном этапе конфликтной ситуации их возможной интерпретацией в суде.

Показательным является одно из дел, рассмотренных в одном из районных судов Минской области. Фабула дела такова: родители малолетнего ребенка обратились в суд с иском о взыскании морального вреда по факту ненадлежащего оказания медицинской помощи ребенку. Законные представители в исковом заявлении утверждали, что ребенку слишком поздно был диагностирован аппендицит на фоне подтвержденного диагноза COVID-19, что привело к запоздалому хирургическому вмешательству, осложнению течения болезни и затяжному процессу выздоровления. При этом в основу доказательственной базы Истцом был положен ответ самого учреждения здравоохранения о том, что во время проведения провер-

ки и оценки качества оказанной медицинской помощи при рассмотрении жалобы обнаружены недостатки, в связи с чем были приняты меры реагирования. Уже в ходе судебного разбирательства судом также были затребованы дававшиеся объяснения медицинских работников, из которых следовало, что они соглашались с результатами внутреннего расследования и не предпринимали действий по обжалованию привлечения их главным врачом к дисциплинарной ответственности.

При таких обстоятельствах дела и имеющейся доказательственной базе перспективы успешного представления интересов организации здравоохранения и ее сотрудников объективно вызвали сомнения. На наш взгляд, основной причиной, ухудшающей перспективу благоприятного исхода дела для учреждения здравоохранения, послужил ответ больницы на жалобу, в которой признавались недочеты в оказании медицинской помощи, а также факт привлечения медицинских работников к дисциплинарной ответственности.

Анализируя англоязычную медицинскую литературу и профильные публикации, адвокату удалось выяснить, что поздняя диагностика аппендицита на фоне COVID-19 у малолетних пациентов — достаточно распространенная проблема в общемировой медицинской практике. За время пандемии она была неоднократно описана. Кроме того, аппендицит в данной конкретной клинической ситуации мог развиваться уже на фоне COVID-19, что послужило причиной его поздней диагностики и развитием перитонита.

Таким образом, наличие публикаций на электронных медицинских ресурсах мирового уровня говорит о том, что с обвинением в медицинской ошибке и халатности можно было бы

побороться куда более эффективно. Впоследствии перспективность данной версии защиты подтвердили и авторитетные белорусские медики, совмещающие научную и практическую деятельность по данному профилю. К слову, данная проблема была обобщена, в том числе на республиканском уровне, регулятором и были даны соответствующие рекомендации по минимизации рисков неправильной или поздней диагностики в подобных ситуациях, что также могло быть успехом в деле для медицинских работников. Конечно, данная версия не исключала и правоту утверждений Истца, но она, как минимум, заслуживала право на «отработку» и исследование.

Наиболее приемлемой линией защиты для медицинского учреждения и его работников в данном случае был бы выход на заключение эксперта/пояснения специалистов, которые могли бы подтвердить или опровергнуть факт наличия ненадлежащего оказания медицинской помощи и причинно-следственную связь между данными действиями и наступлением обстоятельств, с которыми Истец связывал свое право на удовлетворение требований о возмещении морального вреда. Это, конечно, не исключало перспектив удовлетворения иска, но вопрос о том, была ли допущена реальная ошибка со стороны лечащих врачей, уже становился куда более спорным.

Однако суд не поддержал предложенный формат установления обстоятельств по делу, предсказуемо сославшись на наличие достаточных доказательств, свидетельствующих о том, что работники медицинского учреждения допустили некачественное оказание медицинской помощи и по результатам внутренней проверки само учреждение данный факт признало, о чем и сообщило в ответе на жалобу родителей ребенка. В связи с этим суд посчитал излишним вдаваться в изучение многочисленных медицинских публикаций и привлекать экспертов, а также не придавал значения анализу медицинской документации и клинических показателей пациента, равно как не посчитал заслуживающими внимания иные доводы защиты.

Исковые требования были частично удовлетворены. Из запрашиваемых 50 000 белорусских рублей в пользу ребенка взыскали 7000 белорусских рублей. Решение суда было обжаловано Ответчиком и в суде апелляционной инстанции стороны заключили мировое согла-

шение с условием выплаты в пользу Истца порядка 3000 белорусских рублей.

Важно отметить, что после взыскания данной суммы с учреждения здравоохранения последнее имело бы хорошие процессуальные перспективы взыскать эти суммы с конкретных медицинских работников, виновных в ситуации. Поэтому еще раз акцентируем внимание, что в случае вовлеченности в подобную ситуацию медицинские работники уже на стадии дачи каких-либо пояснений в рамках служебного расследования должны знать, что все написанное и сказанное ими впоследствии будет иметь юридическое значение и может быть использовано в итоге против них.

Медицинским работникам следует также понимать, что в случае их привлечения к дисциплинарной ответственности и необжалования данного действия нанимателя суды, скорее всего, будут склонны считать такую позицию как своего рода «молчаливым признанием вины» и аргументы типа «не обжаловали, потому что так не принято» или «не обжаловали, потому что не хотели тратить время» не будут считаться заслуживающими внимания оправданиями для суда.

Внимание! Поэтому Ваше несогласие с привлечением Вас к дисциплинарной ответственности по факту якобы ненадлежащего выполнения Вами своих должностных обязанностей следует обжаловать. В противном случае Вам принимать все риски и последствия такого бездействия.

Как отмечалось выше, представители организаций здравоохранения, проводя проверку по жалобам и отвечая на них, часто не до конца понимают, какие юридические последствия может иметь факт признания нарушений в действиях собственных работников. В данном случае высшему менеджменту учреждений здравоохранения следует понимать, что любое признание доводов, изложенных в жалобе, может не только удовлетворить лицо, подавшее жалобу, но и послужить основанием для судебного разбирательства. В связи с чем следует предельно внимательно относиться к содержанию ответов на жалобы и обращения пациентов и иных лиц. И признавать недочеты следует только тогда, когда организация готова в полной мере за них отвечать. Следует также учитывать, что вся досудебная переписка и результаты проверок имеют доказательственное

значение в суде, поэтому необходима четкая последовательность в позиции: либо изначально непризнание своей вины, либо понимание того, что официальное признание ошибок дает второй стороне возможность предъявления соответствующих исковых требований с максимально благоприятным прогнозом их удовлетворения в суде.

Фактические обстоятельства дела показывают также широкие перспективы для совершенствования законодательства в области ответственности за ненадлежащее качество оказания медицинской помощи.

Во-первых, действующее законодательство не учитывает фактор «сложности и напряженности» работы как смягчающее или отягчающее обстоятельство. На практике медицинский работник, работающий в тяжелейших условиях пандемии или, например, стихийного бедствия, или чрезвычайной ситуации в силу объективных причин имеет повышенный риск профессиональной ошибки.

Во-вторых, проблема диагностических *hard cases* (сложных диагностических случаев). В системе здравоохранения ошибки, связанные с диагностикой (поздней, неправильной и т. д.), составляют до 10—14 % от всех зафиксированных медицинских ошибок. Насколько лечебно-диагностические возможности и знания врача среднего уровня позволяют ему выставить правильный и своевременный диагноз в наиболее сложных диагностических случаях? И насколько в этом ответственность персональная врача в силу его профессиональной квалификации, а насколько ответственность медицинской организации?

В-третьих, приводит к вопросу, есть ли законодательная необходимость разделять или хотя бы в некоторой степени дифференцировать понятия «недостаток оказания медицинской помощи» и «недостаток в организации оказания медицинской помощи». На наш взгляд, это немного разные понятия. Если в первом случае можно говорить о прямой причинно-следственной связи между действиями именно врача (фельдшера, медсестры и т. д.) и наступившими неблагоприятными последствиями для пациента, то во втором случае системообразующим фактором, имеющим прямую причинно-следственную связь, является организационно-распорядительная деятельность управленческого персонала медучреждения, постро-

ившего систему взаимодействия персонала и структурных подразделений учреждения, а также организацию взаимодействия с иными организациями таким образом, что это приводит к несвоевременному или ненадлежащему оказанию медицинской помощи пациенту. Проработка этих вопросов позволит сегментировать персональную ответственность конкретного медика и ответственность медучреждения в целом за причиненный ущерб, что, в свою очередь, может влиять на правовые последствия для регрессных исков к конкретным медикам со стороны медицинских учреждений, где они работают, а также для применения к таким медикам квалификационно-дисциплинарных последствий в связи с произошедшим инцидентом. Тем более, что на уровне подзаконных актов встречаются примеры понимания отличия недостатков в оказании медицинской помощи и недостатков в организации медицинской помощи (*например, постановление Минозгисполкома № 484 от 30 июля 2021 «Об оценке качества медицинской помощи и медицинских экспертиз, экспертизе качества медицинской помощи»*).

Отдельно стоит отметить вопросы, возникающие в судебной практике в связи с проведением экспертизы качества оказания медицинской помощи на основании ст. 37-2 Закона «О здравоохранении». На основании данной нормы профильного закона в обязательном порядке проводится экспертиза, в том числе по жалобам пациентов на качество оказания медицинской помощи. Однако при защите интересов медицинских работников и организаций здравоохранения проблема заключается в том, что данная норма, по всей видимости, разрабатывалась как инструмент для совершенствования качества оказываемой медицинской помощи за счет выявления недостатков и не продумывались юридические последствия для медицинских работников в содержании выводов таких экспертиз.

Для адвоката при осуществлении судебной защиты медицинского работника важно отсутствие прямой или косвенной причинно-следственной связи между конкретным действием конкретного медработника и наступившими неблагоприятными последствиями. Естественно, что ответ на такой вопрос во многих случаях не может быть найден без экспертного заключения. Однако экспертиза качества медицинской

помощи, выполненная на основании ст. 37-2 Закона «О здравоохранении», может вводить суд и иных участников процессов в заблуждение относительно необходимости проведения еще одной экспертизы. Зачем что-то проводить, если уже есть документ, который называется «заключение экспертизы», в котором речь идет о качестве оказанной медицинской помощи? Есть принципиальные нюансы. Экспертная оценка качества медицинской помощи, проведенная на основании ст. 37-2 Закона «О здравоохранении», включает, в том числе на примере оценки качества медицинской помощи, оказываемой врачом общей практики, такие оценочные параметры, как:

— выписка лекарственных препаратов на льготной/бесплатной основе в пределах перечня основных лекарственных средств;

— отсутствие дублирования и необоснованного назначения лабораторных и инструментальных исследований;

— отсутствие обоснованных жалоб в течение последнего отчетного периода.

Наличие отрицательных оценок у врача общей практики по указанным, а также аналогичным параметрам может в целом привести к выводу о том, что медицинская помощь была оказана на ненадлежащем уровне, и это при том, что в подавляющем большинстве случаев такие нарушения не имеют ни прямой, ни косвенной причинно-следственной связи с причинением вреда пациенту. То есть на выводы подобного рода экспертиз влияют те факторы,

которые в настоящих судебных экспертизах качества медицинской помощи в принципе не должны учитываться. В связи с этим существует большой риск того, что выводы суда относительно качества оказанной медицинской помощи будут основываться на документе, который хотя и именуется экспертизой качества медицинской помощи, но в силу объективных обстоятельств «экспертным заключением» для судебно-следственных целей о наличии вины в ситуации, связанной с причинением вреда жизни и здоровью пациента, не является и не должен заменять собой реального экспертного исследования на предмет наличия причинно-следственных связей между действиями медицинского работника и вредом, причиненным пациенту. Таким образом, остается значительный простор для более детального и тщательного урегулирования подобных нюансов на законодательном уровне. Детальная правовая проработка данных вопросов позволит существенно улучшить правовые гарантии для всех участников спорных правоотношений в сфере медицинской деятельности.

Контактная информация:

Коледа Виталий Викентьевич — к. ю. н., адвокат.
Минская городская коллегия адвокатов,
СпецЮк «БелЮрЗащита».
Ул. Кульман, 15, 220100, г. Минск.
E-mail: vital@vvk.by.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 27.02.2023.

Принята к печати 26.05.2023.



¹Т. В. МОХОРТ, ¹Е. Г. МОХОРТ, ²Н. М. ЛИХОРАД, ²Е. В. ЖАЛЕЙКО

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ВСЛЕДСТВИЕ ДЕФИЦИТА 17-АЛЬФА-ГИДРОКСИЛАЗЫ И 17,20-ЛИАЗЫ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
²1-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) представляет собой группу наследственных заболеваний, обусловленных нарушениями синтеза гормонов коры надпочечников вследствие аутосомно-рецессивного генетического дефекта одного из ферментов надпочечников. Редкой формой ВДКН является врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие недостаточности 17-альфа-гидроксилазы и 17,20-лиазы. Описан клинический случай у пациентки с данной патологией.

Ключевые слова: врожденная дисфункция надпочечников, 17-альфа-гидроксилаза, 17,20-лиаза.

Congenital dysfunction of the adrenal cortex (CDAC) comprises a group of autosomal recessive inherited disorders that arise due to defects in one of the enzymes of steroidogenesis pathway in the adrenal glands. A rare frequency of CDAC is 17-alpha-hydroxylase and 17,20-lyase deficiency. We have described a random patient with this pathology.

Key words: congenital adrenal hyperplasia, 17-alpha-hydroxylase, 17,20-lyase.

HEALTHCARE. 2023; 8: 57—61.

CONDENITAL DYSFUNCTION OF THE ADRENAL CORTEX OF 17 ALPHA-HYDROXYLASE AND 17,20 LYASE DEFICIENCY

T. V. Mokhort, A. G. Mokhort, N. M. Likhara, A. V. Zhaleika

Врожденная дисфункция надпочечников (ВДКН) представляет собой группу наследственных заболеваний, обусловленных нарушениями синтеза гормонов коры надпочечников вследствие аутосомно-рецессивного генетического дефекта одного из ферментов надпочечников. Фермент может отсутствовать или образовываться в недостаточном количестве, что сопровождается тотальным или парциальным нарушением синтеза кортизола, альдостерона и андрогенов. Наиболее распространенными формами ВДКН являются дефицит 21-гидроксилазы и 11бета-гидроксилазы, сопровождающиеся потенциальным дефицитом кортизола и избыточной секрецией андрогенов с развитием симптоматики надпочечниковой недостаточности и гиперандрогении.

Редкой формой ВДКН является врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие недостаточности 17-альфа-гидроксилазы и 17,20-лиазы как результата мутаций гена *CYP17A1*, локализованного на хромосоме 10q24.3 и реализующегося в дефицит 1 фермента — P450c17, который обнаруживается в надпочечниках и гонадах [1]. На рисунке представлена схема стероидогенеза в надпочечниках, из которой очевидны потенциальные гормональ-

ные нарушения, следующие за недостаточностью 17-альфа-гидроксилазы и 17,20-лиазы.

В настоящее время известно более 100 мутаций в гене *CYP17A1*, большинство из которых приводит к полной потере активности обоих ферментов, хотя возможна частичная потеря ферментативной активности [2]. Также существуют сложные гетерозиготы. Приведенные факты свидетельствуют о неопределенности в корреляциях генотипа и фенотипа и выраженности различной тяжести заболевания даже при наличии одной и той же мутации. Молекулярно-генетическое тестирование гена *CYP17* считается доступным для обнаружения известных мутаций.

Впервые эта патология была описана Э. Г. Биглери (E. G. Biglieri) в 1966 г. как артериальная гипертензия (АГ) у пациентки с недоразвитыми молочными железами и аменореей. F. Mantero и соавт. представили случай ВДКН у пациента с кариотипом 46,XY с женским строением наружных гениталий, отсутствием полового оволосения и АГ. Несмотря на то что с развитием генетических исследований описаний случаев ВДКН вследствие недостаточности 17-альфа-гидроксилазы и 17,20-лиазы стало больше, эта патология остается редкой.

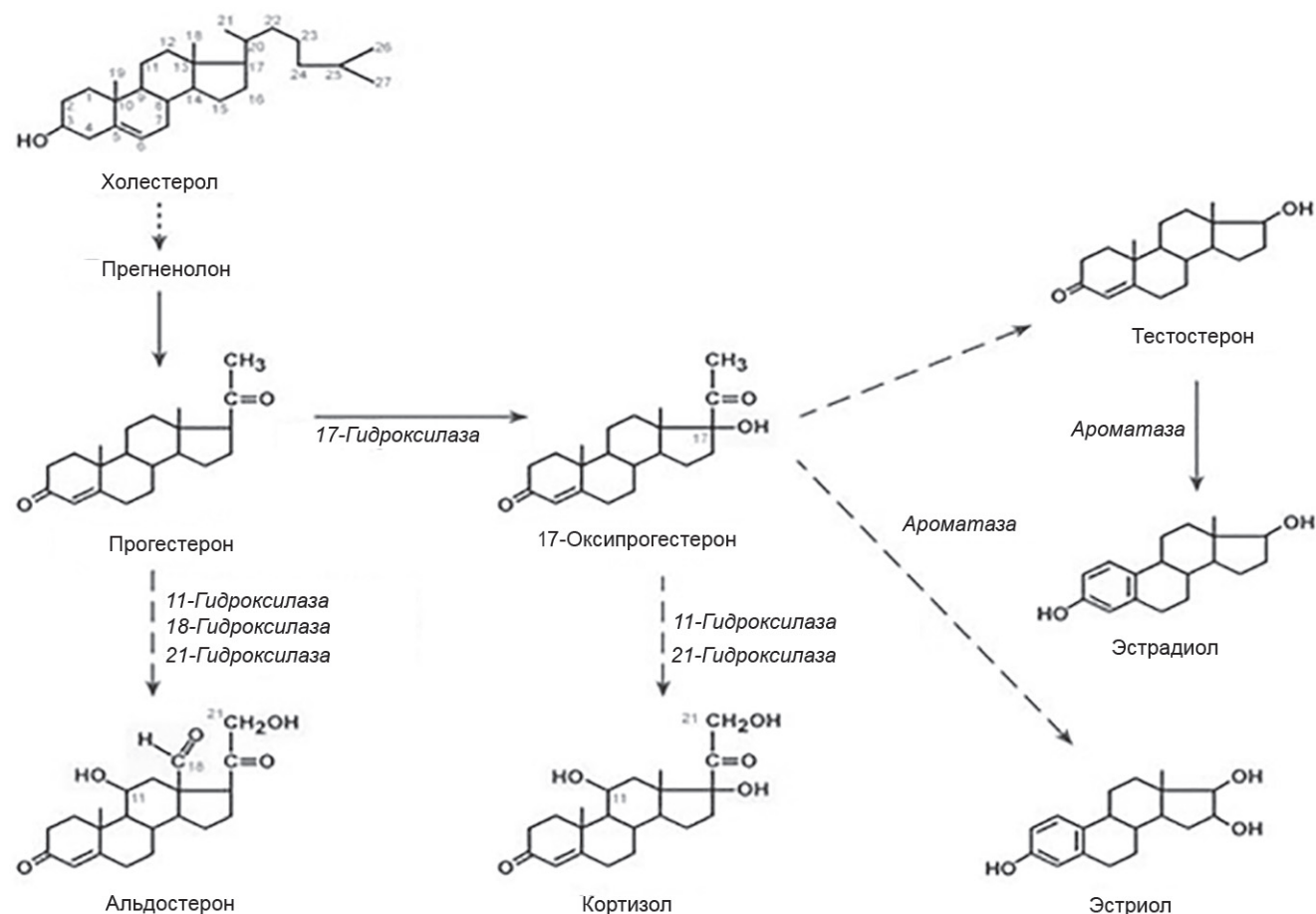


Схема стероидогенеза в надпочечниках

На долю этого заболевания приходится примерно 1 % ВДКН [3]. Отмечено, что распространенность заболевания выше в Бразилии, Китае и Японии, где дефицит 17-гидроксилазы является второй ведущей причиной ВДКН.

В настоящее время известно, что это заболевание проявляется в период полового созревания и характеризуется первичным (гипергонадотропным) гипогонадизмом, АГ, первичным гиперальдостеронизмом с развитием гипокалиемии. У пациентов с кариотипом 46XY обнаруживаются внешние женские гениталии с «замкнутой» вагиной без матки и фаллопиевых труб, яички скрыты в брюшной полости, поэтому они часто ошибочно считаются девочками до установления диагноза после инициации обследования по поводу гипогонадизма и первичной аменореи. При неполной форме заболевания, при которой сохраняется незначительная секреция андрогенов, патологию выявляют раньше, так неправильное развитие гениталий приводит к более раннему обследованию. У девочек (кариотип 46 XX) заболевание манифестирует с задержки полового раз-

вития (аменорея, недостаточное развитие вторичных половых признаков) и АГ. Независимо от пола развивается АГ, которая сопровождается выраженной гипокалиемией с симптоматикой (мышечная слабость, метеоризм).

Особенности клинических проявлений, развивающихся последовательно, редкость патологии и отсутствие возможности проведения генетических исследований определяют сложности диагностики. Представляем случай ВДКН, клинически полностью соответствующий дефициту 17-альфа-гидроксилазы и 17,20-лиазы.

Пациентка М., фенотипическая женщина, 22 года, госпитализирована в ноябре 2022 г. в эндокринологическое отделение 1-й городской клинической больницы г. Минска с жалобами на резкую слабость, периодические головные боли, повышение АД с 14-летнего возраста до 180/100 мм рт. ст., отсутствие менструаций. В течение последних 2 лет АГ повышалось регулярно, 1 год назад была госпитализирована в кардиологическое отделение по поводу гипертонического криза.

Из анамнеза: пациентка рождена от первой доношенной беременности с нормальным весом и ростом. Наличие наследственных заболеваний в семье отрицает. В 14 лет обратилась к эндокринологу по поводу отсутствия менструации. Отмечалось незначительное набухание молочных желез, отсутствие лобкового и подмышечного оволосения. При обследовании установлен гипергонадотропный гипогонадизм. Консультирована генетиками: кариотип 46XX, генетической патологии не выявлено. В это же время появились головные боли и обнаружено повышение АД (150/90 мм рт. ст.). Повышенное АД (140—160/80—100 мм рт. ст.) носило стойкий характер, с кризами до 180/100 мм рт. ст. 1 раз в месяц в течение последних 2—3 лет. Принимала гипотензивные препараты (ИАПФ, антагонисты кальция, диуретики), без эффекта.

Объективно: телосложение астеническое, рост 172 см, масса тела 51 кг. Подкожная жировая клетчатка развита слабо. АД 160/90 мм рт. ст., ЧСС 72 в минуту, пульс ритмичный. Кожные покровы обычной окраски и влажности. При осмотре у пациентки выявлено отсутствие лобкового и подмышечного оволосения. Щитовидная железа не увеличена, эластичная, безболезненная при пальпации. Половое развитие: Ах I P1 Ma 2. Status genitalis: тело матки гипоплазировано, придатки с обеих сторон не пальпируются, область их безболезненна.

При исследовании биохимического анализа крови выявлена стойкая гипокалиемия: калий 2,8 ммоль/л (норма 3,6—5,5 ммоль/л), натрий 138,2 ммоль/л (норма 120—150 ммоль/л). МРТ гипофиза — без патологии.

УЗИ органов малого таза: тело матки соответствует 9—10 годам, мелкофолликулярные яичники.

Лечение в стационаре: раствор глюкозы с калием и инсулином, внутривенно капельно — тахибен, внутрь — спиронолактон, дексаметазон, аспаркам, амлодипин.

Сочетание гиперкалиемии и АГ позволило предположить наличие гиперальдостеронизма и индуцировало определение уровней альдостерона и ренина, которые составили 980 пг/мл (норма 40—310 пг/мл), 10,44 пг/мл (норма 4,01—89,03 пг/мл) соответственно, альдостерон-рениновое соотношение составило 93,9 (норма до 30) и проведение компьютерной томографии (КТ) надпочечников (в латеральной ножке ле-

вого надпочечника образование 28×18×20 мм, плотностью +25 едН, неоднородно накапливающее контрастное вещество, в медиальной ножке и теле левого надпочечника определялись круглые образования размером 6—9 мм, плотностью +15 едН с интенсивным однородным накоплением контрастного вещества с последующим быстрым его выведением). По заключению КТ выявлены опухолевые образования левого надпочечника — феохромоцитома? Аденома? Образования правого надпочечника — аденома?

Проведено дополнительное гормональное обследование: кортизол сыворотки в нескольких исследованиях в диапазоне 3,7—19,4 нмоль/л (норма 171—536 нмоль/л); АКТГ 97,75 пг/мл (норма 7,2—63,6 пг/мл); пролактин в динамике 5,18—26,53 нг/мл (норма 3,9—27,7 нг/мл); ТТГ 1,5 мкМЕ/мл (норма 0,2—4,0 мкМЕ/мл), св. Т4 17,87 пм/л (норма 11,5—23,0 пм/л); тестостерон менее 0,05 нм/л (норма 0—5 нм/л); ЛГ 32,8 нм/л (норма 2,4—12,6 мМЕ/л); ФСГ 42,8 мМЕ/л (норма 3,5—12,5 мМЕ/л); 17(ОН)П 5,27 нг/мл (норма 0,1—0,8 нг/мл). По результатам гормонального тестирования выявлены: первичный (низкорениновый) гиперальдостеронизм; первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм; первичная надпочечниковая недостаточность.

Наличие гипогонадизма определило необходимость проведения остеоденситометрии поясничных позвонков. В динамике Z-критерий равен 5,8 в L_{II} в 2015 г.; 5,6 в L_{II} — в 2016 г., 3,7 — в 2018 г.; T-критерий равен 4,2 в L_{III}; Z-критерий равен 3,8 в 2022 г.; T-критерий — 4,2 в L_{II}. Заключение: минеральная плотность кости поясничных позвонков и шеек бедренных костей соответствует остеопорозу.

До 2022 г. пациентке назначали препараты эстрогенов и прогестерона на короткие периоды без должного эффекта. В связи с низкой комплаентностью оценить эффективность заместительной терапии не представлялось возможным.

Учитывая сочетание первичного гипогонадизма, первичного гиперальдостеронизма (гипокалиемия, низкорениновая АГ) и низкого уровня андрогенов и кортизола в сыворотке, установлен диагноз: ВДКН с дефицитом 17альфа-гидроксилазы и 17,20-лиазы. Узелковая гиперплазия надпочечников. Гипергонадотропный гипогонадизм. Вторичный остеопороз (Ткр. — 4,2).

После установления диагноза назначена супрессивная гормональная терапия дексаметазоном в первоначальной дозе 1 мг/сут. В течение нескольких дней отмечено улучшение общего состояния пациентки, стабилизация уровня сывороточного калия и снижение потребности в гипотензивных препаратах и спиронолактоне. Также принято решение о назначении холекальциферола (2000 МЕ/сут) и даны рекомендации по адекватному использованию пищевого кальция.

В связи с наличием объемного образования в левом надпочечнике для исключения признаков злокачественности проведена КТ-ангиография с оценкой коэффициента вымывания и консультация онкоуролога, который по оценке скорости вымывания рекомендовал динамическое наблюдение.

Через 1 мес от начала приема дексаметазона АД снизилось до 120/80 мм рт. ст., уровень калия нормализовался на фоне отмены гипотензивной терапии и использования препаратов калия. Гинекологом-эндокринологом в связи с малыми размерами матки рекомендована монотерапия эстрогенами в течение 3 мес (дивигель 0,1% — 1,0 г трансдермально). Через 3 мес доза дексаметазона снижена до поддерживающей (0,5 мг/сут). АД стабилизировалось на цифрах 120/70 мм рт. ст., уровень калия в сыворотке составил 4,8 ммоль/л. При проведении УЗИ органов малого таза: размеры матки 36,6 мм, 21,7 мм, 60,6 мм (с шейкой), эндометрий 7,2 мм однородный трехслойный, яичники нормального объема, фолликулярной структуры. Заключение: УЗИ-картина I фазы менструального цикла. Полученные результаты потребовали коррекции лечения и использования для защиты эндометрия препарата прогестерона (добавлен дюфастон с 16-го до 25-го дня менструального цикла, длительно).

Данные повторного КТ органов брюшной полости через 4 мес на фоне проводимой терапии: левый надпочечник увеличен в размерах за счет наличия множественных неоднородных структур, размером от 0,8 см в теле надпочечника до 2,4×1,8 см в латеральной ножке. Процент абсолютного вымывания более 60, что соответствует доброкачественному процессу. Отмеченное уменьшение аденомы в левом надпочечнике по сравнению с предыдущим КТ позволило продолжить динамическое наблюдение. В настоящее время пациентка отмечает

существенное улучшение общего состояния, наличие индуцированных менструальных кровотечений при поддержании нормальных показателей АД без гипотензивной терапии. В плане — контроль остеодеситометрии и решение вопроса о необходимости назначения антирезорбтивной терапии.

Медикаментозное лечение ВДКН с дефицитом 17альфа-гидроксилазы и 17,20-лиазы сосредоточено на супрессивной терапии глюкокортикоидами и заместительной терапии половыми стероидами. Глюкокортикоиды (дексаметазон 0,25—1,0 мг/сут) или преднизолон (2—5 мг/сут), назначаются для подавления избыточной продукции АКТГ, что приводит к уменьшению избытка минералокортикоидов, артериального давления и уровня электролитов в сыворотке крови. Заместительную терапию глюкокортикоидами следует продолжать на протяжении всей жизни в минимально возможной дозе, снижающей уровень АКТГ. Если контроль АД недостижим с помощью одних только глюкокортикоидов, следует также назначить соответствующие антигипертензивные средства. Спинонолактон или другие антагонисты минералокортикоидов являются антигипертензивными средствами выбора, поскольку основной причиной является избыток минералокортикоидов. Другие антигипертензивные средства могут быть вариантами [4]. Пациенты с 46XY, которые фенотипически относятся к мужскому полу, нуждаются в заместительной терапии тестостероном в начале полового созревания для стимулирования развития вторичных половых признаков. Хирургическое лечение у пациентов с 46XY, но фенотипически женского пола, может потребоваться для удаления неопустившихся яичек, которые представляют риск неоплазии, и вагинопластика для создания типичной женской половой анатомии [5]. Современные репродуктивные технологии могут обсуждаться при невозможности спонтанной беременности [6]. Осложнения ВДКН с дефицитом 17альфа-гидроксилазы и 17,20-лиазы варьируются в зависимости от тяжести заболевания и лечения. Важно использование минимальных доз глюкокортикостероидов, так как при избыточной терапии могут развиваться такие признаки гиперкортизолизма, как ожирение, стрии на животе, гипергликемия, усугубление остеопороза.

Прогноз как для мужчин, так и для женщин благоприятен при соответствующей заместительной

терапии глюкокортикоидами и половыми гормонами. У этих пациентов очень редко возникают серьезные проблемы, особенно без надпочечникового криза и сопутствующей заболеваемости, связанной со стрессом, инфекциями и хирургическим вмешательством. Отсутствует вирилизация, как это наблюдается при других формах ВДКН, и пациенты обычно достигают соответствующих вторичных половых признаков с помощью терапии. Кроме того, люди с дефицитом 17-гидроксилазы не имеют риска когнитивных нарушений в отличие от лиц с классическим дефицитом 21-гидроксилазы, хотя потенциальные психосоциальные трудности из-за отсутствия полового созревания и неоднозначных гениталий являются серьезной проблемой в долгосрочной перспективе для пациентов, если состояние не выявлено и оно не лечится с помощью соответствующего медицинского или потенциально хирургического вмешательства [7].

Контактная информация:

Мохорт Елена Геннадьевна — к. м. н.,
доцент кафедры эндокринологии.
Белорусский государственный медицинский университет.
Пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 292-04-87.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т. В. М., Е. Г. М.
Сбор материала: Е. В. Ж., Н. М. Л.

Статистическая обработка материала: Н. М. Л.

Написание статьи: Т. В. М., Е. Г. М.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Auchus R. J. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2017; 165 (Pt A): 71—78.
2. Breder I. S. S., Garmes H. M., Mazzola T. N. et al. Three new Brazilian cases of 17 α -hydroxylase deficiency: clinical, molecular, hormonal, and treatment features. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018; 31 (8): 937—42.
3. Matteson K. J., Picado-Leonard J., Chung B. C. et al. Assignment of the gene for adrenal P450c17 (steroid 17 α -hydroxylase/17,20 lyase) to human chromosome 10. *JCEM.* 1986; 63 (3): 789—91.
4. Zhou Q., Wu C., Wang L. et al. Clinical and genetic analysis for two Chinese siblings with 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency. *Gynecol Endocrinol.* 2012; 28 (6): 455—9.
5. Hinz L., Pacaud D., Kline G. Congenital adrenal hyperplasia causing hypertension: an illustrative review. *J. Hum. Hypertens.* 2018; 32: 150—7.
6. Kater C. E., Biglieri E. G. Disorders of steroid 17 α -hydroxylase deficiency. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 1994; 23 (2): 341—57. PMID: 8070426.
7. Kurz D. Current Management of Undescended Testes. *Curr. Treat. Options Pediatr.* 2016; 2(1): 43—51.
8. Amr N. H., Baioumi A. Y., Serour M. N. et al. Cognitive functions in children with congenital adrenal hyperplasia. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2019; 63 (2): 113—20.

Поступила 18.05.2023.

Принята к печати 30.06.2023.



С. Г. ГАВРИЛОВ, И. А. ЗОЛУТХИН

«PUBLISH OR PERISH», ИЛИ КАК ПРАВИЛЬНО ОФОРМИТЬ ПУБЛИКАЦИЮ В НАУЧНОМ ЖУРНАЛЕ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Выражение «publish or perish», то есть «публикуйся или погибай», озвученное более полувека назад Робертом Мертоном, довольно популярно в англо-американских научных кругах, несмотря на саркастическое отношение к его сути у зарубежных и отечественных ученых. Между тем в современном медицинском, и не только, научном мире распространение знаний, получение новейшей информации, междисциплинарное взаимодействие происходит именно путем публикации результатов проведенных исследований в научных журналах. Кроме того, лишь представляя результаты своих исследований публично, автор может получить признание (или потерпеть неудачу!) в той или иной области знаний. Более 3 млн рукописей получают редакции различных научных журналов ежегодно и половину из них не принимают к публикации по различным причинам. Более того, зачастую интересное исследование с новыми, перспективными результатами в глазах прочитавших опубликованную статью коллег может остаться лишь набором фраз и необоснованных заключений. Причина этого кроется в ошибках, которые авторы допускают при подготовке рукописи к публикации. Эти ошибки обусловлены не только небольшим «писательским» опытом, чаще всего они — следствие несоблюдения элементарных принципов оформления научной работы, неверного или размытого обоснования цели исследования и анализа его результатов и, к сожалению, вольного отношения к стилю изложения представляемого материала. Другим подводным камнем при определении судьбы рукописи в журнале служит ее рецензирование, а вернее сказать — его субъективный либо непрофессиональный характер.

В настоящей работе представлены рекомендации по подготовке рукописи к представлению в научный журнал, которые будут способствовать ее скорейшему рассмотрению, увеличению шансов получения положительных отзывов и сокращению сроков появления печатной версии статьи.

Ключевые слова: рукопись, научная статья, публикация, оформление рукописи, рецензирование.

The expression «Publish or perish» was voiced by Robert Merton more than half a century ago. This statement is quite popular in English-language scientific societies despite the sarcastic attitude to its essence among foreign and national scientists. Meanwhile, dissemination of knowledge, obtaining the latest information and interdisciplinary interaction in modern scientific world (including medical science) occur precisely by publishing scientific results in various journals. In addition, the author can gain recognition (or fail!) in a particular field of knowledge only through public presentation of own scientific data. Editions of various scientific journals annually receive over 3 million of manuscripts and half of them are not accepted for publication for various reasons. Moreover, interesting study with new promising results is often looked like scattered phrases and unfounded conclusions in the eyes of colleagues reading the article. This is due to the errors made by the authors in preparing the manuscript for publication. These errors are caused not only by small experience. More common reasons are nonobservance of the elementary principles of design, incorrect or unclear justification of the purpose of the study and analysis of scientific results, and, unfortunately, familiar attitude to presentation of material. Another essential aspect for a manuscript is reviewing or rather its subjective or unprofessional nature.

This review is devoted to recommendations on preparing manuscripts for submission to scientific journal. Described statements will facilitate early consideration of the manuscript, increase the chances of receiving positive feedback and shorten time of appearance of a printed version of the article.

Key words: manuscript, scientific article, publication, manuscript design, review.

HEALTHCARE. 2023; 8: 62—70.

«PUBLISH OR PERISH» OR HOW TO PROPERLY PUBLISH A MANUSCRIPT IN SCIENTIFIC JOURNAL

S. G. Gavrilov, I. A. Zolotukhin

Введение

Как следует писать статью? «Найди себе печатную машинку или найми машинистку, в зависимости от того, что можешь себе позволить, — и начинай», —

предлагает М. Mattsson [1]. Безусловно, это шутка автора и такой подход неприемлем в создании научной работы. Приоритетным вопросом для большинства начинающих авторов рукописи является не то,

как лучше подготовить рукопись к публикации, а скорее то, как можно овладеть мастерством, необходимым для создания компонентов готовящейся статьи. Первым шагом в приобретении этих навыков, без сомнения, является формирование исследовательской позиции — каждое связанное с работой событие, независимо от того, насколько обыденным оно может показаться, заслуживает анализа, внутреннего аудита, оценки его возможной пользы в случае представления широкой медицинской общественности [2].

Публикация результатов научной работы — это общение с коллегами, которое преследует цель лучшего понимания, познания сути и причин тех или иных патологических процессов, конструктивного обсуждения способов диагностики и лечения заболеваний. Распространенное заблуждение, что можно быстро получить нужную информацию и быстро донести до аудитории свои данные с помощью социальных сетей, таких как, например, Facebook, приводит, к сожалению, к деградации процесса познания, причем страдают обе стороны: и те, кто хочет сообщить о чем-то новом, и те, кто хочет узнать что-то новое. Первые, увлекаясь легкостью публичного распространения своего научного продукта, перестают получать долю объективной критики, необходимой для совершенствования работы (аудитория соцсетей не обладает для этого достаточной компетенцией, а наиболее активны в обсуждении обычно наименее компетентные). Вторые, принимая не всегда достаточно подготовленные к представлению данные и их малокомпетентное обсуждение за современный подход к научной дискуссии, в итоге заблуждаются в оценке их истинной ценности и значения. Между тем, в отличие от даже хорошего обсуждения в соцсетях, которое останется в памяти участников от нескольких дней до нескольких недель, качественной научной публикации суждена долгая жизнь и ее обсуждение может длиться годами и даже десятилетиями.

Как же написать хорошую статью, особенно если ее публикация крайне важна для успешного завершения аспирантуры, сроки которой ограничены? Процесс формирования/воспитания врача-исследователя с хорошими публикационными навыками может быть сопряжен со значительными затратами времени, а зачастую публикация нужна именно сейчас, в ближайшие месяцы. В такой ситуации выполнение ряда простых правил поможет если не ускорить наступление этого события, то есть выхода статьи, то по крайней мере предотвратить потерю времени, которую предопределяют нарушения элементарных правил оформления работы и научного стиля написания рукописи.

Информация о количестве отклоненных рукописей, частоте повторного рецензирования и сроках публикации в отечественных журналах, к сожалению, отсутствует. Относительно зарубежных журналов до-

ступны следующие цифры: ежегодно в редакции различных журналов представляют около 3 млн рукописей, из них 1,5 млн отклоняют без рецензирования; журналы Cell, Lancet, Nature не принимают к публикации 95 % рукописей; повторное рецензирование статьи происходит от 2 до 6 раз; сроки публикации статьи колеблются от 6 мес до 2 лет с момента представления научной работы в редакцию журнала [3]. По собственному опыту авторов настоящей статьи, в авторитетном международном журнале флебологического (и не только) направления срок первичного рецензирования даже хорошо подготовленной рукописи составляет 1—5 мес. Переделка первоначальной версии статьи происходит, как правило, 2 раза и более, ожидание появления статьи в «бумажном» варианте (если только вы не оплатили опцию открытого доступа) от момента подачи рукописи достигает полутора лет. Наиболее частыми причинами отказа в рассмотрении рукописи, задержки рецензирования служат неправильно выбранный для публикации журнал и ошибки в оформлении работы без учета требований журнала. В связи с этим вопросам выбора научного издания, правильного оформления рукописи следует уделять пристальное внимание, что, безусловно, будет способствовать скорейшему рассмотрению и публикации статьи

Выбор журнала

Правильный выбор журнала значительно сократит время, которое тратит исследователь на публикацию своей рукописи. Помимо временного фактора следует указать на необходимость бережного отношения к нервной системе (своей собственной и соавторов), поскольку отказ в публикации без рецензирования на основании того, что вы ошиблись журналом, вызывает эмоциональный дисбаланс. Цели и задачи научного журнала, перечень освещаемых проблем обычно можно найти на главной странице сайта издания либо на последней странице печатной версии журнала. Понятно желание авторов рукописи опубликовать результаты своих исследований как минимум в Cancer, Nature или Annals of Surgery. Однако следует соразмерять собственные амбиции и реальное положение дел. Для этого необходим тщательный анализ литературы, посвященной изучаемой проблеме, что обеспечивает понимание того, насколько проведенное вами исследование заслуживает внимания того или иного журнала. Важно учитывать дизайн проведенного вами исследования, так как нередко журналы принимают к публикации лишь результаты рандомизированных исследований, их совершенно не интересуют малые когортные, обсервационные исследования. Кроме того, высокоцитируемые журналы могут просто отказать даже в рассмотрении статьи в связи с их очень высокими требованиями. Вам могут предложить при этом в качестве альтернативы опубликовать работу в другом журнале, аффилированном с издательством, но платном. Вы вольны отказаться

от этой опции и направить свой труд в другое издание. Поэтому, посылая рукопись в редакцию, рассмотрите еще несколько журналов аналогичной тематики, чтобы в случае отказа, не теряя времени, обратиться в другое издание. Но ни в коем случае не следует предпринимать попыток одновременного представления статьи в несколько журналов. Во-первых, в академической среде это просто считается неэтичным и выявление этого факта может бросить тень на вашу будущую репутацию. Во-вторых, практикуемое журналами внешнее двойное слепое рецензирование может привести к тому, что одна и та же рукопись из разных изданий попадет одному рецензенту, что существенно уменьшит шансы положительного решения обеих редакций относительно публикации рукописи. Скорее всего, это может привести к запрету представлять результаты любых исследований в данный журнал на неопределенный срок.

L. Chipperfield и соавт. (2010) при выборе журнала для публикации результатов собственных исследований рекомендуют руководствоваться следующими ключевыми моментами [4]:

1. Определить целевую аудиторию публикации (для кого интересна и важна изучаемая проблема: для практикующих врачей, исследователей, ординаторов и т. д.).

2. Определить особенности контакта издания с целевой аудиторией (электронные или печатные варианты финальной версии статьи).

3. Оценить возможности для читателей ознакомиться со статьей (открытый доступ, платная подписка, индексация в базах Medline, Scopus, Web of Science и др.).

4. Определить приоритетный тип журнала, соответствующий потребностям автора публикации (хирургический или нехирургический, междисциплинарный, отечественный или международный и пр.).

5. Выяснить, как скоро опубликуют статью в случае ее принятия журналом и насколько актуальной будет публикация данных, скажем, через 1 или 2 года с момента окончания исследования или подачи рукописи.

Эти рекомендации позволят значительно сэкономить время, затрачиваемое на публикацию результатов исследования. Например, первичное рассмотрение рукописи в редакции журнала, так называемый «редакторский отбор», может занимать от 1 нед до 2 мес и, если журнал априори выбран неверно, автор уже потеряет около месяца, а это, особенно в финале аспирантуры, достаточно значимый срок. Более того, подготовка статьи для подачи в другой журнал также займет определенное время, что вызвано зачастую разными требованиями к оформлению рукописи. Таким образом, получая отказ в публикации, обусловленный неправильно выбранным изданием, и курсируя от журнала к журналу, автор рискует неделями и месяцами драгоценного времени. К другим критериям при выборе журнала относят процент отклоне-

ния рукописей, импакт-фактор издания, ограничения объема статьи, плата за публикацию или цветные иллюстрации.

Ну и, конечно же, очень важен научный статус, уровень журнала, так как публикация в уважаемом рецензируемом журнале — «большое перо в академической кепке» [1], в отличие от изданий, где решение о качестве представленной статьи основано только на мнении главного редактора либо редколлегии. Подавая статью в малоизвестный, плохо цитируемый журнал, неважно, российский он или международный, вы невольно признаетесь себе и коллегам, как мало значат результаты вашего собственного исследования. Многие ученые, находясь под дамокловым мечом ежегодных отчетов, в которых особо приветствуются публикации в иностранных журналах, готовы подать рукопись куда угодно, лишь бы ее быстро приняли и опубликовали. Для отчета это, может быть, и подойдет, наши бюрократы часто бывают неразборчивы. Но вот ваши собственные коллеги наверняка проверят, что это за журнал со звучным иностранным именем, в котором вам посчастливилось опубликоваться. Вряд ли ваше реноме в их глазах вырастет, когда они узнают, что этот журнал относится к категории «мусорных» — это явление международное, а не только наше, отечественное. Вот почему перед тем как отправлять рукопись, внимательно изучите, что собой представляет издание, в каких базах индексируется. Обратите внимание на предыдущие выпуски журнала, просмотрите статьи по вашей тематике, если они вообще есть, постарайтесь оценить их уровень или попросите своих более опытных коллег это сделать. А потом задайте себе вопрос: хотите ли вы, чтобы ваше исследование было опубликовано по соседству с теми статьями, которые вы увидели на страницах журнала?

Этапы создания рукописи

Необходимые для представления научной работы разделы статьи были определены давно и практически не изменяются в течение последних 50 лет [5, 6]. Этих разделов, как правило, четыре (хотя некоторые журналы выделяют пятый — заключение или вывод), а именно: введение, методы, результаты и обсуждение. Они были фактически увековечены в 1965 г., когда Брэдфорд Хилл создал аббревиатуру IMRAD [7]:

(I) «Introduction», «Введение» — раздел, при написании которого следует ответить на следующие вопросы: в чем состоит суть проблемы; почему я решил изучить это; что было известно об этом раньше; взглянул ли я на это по-новому; почему я думаю, что мой подход к решению данной проблемы может предоставить новую информацию о ней?

(M) «Methods», «Методы» — раздел, включающий информацию о пациентах, методах обследования и лечения, оборудовании, способах статистического анализа. В нем необходимо ответить на вопрос: как я изучил проблему?

(R) «Results», «Результаты» — раздел, который является самоописательным, то есть здесь представляют результаты собственных исследований без сколько-нибудь значимого их анализа. Вопрос в нем стоит так: что я обнаружил в результате исследования?

(A) «And», «и» — делает аббревиатуру акронимом (IMRandD).

(D) «Discussion», «Обсуждение» — раздел, предполагающий анализ, обсуждение полученных результатов и их сравнение с имеющимися данными по проблеме. Он включает ответы на ряд вопросов: что означают полученные мною результаты; каково их значение (и их ограничения) в решении исследованной проблемы; что случилось бы, если бы я сделал одну или две вещи по-разному; подтверждают ли мои выводы предыдущие исследования или противоречат им; какие другие вопросы можно поднять в свете полученных мною результатов; какие перспективы в решении дальнейших вопросов по проблеме можно предположить?

Выполнение какого-либо исследования и представление его результатов в виде статьи не обязательно должно привести к решению проблемы. Но ваши данные могут оказаться способны осветить часть возможного решения, определить направление дальнейших исследований, выявить возможные ошибочные тенденции.

Один из основополагающих моментов успешной публикации — четкое следование инструкциям для авторов, которые в настоящее время представлены в свободном доступе в подавляющем большинстве журналов и среди которых следует отметить:

1. Требования к формату текста (размер, интервалы, переносы слов).

2. Требования к графическим объектам (разрешение рисунка, формат таблицы, их количество и способы их легендирования — в тексте, отдельным файлом либо вместе с рисунками/графиками/таблицами).

3. Ограничения количества слов/знаков в статье в зависимости от ее формата (оригинальная исследовательская статья, обзор литературы, случай из практики, письмо в редакцию).

4. Правила оформления реферата (структурированный, неструктурированный, с введением или без такового, количество слов/знаков в реферате).

5. Требования к оформлению статьи и списка литературы (количество источников для разных типов статей, стиль оформления — ГОСТ, APA Style¹, AMA Style², ванкуверский³ и пр.).

6. Для англоязычных журналов необходимо выполнить перевод рукописи, либо прибегнув к услугам профессионального переводчика медицинских текстов, либо взаимодействуя с коллегами — носителями английского языка. В крупных издательствах (Elsevier, Springer, SAGE Publishing и др.) существует платный сервис редактирования англоязычных рукописей, представленных не носителями английского языка.

Совет авторов

Если вы планируете представить свою рукопись в англоязычный журнал, то оптимальным вариантом будет создание текста сразу на английском языке. Стилистические, синтаксические, пунктуационные, грамматические особенности русского языка таковы, что аналогичная по объему информация, изложенная по-русски, займет в 1,5—2 раза больше места в тексте, чем изложенная на английском языке. Написанный на русском языке текст статьи в англоязычном варианте может выглядеть просто нелепо, поскольку переводчик будет переводить в том числе не имеющие никакого значения и смысла на английском языке выражения, слова и нюансы. Даже в самом лучшем варианте, когда научная составляющая статьи превосходна, мнение редактора и рецензентов может испытать серьезное негативное воздействие в результате такого перевода. Вместе с тем исследователям, не владеющим в должной мере иностранным языком, не следует отчаиваться и ставить крест на попытках публикации в международных журналах, а нужно предпринять все возможные шаги по улучшению качества текста для наилучшего его понимания зарубежными читателями.

В таблице представлены требования, предъявляемые к оформлению рукописей в большинстве журналов с точки зрения best practices — наилучшего качества оформления.

Это обобщенные требования к оформлению публикаций, именно на эти позиции обращают внимание редакторы журналов и рецензенты. Их могут изменять, они варьируют в различных журналах, поэтому у каждого издания есть актуальные и доступные

¹APA Style — стиль оформления академических работ, разработанный Американской ассоциацией психологов, содержит рекомендации по организации статьи, а также рекомендации по оформлению цитат, сносок, таблиц, по шрифту и структуре статьи.

²AMA Style — формат, разработанный для оформления статей, публикуемых в журналах Американской медицинской ассоциации. Стиль AMA устанавливает стандарты формата написания и цитирования работ для авторов и редакторов в области медицины и смежных областях.

³Vancouver Style — стиль оформления ссылок в научных работах, предусматривает использование ссылок в тексте работы каждый раз при цитировании источника. Сфера применения — медицина и физические науки. Используется в MEDLINE и PubMed.

Таблица. Основные принципы представления разделов рукописи

Table. Basic principles for presenting manuscript sections

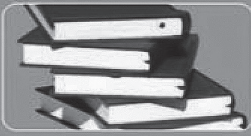
Раздел	Требование
Название и резюме	Убедитесь, что название и резюме соответствуют требованиям журнала относительно структуры, формы, количества слов/знаков Убедитесь, что название статьи и содержание резюме логически совпадают и четко связаны друг с другом Убедитесь, что выводы точно отражают результаты, при необходимости включите р-значения и абсолютные числа для ключевых моментов в реферате Укажите ключевые слова в соответствии с требованиями журнала
Введение	Четко сформулируйте цель исследования (часто концептуализация проблемы и подход к ее решению отражены недостаточно) Укажите актуальность вопроса исследования для медицины или какого-либо ее раздела Обратите внимание на связи с другими исследованиями по изучаемой проблеме Излагайте вступление четко и лаконично, избегая лишних слов/выражений и исторических справок
Методы	Представьте полное объяснение методологии исследования, включая дизайн исследования, принципы сбора и анализа данных, уделяя особое внимание: отбору больных/образцов, в том числе критериям включения и исключения, а также любым этическим соображениям (Хельсинкская декларация, информированное согласие, одобрение локального этического комитета); описанию рандомизации или других используемых групповых методов назначения; описанию заранее определенных критериев оценки результатов исследования; обоснуйте выбор основного критерия оценки Опишите методы инструментальной, лабораторной диагностики либо укажите работы/ссылки, где они были представлены ранее в полном объеме Для рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) следуйте инструкциям журнала относительно соблюдения актуальной версии CONSORT*
Результаты	Подробно и точно опишите популяционные характеристики пациентов, продолжительность исследования, недостающие данные, проблемы контроля качества проведения исследования или отклонения от принятого протокола исследования Представьте отчет о результатах, используя таблицы и рисунки Проверьте, позволяет ли журнал превышать количество слов/знаков, рисунков, таблиц или ссылок в качестве дополнительных онлайн-данных Проверьте соответствие между сообщаемыми данными в тексте и таблицах/рисунках
Обсуждение	Начните с простого изложения основных выводов, а затем сильных и слабых сторон исследования, ограничений и того, что исследование добавляет к предыдущим знаниям Кратко опишите, насколько результаты соответствуют или не соответствуют другим аналогичным исследованиям Обсудите любые факторы, препятствовавшие проведению исследования, и их влияние на конечный результат Избегайте чрезмерной многословности — редакторы и рецензенты описывают этот раздел как слишком многословный и содержащий необъективную информацию
Заключение	Не преувеличивайте значение полученных результатов и их влияние на решение изучаемой проблемы Убедитесь, что выводы относятся непосредственно к заявленной цели исследования, а не к целям других исследований Избегайте чрезмерных обобщений результатов исследования, включая неоправданные экстраполяции за пределы фактической изученной популяции Помните, что кроме РКИ могут быть и другие работы, направленные на решение проблемы, аналогичной вашей, и наоборот Сообщайте, если это применимо, о необходимости проведения дальнейших исследований, посвященных изучению искомой проблемы.
Список литературы	Строго следуйте правилам журнала и инструкциям по оформлению. В подавляющем большинстве случаев журналы рекомендуют использовать ванкуверский стиль В большинстве случаев ссылки на неопубликованные работы неприемлемы

Примечание. * — Единые стандарты представления результатов рандомизированных контролируемых исследований (CONsolidated Standards Of Reporting Trials — CONSORT), которые должны помочь авторам повысить качество отчетов за счет использования специального контрольного списка и схемы, отражающей процесс проведения РКИ.

инструкции для авторов, чтению которых следует уделять большее внимание, нежели общепринято. Надежды на то, что несоблюдение стиля оформления статьи или списка литературы не заметят, а ошибки исправит научный редактор или корректор, заканчиваются либо отклонением рукописи, либо существенным увеличением срока ее отправки в журнал и последующего рассмотрения. На **рис. 1** показаны 10 наиболее частых ошибок, которые допускают авторы при подаче рукописи в журнал.

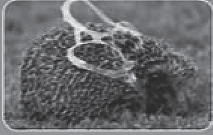
Безусловно, авторам рукописей следует акцентировать свое внимание на результатах проведенного исследования, его целостности и последовательности. Вместе с тем написание научной статьи со скрупулезным учетом редакционных требований значительно повышает качество представляемого материала и увеличивает шансы принятия работы к рассмотрению и последующей публикации.

Определенно, красной тряпкой для научного редактора журнала и рецензента служит стиль изложения



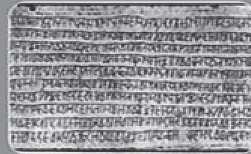
1. Игнорирование инструкций для авторов

Следуйте всем инструкциям журнала, касающимся количества слов, полей страницы, нумерации страниц, пробелов, текстовых ссылок, ссылок, рефератов, формата рукописи и т.д. Убедитесь, что ваши вопросы к редактору не указывают на то, что вы не читали/не следовали инструкциям журнала для авторов.



2. Предоставление противоречивых данных

Убедитесь, что цифры в тексте статьи соответствуют таковым в таблицах, на графиках, рисунках. Перед подачей статьи в журнал всегда проверяйте совпадение данных, приведенных в различных разделах рукописи.



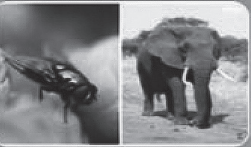
3. Пренебрежение правилами цитирования журнала

Убедитесь, что все ссылки из списка литературы присутствуют в тексте статьи и ни одна из них не является неточной. Проверьте стиль оформления списка литературы.



4. Анонимность участников исследования (пациентов, добровольцев)

Если в вашем исследовании содержится какая-либо информация, которая может идентифицировать участников, убедитесь, что вы получили их информированное согласие.



5. Преувеличение выводов

Ваши выводы должны быть полностью подтверждены данными. Не делайте ложных или чрезмерно грандиозных заявлений о потенциале вашего исследования. Не будьте избирательны в интерпретации результатов: не следует избегать отрицательных или нейтральных данных, фокусируясь только на положительных аспектах исследования.



6. Грамматические и стилистические ошибки

Соблюдайте правила пунктуации, правильно используйте знаки препинания. Расшифруйте все сокращения. Не следует использовать разные аббревиатуры для одного и того же термина в статье.



7. Создавайте пояснительные сноски

Не пренебрегайте объяснением вещей, которые кажутся вам очевидными; они не обязательно кажутся таковыми читателям. Объясните такие подробности в сноске, указав, например, что значения данных, представленные в таблицах, являются округленными значениями.



8. Отправка неполных или неправильно заполненных форм

Убедитесь, что вы правильно и полностью заполнили все формы, как того требует журнал, такие как авторство, конфликт интересов и т.д. Убедитесь, что ни одна из форм не пропущена. Вы можете избежать ненужных задержек в процессе публикации, следуя этим рекомендациям.



9. Представление рукописи в несколько журналов

Не отправляйте одну и ту же рукопись или даже ее часть в 2 или более журналов одновременно. Это расценивается как нарушение этики публикации. Это справедливо даже в том случае, если у журналов разные целевые аудитории.



10. Непонимание замечаний/исправлений редактора

Не подвергайте сразу же сомнению изменения, внесенные редактором журнала, без предварительного понимания причин этих изменений. Внимательно прочитайте отредактированную рукопись, а также сопроводительное письмо редактора, отправленное вместе с ней, прежде чем поспешно подвергать сомнению любые сделанные изменения.

Рис. 1. Инфографика. 10 типичных ошибок авторов в оформлении научной работы.
Fig. 1. Infographics. 10 typical mistakes in design of a manuscript

материала. Особенно это касается рукописей на русском языке, направляемых в отечественные журналы. Русский язык во многих отношениях сложнее английского, а рецензентами в ведущих российских медицинских журналах обычно выступают коллеги, обладающие хорошим чувством родного литературного языка. Неудивительно, что грамматическая и лексическая небрежность, использование характерных для устной речи, но недопустимых в научной работе выражений, жаргона вызывает раздражение рецензентов, которое переносится на статью в целом, негативно влияя на оценку представленных результатов исследования. Нередко авторы путают и смешивают не только разделы статьи, но и времена, падежи и склонения. Надеемся, что представленная на **рис. 2** инфографика поможет авторам правильно использовать времена

глаголов в написании разделов рукописи и исключит применение таких выражений, как например: «метод лечения использовался», «пациенты обследовались», «исследование включало 100 больных» и т. д.

Следует отдельно остановиться на пунктах «Конфликт интересов» и «Финансирование». Если в некоторых отечественных научных журналах этим опциям статьи не придают большого значения, то в зарубежных изданиях и ведущие российские журналы невозможно представить рукопись без заполнения специальных форм раскрытия информации о конфликте интересов, вне зависимости, имелся таковой или нет. Факт финансирования крупного многоцентрового исследования какой-либо фармацевтической компанией или фирмой — производителем оборудования, невозможно скрыть, поскольку лекарственный препарат

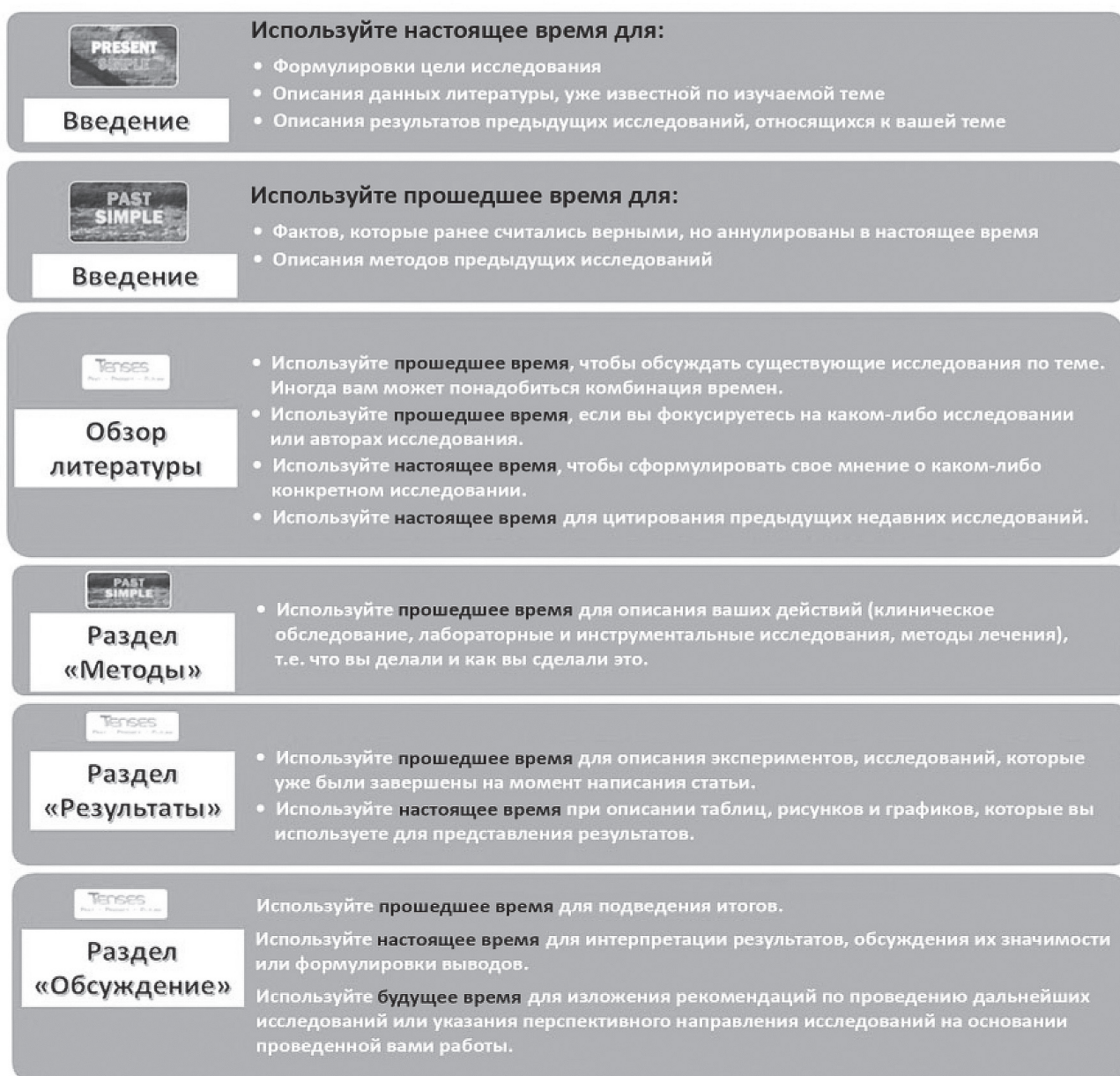


Рис. 2. Инфографика. Использование времен в научной статье.
Fig. 2. Infographics. The use of tenses in a manuscript

или инструмент безвозмездно предоставляют именно производители и настаивают на указании этого в тексте рукописи. Если при наличии очевидного конфликта интересов вы пытаетесь сделать вид, что ничего такого в вашей работе нет, вам следует помнить, что редактор и рецензенты не такие простаки, как может показаться. Скорее всего, они такие же исследователи, как и вы, и хорошо представляют себе, как исследовательские процессы устроены изнутри. Не выставляйте себя в невыгодном свете, пытаясь скрыть очевидное. Тем более что ничего плохого в конфликте интересов нет — большинство исследований в мире проводится при чем-то стороннем финансировании. Следует отметить, что, несмотря на финансовые затраты медицинской компании, она не должна рассчитывать на однозначно положительные результаты исследования и будет рассматривать вариант получения отрицательных выводов. В теории должно быть так — на практике происходит по-разному. В исследовательской жизни авторов этой статьи был эпизод, когда некое средство для лечения венозной патологии не получило положительной оценки по результатам проведенного при их участии исследования. Представление этих данных обрушило на головы авторов и их соисследователей поток критики производителя и голословных обвинений в необъективности работы. Тем не менее это мало повлияло как на окончательное заключение по исследованию, так, впрочем, и на агрессивную политику компании, направленную на широкое распространение изученного лечебного средства. Среди причин, по которым необходимо указывать конфликт интересов, могут быть и законодательные, общественно значимые аспекты. Например, британский NICE (Национальный институт здоровья и клинического совершенствования) не рекомендует к применению методику цианакрилатной облитерации большой подкожной вены при варикозной болезни именно потому, что исследования, посвященные применению этой технологии, спонсировала компания Sapheon, затем — Medtronic. Так или иначе, факт финансирования, если таковое было, необходимо указывать при подготовке к публикации любой рукописи, даже если вы описываете наблюдение за облаками в разное время суток.

Понятие о рецензировании

В настоящее время большинство изданий практикуют внешнее двойное слепое рецензирование. Это означает, что рукопись будет анонимно (автор не знает, кто рецензирует статью, рецензент не должен знать автора работы) оценена двумя учеными, не входящими в редакционную коллегию журнала и ориентирующимися в изучаемой проблеме. Последний момент крайне важен, так как, например, исследователь, являющийся специалистом в лечении перитонита, не может квалифицированно, с учетом современных тенденций оценить работу, посвященную гибридным технологиям в сосудистой хирургии либо нейробио-

логическим аспектам патогенеза болевого синдрома. Грамотная рецензия на статью — залог повышения качества представленного материала [8, 9].

Идеальный рецензент относится к статье как фактический ее соавтор, который видит своей целью максимальное улучшение работы. Замечания и требования хорошего рецензента в состоянии сделать статью гораздо более привлекательной во всех отношениях. Кажущиеся незначительными или странными замечания чаще всего направлены исключительно на пользу авторам и их исследованию — дело в том, что взгляд со стороны способен уловить недостатки, не замеченные исследователями ранее, при написании рукописи.

Все вышесказанное — это в идеале. К сожалению, реальная практика в большинстве случаев далека от совершенства. Во-первых, институт рецензирования — это абсолютно безвозмездный труд ученых, не получающих в результате никакого материального возмещения за потраченное время и каких-либо преференций при публикации в журнале, где они осуществляют рецензирование. Во-вторых, никто и ничем не регламентирует работу рецензента, отсутствуют общепринятые требования и правила рецензирования научных статей. Как следствие, в-третьих, нередко рецензенты не анализируют представленную для оценки работу, а предлагают собственное видение касательно проведения исследования, которое им приходится оценивать, и свою интерпретацию полученных результатов. Следует подчеркнуть, что эта проблема особенно характерна для отечественных изданий. Наши коллеги здесь часто грешат необъективностью при оценке работы, если она противоречит их взглядам на проблему. В итоге начинается бесконечный процесс «препираательства» и «пикирования» автора и рецензента, далекий от конструктивного решения спорных вопросов. И проблема здесь не в самих рецензентах, а именно в отсутствии общепринятых требований к рецензии на статью, которые бы четко регламентировали, что и как должен делать рецензент, нормы и правила взаимодействия автора и рецензента.

Ситуация усугубляется тем, что редакция журнала обычно принимает сторону рецензента, особо не вникая в суть научной дискуссии, и рекомендует устранить недостатки рукописи согласно требованиям рецензента. Это относится к большинству отечественных и зарубежных изданий. В некоторых зарубежных журналах редакция предлагает внести исправления в статью согласно пожеланиям рецензента либо обосновать отказ вносить эти изменения. Кроме того, учитывая практику двойного рецензирования, мнение второго рецензента может быть диаметрально противоположно мнению первого либо замечания рецензентов могут противоречить друг другу. Конечно, менторский тон, ультимативные требования в ходе рецензирования недопустимы, необходим диалог

исследователей, рецензентов и редакции, основанный на взаимном уважении и конструктивизме [10, 11]. Основная цель этого диалога — определить, имеет ли место квалифицированное научное исследование или его нет. Для этого следует оценить правильность оформления рукописи согласно требованиям журнала, мощность исследования, обоснование и достаточность использованных методов исследования, соответствие современным требованиям к лечению изучаемой патологии, полученные результаты, их достоверность (статистику), объективность и применимость в практической деятельности, необязательно в настоящее время, — возможно, в перспективе. Ведь научная статья — не единственное и окончательное решение изучаемой проблемы, а чаще всего — лишь ее часть.

Подводя итоги сказанному, необходимо признать, что на настоящий момент рецензирование, несмотря на все его недостатки, — единственный инструмент, с помощью которого возможно дифференцированно оценивать качество научных статей, отсеивать работы низкого качества и публиковать квалифицированные научные исследования, клинические наблюдения и обзоры литературы. Как указал в своей работе J. Price, «...у нас нет профессиональных рецензентов... они формируются, рецензируя статьи из наших журналов» [12].

Заключение

Шансы успешной публикации рукописи значительно возрастают при соблюдении правил ее оформления, установленных журналом. Научный стиль изложения материала, грамотное оперирование данными литературы, логичный анализ полученных результатов определяют успех в процессе распространения собственных гипотез и научных изысканий. Между тем отказ в рассмотрении статьи каким-либо журналом даже при условии соблюдения всех правил подачи рукописи не является приговором, такая ситуация не должна обескураживать авторов, напротив, она стимулирует поиск новых возможностей для публикации проведенных исследований. Авторы статьи рассчитывают, что настоящая информация будет способствовать повышению качества рукописей, представляемых в научные журналы, снижению количества отказов в публикации и ускорению представления новых, необходимых для практического здра-

воохранения сведений о патогенезе, диагностике и лечении различных заболеваний в центральной медицинской печати.

Сведения об авторах:

Гаврилов С. Г. — <https://orcid.org/0000-0002-2307-2176>

Золотухин И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6563-0471>

Автор, ответственный за переписку:

Гаврилов С. Г., e-mail: gavriloffSg@mail.ru

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С. Г. Г., И. А. З.

Написание текста: С. Г. Г., И. А. З.

Редактирование: С. Г. Г., И. А. З.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mattsson M. A. *Preparing a Manuscript for Publication. Occupational Therapy in Mental Health*. 1988; 7(4): 69—79. https://doi.org/10.1300/J004v07n04_06.
2. Wittek M. R., Jo Williams M., Carlson A. M. *Evidence development and publication planning: strategic process. Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25(11): 2723—2727. <https://doi.org/10.1185/03007990903297782>.
3. *House of Commons Science and Technology Committee. Peer re-view in scientific publications. London, UK: House of Commons; 2011. Vol. 1.*
4. Chipperfield L., Citrome L., Clark J. et al. *Authors' Submission Toolkit: a practical guide to getting your research published. Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26(8): 1967—82. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.499344>.
5. DeBaKey L. *The scientific journal. Editorial policies and practices: Guidelines for editors, reviewers, and authors. St. Louis, MO: The C.V Mosby Company; 1976.*
6. Bishop C. T. *How to edit a scientific journal. Philadelphia, PA: IS1 Press; 1984.*
7. Hill B. A. *The reason for writing. The Britbh Medical Journal.* 1965;2:1181-1184.
8. Leventhal P., Evans K., Langdon-Neuner E. *Manuscript Writing. Medical Writing.* 2012; 21(2): 164—72. <https://doi.org/10.1179/2047480612Z.00000000037>.
9. Garg A., Das S., Jain H. *Why We Say No! A Look Through the Editor's Eye. J. Clin. Diag. Res.* 2015; 9(10): JB01-5. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/17160.6699>.
10. Hailer K. B. *Diversity, Debate and Discourse. J. Obstet. Gynecol. Neonat. Nurs.* 1991; 20(4): 283.
11. Felton G., Swanson E. *Peer Review. J. Prof. Nurs.* 1995; 11(1): 16—23.
12. Price J. H. *Quality Assurance of Published Manuscripts: The Role of Manuscript Reviewers. Am. J. Health Education.* 2002; 33(1): 3. <https://doi.org/10.1080/19325037.2002.10604712>.



Ю. К. АБАЕВ

ДУХОВНАЯ СУЩНОСТЬ КЛЯТВЫ ГИППОКРАТА

Редакция журнала «Здравоохранение», Минск, Беларусь

Статья посвящена сравнительному анализу положений Клятвы Гиппократова и заповедей книг Священного Писания Ветхого и Нового Завета. Приведен оригинальный текст Клятвы на ионийском диалекте древнегреческого языка и на русском языке. Освещены история возникновения Клятвы, отражающей школьно-ремесленный быт врачей-асклепиадов, стоящих у истоков традиции понимания нравственного самосознания врача и причина ее многовекового авторитета. Дана оценка исторического значения Клятвы. Показана совместимость христианских моральных ценностей и основных положений Клятвы Гиппократова.

Ключевые слова: Клятва Гиппократова, Священное Писание, сравнительный анализ, история, христианские моральные ценности.

The article is devoted to a comparative analysis of the provisions of the Oath of Hippocrates and the commandments of the Books of the Holy Scripture of the Old and New Testament. The original text of the Oath in the ionic dialect of the ancient Greek language and in Russian is given. The history of the emergence of the Oath, reflecting the school-craft life of Asclepiades doctors, who are at the origins of the tradition of understanding the moral identity of the doctor and the reason for its centuries-old authority, is covered. An assessment of the historical significance of the Oath is given. The compatibility of christian moral values and the main provisions of the Hippocratic Oath are shown.

Key words: Hippocratic Oath, Holy Scriptures, comparative analysis, history, christian moral values.

HEALTHCARE. 2023; 8: 71—78.

THE SPIRITUAL ESSENCE OF THE HIPPOCRATIC OATH

Yu. K. Abayev

Твердо стой в завете твоём
и пребывай в нём и состарься в деле твоём.

Сир. 11:19

Врачебная специальность — единственная профессия, вступление в которую сопровождается принесением клятвы, известной как Клятва Гиппократова [1]. С именем Гиппократова (ок. 460 — ок. 370 до н.э.) связано представление о высоком моральном облике и этике поведения врача [2]. Давая клятву, врач признает в качестве свидетеля, гаранта и лица, способного наказать за клятвopреступление Высшие силы. Хотя законодатель не указывает, в чей адрес дается клятва, он вводит врача в отношения с силами надчеловеческими, надобщественными и надгосударственными. И пусть говорят, что это всего лишь слова и дань традиции о серьезности клятвы человек предупрежден самим Творцом: «*Говорю же вам, что за всякое праздное слово, какое скажут люди, дадут они ответ в день суда: ибо от слов своих оправдаешься, и от слов своих осудишься*» (Мф. 12:36–37).

Гиппократ — древнегреческий врач и философ вошел в историю как «отец медицины».

Родился в г. Меропис на острове Кос (современная Турция) в восточной части Эгейского моря. Согласно легенде, принадлежал к роду асклепиадов — династии врачей, притязавшей на происхождение от самого бога медицины Асклепия. Искусство медицины постигал в косском асклепионе (храм Асклепия), впоследствии обучался у философа Демокрита. С целью усовершенствования знаний много путешествовал (Фессалия, Фракия, Македония, побережье Мраморного моря). Всю свою жизнь посвятил медицине. Выделил медицину в отдельную науку, отделив ее от религии. Учение Гиппократова состояло в том, что заболевание является не наказанием богов, а следствием природных факторов, нарушения питания, привычек и характера жизни человека. Умер в г. Ларисе (Греция). Упоминания о «великом враче-асклепиаде» встречаются в произведениях великих современников Гиппократова — Платона («Протагор», «Федр») и Аристотеля («Политика») [3, 4].

Согласно преданию, возникновение Клятвы восходит к прямым потомкам Асклепия, она переходила от поколения к поколению как семейная традиция. В Клятве находит выражение школьно-ремесленный быт врачей-асклепиадов, которые стояли у истоков традиции понимания нравственного самосознания врача. Впервые Клятва записана в эллинистической Александрии при древнегреческом враче Герофиле (ок. 335 — ок. 280 до н.э.) и стала документом с III в. до н.э. Сохранилась благодаря собранию сочинений древнегреческих врачей, так называемому Сборнику Гиппократов (Corpus Hippocraticum). В связи с невозможностью выделить непосредственный вклад «отца медицины» и противоречиями исследователей об авторстве того или иного трактата все наследие Сборника приписывают Гиппократу. Клятва — первое сочинение Сборника и вместе с другими трудами («Закон», «О враче», «О благоприличном поведении») сохранилась в истории как этический кодекс врача. На протяжении многих веков Сборник Гиппократов являлся одним из главных наставлений для медиков по терапевтическому и хирургическому лечению [5].

В эпоху Возрождения (XIV—XVI вв.) Клятва Гиппократов была «переоткрыта». По мере распространения европейской культуры, начиная

с XVIII в., традицию принятия Клятвы перенял весь мир. В разные периоды истории в толковании Клятвы имелись отличия в зависимости от общественного строя, особенностей законодательства, менталитета населения и позиции руководителей врачебных объединений [1, 6]. В России с 1845 г. это было «Факультетское обещание» выпускников медицинских факультетов университетов. В СССР текст Присяги советского врача учрежден в 1971 г. Клятва врача Республики Беларусь принята в 1993 г.

Сравнительный анализ Клятвы Гиппократов

В чем заключается секрет 25-векового авторитета Клятвы Гиппократов? Почему в современном обществе таким спросом пользуется столь древний текст, что его многократно переписывают и редактируют, причем иногда прямо с противоположным изменением смысла написанного? Выражая нравственную сущность врачевания, Клятва сохранила свое значение вследствие поразительной совместимости христианских моральных ценностей и основных положений Клятвы [7—9]. Попробуем произвести сравнительный анализ Клятвы с заповедями Священного Писания Ветхого и Нового Завета [10].

Клятва Гиппократов на языке оригинала [5] (ионийский диалект древнегреческого языка)

Ὁμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσεις κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ζυγγραφὴν τήνδε. Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ αὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ζυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὄρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ζυμβουλίην τοιήνδε. Ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγνων δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίας, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ζυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιποκοῦντι, τάναντία τουτέων.

Клятва Гиппократ на русском языке [5]

Клянусь Аполлоном, врачом Асклепием, Гигиеей и Панакеей и всеми богами и богинями, беря их в свидетели, исполнять честно, соответственно моим силам и моему разумению, следующую присягу и письменное обязательство: Почитать научившего меня врачебному искусству наравне с моими родителями; делиться с ним своими недостатками и в случае надобности помогать ему в его нуждах; его потомство считать своими братьями, и это искусство, если они захотят его изучать, преподавать им безвозмездно и без всякого договора; наставления, устные уроки и все остальное в учении сообщать своим сыновьям, сыновьям своего учителя и ученикам, связанным обязательством и клятвой по закону медицинскому, но никому другому. Я направляю режим больных к их выгоде сообразно с моими силами и моим разумением, воздерживаясь от причинения всякого вреда и несправедливости. Я не дам никому просимого у меня смертельного средства и не покажу пути для подобного замысла; точно так же я не вручу никакой женщине абортивного пессария. Чисто и непорочно буду я проводить свою жизнь и свое искусство. Я ни в коем случае не буду делать сечения у страдающих каменной болезнью, предоставив это людям, занимающимся этим делом. В какой бы дом я ни вошел, я войду туда для пользы больного, будучи далек от всякого намеренного, несправедного и пагубного, особенно от любовных дел с женщинами и мужчинами, свободными и рабами. Чтобы при лечении, а также и без лечения я ни увидел или ни услышал касательно жизни людской из того, что не следует когда-либо разглашать, я умолчу о том, считая подобные вещи тайной. Мне, нерушимо выполняющему клятву, да будет дано счастье в жизни и в искусстве и слава у всех людей на вечные времена, пренебрегающему же и дающему ложную клятву да будет обратное этому.

Ответственность перед высшей властью

Начинается Клятва словами: *Клянусь Аполлоном, врачом Асклепием, Гигиеей и Панакеей и всеми богами и богинями, беря их в свидетели, исполнять честно, соответственно моим силам и моему разумению следующую присягу и письменное обязательство.* Гиппократу не было известно Священное Писание Ветхого Завета. Он вырос и жил в языческом обществе, доказательством является то, что в начале Клятвы перечисляются боги медицины. В I в., когда Апостол Павел пришел в греческую культуру с Евангелием Господа Иисуса Христа, его ученик евангелист Лука писал: *«В ожидании их в Афинах Павел возмущился духом при виде этого города, полного идолов»* (Деян. 17:16).

Во времена Гиппократ, греки были в неведении об истинном Боге, о Его Сыне Иисусе Христе и об истинном спасении, поэтому Апостол Павел в Ареопаге (место дискуссий в Афинах), сказал: *«И так, оставляя времена неведения, Бог ныне повелевает людям всем повсюду покаяться, ибо Он назначил день, в который будет праведно судить вселенную, посредством предопределенного Им Мужа,*

подав удостоверение всем, воскресив Его из мертвых» (Деян. 17:30–31). Для Луки увиденное не было необычным, поскольку он сам был греком и вырос в этом религиозном контексте. Но даже если во времена Гиппократ греки не знали истинного Бога, они верили в высший авторитет, в существование богов и уже это являлось фактором, в значительной степени определяющим их мораль.

Ответственность перед учителем

В первом из обязательств, включенных в Клятву, говорится: *«Почитать научившего меня наравне с моими родителями делиться с ним своим достатком и в случае надобности помогать ему в нуждах; его потомство считать своими братьями и это искусство, если они захотят его изучать, преподавать им безвозмездно и без всякого договора».* В списке обязательств Клятвы первым стоит учитель (даже перед больным) потому что, не уважая того, кто тебя научил, не будешь уважать никого. Учитель заслуживает почтения, так же, как родители, о чем гласит одна из десяти заповедей Священного Писания: *«Почитай отца твоего и мать твою, чтобы продлились дни твои на земле, которую Господь, Бог твой, дает тебе»* (Исход. 20:12).

Уважение научившего для Гиппократов означало не только слова, но и заботу о финансовых нуждах того, кто научил искусству медицины и быть рядом с ним, когда это будет необходимо. Более того, уважение необходимо оказывать потомству учителя и не только деньгами, но и обучая этому искусству. В Священном Писании много говорится о том, как надо обращаться с теми, кто тебя учил. Один из наказов: *«Наставляемый словом, делись всяким добром с наставляющим»* (Гал. 6:6).

Ответственность по отношению к полученным знаниям

В следующем тезисе Клятвы говорится о наставлениях в целом: *«Наставления, устные уроки и все остальное в учении сообщать своим сыновьям, сыновьям своего учителя и ученикам, связанным обязательством и клятвой по закону медицинскому, но никому другому»*. Исходя из этого Клятву, вероятно, нужно давать перед тем, как начинать учиться искусству медицины, а не после обучения как это происходит сегодня, потому что знания становятся опасными, когда их используют с безнравственной целью. Апостол Павел говорил своему ученику Тимофею: *«И что слышал от меня при многих свидетелях, то передай верным людям, которые были бы способны и других научить»* (2 Тим. 2:2). Слово Божье не следует хранить в тайне. Необходимо передавать его, но только верным людям, которые могли бы передать его и другим. Верный человек – тот, кто хранит учение так, как его получил, не смешивает с другими учениями и не изменяет его суть.

Ответственность по отношению к пациенту

После того, как установлена ответственность медика по отношению к богам, учителю и наставлению в Клятве сказано: *«Я направлю режим больных к их выгоде сообразно с моими силами и моим разумением, воздерживаясь от причинения всякого вреда и несправедливости»*. Данный фрагмент Клятвы содержит два важных моральных принципа. Остановимся на каждом из них.

Все положения Клятвы Гиппократов самодостаточны и уникальны по своему содержанию, за исключением двух: 1) *«Я направлю режим больных к их выгоде сообразно с моими силами и моим разумением и 2) В какой бы дом я ни вошел, я войду туда для пользы больного, бу-*

дучи далек от всего намеренного, несправедного и пагубного. Для сохранения логики анализа текста объединим эти два тезиса. Они не следуют друг за другом, их разделяют несколько принципиальных позиций Клятвы, но они практически повторяют друг друга. Повтор не случаен – это метод привлечения внимания, средство подчеркнуть главное. Именно эти два практически равные по содержанию положения заключают в себе суть этики врача, ее принципиальное отличие от других профессиональных этик. Рассмотрим эту разницу на примере своеобразия морали коммерсанта. Торговец никогда не направит свои действия к выгоде покупателя, а только к своей, иначе он не профессионал в своем деле. У врача на первом месте стоят интересы пациента, в противном случае он не врач. Ради пользы больного он не спит ночами, жертвует своим личным временем и даже здоровьем. Готовность к такому поведению и умение так поступать – основная составляющая профессионализма врача.

«Я направлю режим больных...», воздерживаясь от причинения всякого вреда. Ни в известных текстах Гиппократов, ни в трактатах «О законе», «О врачах» и других нет выражения, ставшего самым известным принципом врачебной этики. Именно в этом фрагменте Клятвы содержится моральная максима «Не навреди!». И хотя четкой формулировки этого принципа именно в таком выражении в Клятве нет, есть его содержательное, смысловое выражение в последовательности утверждений «действовать сообразно выгоде больного», «воздерживаться от причинения всякого вреда и несправедливости», «действовать для пользы больного». Допустим вопрос — «А разве может быть иначе?» К сожалению, практика свидетельствует, что иногда назначаются лекарства и даже выполняются медицинские вмешательства не по строгим показаниям. В Священном Писании говорится: *«Итак, во всем, как хотите, чтобы с вами поступали люди, так поступайте и вы с ними, ибо в этом закон и пророки»* (Мф. 7:12).

«Я направлю режим больных...», воздерживаясь от причинения несправедливости. В этом суждении Клятвы вводится принцип справедливости через обязательство непричинения несправедливости. Античной культуре была известна проблема «справедливости», но великие моралисты Древней Греции (Сократ,

Эпикур, Плутарх) рассуждали о справедливости в контексте взаимоотношений только между свободными гражданами, не распространяя ее на рабов. Гиппократ объединяет свободных и рабов, всех нуждающихся в медицинской помощи в категорию «больные». Именно помощи и выгоде страждущих Гиппократ обещает подчинить свои силы и интересы.

Ответственность перед человеческой жизнью

В следующем положении Клятвы говорится о ценности человеческой жизни: *«Я не дам никому просимого у меня смертельного средства и не покажу пути для подобного замысла; точно так же не вручу никакой женщине абортивного пессария»*. Дело медицины беречь и сохранять жизнь как нечто священное. В общественном сознании Клятва Гиппократа чаще всего ассоциируется с принципом «Не навреди!» Однако сакральное в Клятве связано не с ним, а с самоценностью жизни. «Священные вещи — это те, которые защищены и отделены запретами» (Э. Дюркгейм). Именно поэтому в Клятве Гиппократа сформулированы основополагающие табу, поставившие пределы медицинской практики, — запрет на аборт и эвтаназию.

Проблема «эвтаназии» многие века сохраняет свое значение, обладая сквозной временной актуальностью. Для христиан именно здесь пролегает водораздел между способностью принять волю Божию и желанием противостоять ей. Итог выбора — спасение или гибель человека в вечности. В данном суждении формулируется поистине революционное для античной культуры моральное решение проблемы «эвтаназии», ибо для древних эллинов самоубийство — это законное проявление воли человека. Не смертный грех, не аномальное поведение или психическое расстройство личности, а норма поведения и даже свидетельство достоинства как в случае, когда вслед за отказом поклониться императору придворный историограф Александра Македонского покончил с собою. Так уходили из жизни за дружеской трапезой многие патриции.

Однако, несмотря и вопреки существующим нормам, Гиппократ не допускает применения врачом своих знаний для совершения убийства. Это буквально вызов языческой культуре. Как это согласуется с нашей действительностью и моральным состоянием некоторых предста-

вителей медицинского сообщества, которые предлагают ввести специальность «врач-эвтаназиатор»? Вызывает тревогу и нравственное состояние части студентов-медиков, которые по данным социологических опросов положительно относятся к эвтаназии [9].

Позиция врача *«...не вручу никакой женщине абортивного пессария»* — еще один вызов языческой культуре. Памятники античной культуры свидетельствуют о том, что в древних обществах обычным делом были не только абортивные методики, но и выбрасывание рожденных детей в мусорные ямы, если они не были нужны родителям. Разве кто-либо в трагедии Софокла (496—406 до н.э.) осуждает родителей Эдипа за их решение избавиться от младенца? Слуга из милосердия оставляет ребенка живым, но не подвергает сомнению решение его родителей Лаийя и Иокасты.

Прямое назначение призвания врача — спасать и сохранять человеческую жизнь, а не уничтожать ее, особенно в самом начале возникновения. Близка ли эта позиция христианскому пониманию ценности человеческой жизни как Божьего дара и творения? Безусловно. В Клятве не оговариваются условия и обстоятельства, показания и интересы, при которых можно было бы это действие допустить. Гиппократ оберегает собратьев по ремеслу от совершения несправедливого действия. Это свидетельство подлинно метафизического, сакрального понимания сущности жизни. Нельзя не вспомнить слова мудрого царя Соломона о шести вещах, «что ненавидит Господь», одна из которых: *руки, проливающие кровь невинную (Притч. 6:17)*. Но если быть точным, у Гиппократа речь не идет о непосредственном уничтожении младенцев руками врача. По-видимому, он даже не допускал подобной мысли, не говоря уже о действии. Он говорит о вручении женщине абортивного пессария (настой сбора трав), что аналогично практике назначения контрацептивов. Позиция Гиппократа находится в прямом противоречии с современной медицинской практикой с одной стороны, и в соответствии с христианским отношением к абортам и контрацепции — с другой. Жизнь внутриутробного плода имеет ту же ценность, что и жизнь каждого человека. Так почему же люди стали настолько жестоки, что убивают детей, которые сами не могут защититься? [8].

Далее в Клятве говорится: «*Чисто и непорочно буду проводить я свою жизнь и свое искусство*». Нельзя не признать, что именно эта позиция является максимально христианской по своей сути. Смысл существования человека — преодолеть себя в своем несовершенстве. Нравственное несовершенство — это, прежде всего отношение к людям, порочность которого становится очевидной в сравнении с отношением Бога к человеку. Совершенство этого отношения заключается в чистоте любви Бога к людям вплоть до крестного самопожертвования. Поставить перед собой цель и взять обязательство «чисто и непорочно проводить свою жизнь» означает признание важности нравственного совершенства человека.

Как свидетельствуют опросы мнения студенческой молодежи, именно эта позиция встречает максимальное несогласие с Гиппократом и даже протест со стороны немалой части студентов-медиков. Их желание — жить так, как живут все, ничем не выделяясь и не отличаясь. Они не желают ставить перед собой задачи совершенствования, не хотят, чтобы общество предъявляло повышенные нравственные требования. Такая позиция — серьезная «врачебная ошибка», потому что общество в целом, и каждый человек в отдельности должны доверять врачу, ибоверяют ему самое важное — жизнь и здоровье свое, своих родных и близких. Доверие необходимо для того, чтобы человек обратился к врачу, но это доверие, с одной стороны, надо обеспечить, а с другой — получить. Как этого достичь? Человеческая культура знает только один путь — обретение уважения к врачу и социального доверия к врачебному сообществу. Но уважение не является врожденным качеством, оно заслуживается человеком. Каким образом? Именно «чистой и непорочной жизнью». Поэтому обязательство стремления к нравственному совершенству — основное условие достижения и обретения уважения и доверия к врачу. Это важнейший элемент профессионализма врача, не менее значимый, чем стремление к приобретению медицинских знаний. Врач, носитель сугубо специальной информации — полуврач. Медик, обладающий высокой нравственной культурой и медицинскими знаниями — настоящий профессионал [8, 9].

Ответственность перед сотрудничеством

Никто не может претендовать на то, что знает все. На это ссылается Гиппократ в следующем тезисе Клятвы: «*Я ни в коем случае не буду делать сечения у страдающих каменной болезнью, предоставив это людям, занимающимся этим делом*». В данном суждении речь идет о специализации в медицине, что непосредственно связано с уровнем профессионализма врача и пониманием ответственности за выполняемые действия. Это предостережение от переоценки своих возможностей. В современном контексте это обязательство врача направить больного к коллеге, который специализируется на лечении именно той патологии, которая характерна для данного пациента. В условиях платности медицинских услуг выполнение этого принципа — защита от искушения совершать действия, подчиняясь финансовым, а не профессиональным мотивам. Одни по надменности, другие вследствие меркантильных интересов берутся за медицинские вмешательства, в которых не компетентны. Настоящий профессионал не делает ничего подобного и готов каждый раз, если в чем-то не уверен или чего-то не знает, направить пациента к врачу, более компетентному в этом вопросе [6, 9].

Ответственность в отношении сексуального поведения

Следующее положение Клятвы: «*В какой бы дом я ни вошел, я войду туда для пользы больного, будучи далек от всякого намеренного, несправедливого и пагубного, особенно от любовных дел с женщинами и мужчинами, свободными и рабами*». Возможно, многие свяжут этот тезис с особенностями античной культуры, которая, как известно, целомудрием не отличалась. Раскопки Помпеи обнажили такие скульптурные украшения различных строений, что дети в XIX в. не допускались к посещению этих исторических объектов. Однако реалии XX в., например, правила относительно интимных связей между врачом и пациентом, разработанные Комитетом по этическим и правовым вопросам при Американской медицинской ассоциации заставляют усомниться в том, что только сексуальная вседозволенность античности служит основанием того, что Гиппократ выделил эту нравственную норму и предложил данное обязательство. Защитой от возможных ошибок

поведения является нравственная культура врача и овладение этическим знанием, которое оценивалось Гиппократом как «медицинский закон» [6]. В Священном Писании ясно говорится, что блуд и прелюбодеяние приводят к проклятью, болезням и несчастьям в семье, влияют не только на физическое здоровье, но и на вечную судьбу людей: *Брак у всех да будет честен и ложе непорочно; блудников же и прелюбодеев судит Бог. (Евр. 13:4).*

Ответственность хранить секреты

Существуют различные причины, по которым люди не хотят, чтобы их болезнь стала известной. Одни — потому что заболели вследствие аморального поведения, другие — из-за смущения или по какой-либо иной причине. В процессе диагностики и лечения врач может узнать интимные сведения, что-то очень личное. Об этом говорится в следующем обязательстве Клятвы: *«Чтобы при лечении, а также и без лечения я ни увидел или ни услышал касательно жизни людской из того, что не следует когда-либо разглашать, я умолчу о том, считая подобные вещи тайной».* В Священном Писании о сохранении секретов устами царя Соломона сказано: *«Скудоумный высказывает презрение к ближнему своему; но разумный человек молчит. Кто ходит переносчиком, тот открывает тайну; но верный человек таит дело» (Притч. 11:12-13).*

Врачебная тайна, пожалуй, самое известное в обществе понятие врачебной этики. Более того, если проанализировать все известные европейской культуре этические документы медицинского сообщества, то верность принципу конфиденциальности сохраняется на протяжении всей европейской истории за одним исключением — это ранний период советской власти. Отсутствие понятия «врачебная тайна» в первом издании Советской медицинской энциклопедии — это идеологическое отрицание данной нравственной нормы. Введение «листка нетрудоспособности» с указанием диагноза заболевания гражданина — ее практическое неприятие. Этот факт можно рассматривать как элемент богоборческой работы тех лет, целью которой являлось тотальное подчинение человека существующей власти.

Понятие «врачебная тайна» имеет глубочайший христианский смысл. По аналогии с тайной исповеди врачебную тайну можно рассматривать как факт сокровенного общения чело-

века с Богом. Недомогание и болезнь помимо физиологических проявлений имеют и метафизиологическое значение для человека. Среди христиан существует понимание болезни как «посещения Божьего». Врач — свидетель этого «посещения» и должен хранить «печать молчания». Почему? Во-первых, чтобы оградить пациента от несправедливого суда человеческого, во-вторых, сохранить себя самого от греха осуждения. Ведь болезни человеческие во многих случаях — это следствие грехов. Раскрыть сведения о болезни, значить вольно или невольно осудить человека, ибо можно ли одобрить пороки? [8]. В Священном Писании сказано: *«Не судите, да не будете судимы; не осуждайте, да не будете осуждены; прощайте и прощены будете» (Лк. 6:37).*

Исполнение благословений и последствий

Последнее положение Клятвы ставит в известность тех, кого обязывает этот завет, о благословениях соблюдения или о последствиях его нарушения: *«Мне, нерушимо выполняющему клятву, да будет дано счастье в жизни и в искусстве и слава у всех людей на вечные времена; преступающему же и дающему ложную клятву да будет обратное этому».* Об этом говорится и в Священном Писании: *«Не обманывайтесь: Бог поругаем не бывает. Что посеет человек, то и пожнет» (Гал. 6:7).*

Сегодня одна за другой разрушаются вечные ценности. Это видно повсюду. Автор статьи о Клятве Гиппократа из Wikipedia пишет: «Многие пункты этой клятвы действительно и сегодня как, например, сохранение в тайне личных секретов или запрет на интимные отношения с пациентами. Другие затрагиваемые темы, являются спорными, такие как запрет на аборт или эвтаназию». Тот факт, что аборт и эвтаназия стали спорными темами, свидетельствует о том, что человеческая жизнь теряет свою ценность. Имея в виду, как сегодня разрушаются нормы, касающиеся сексуального поведения, можно ожидать, что в скором времени «спорными вопросами» станут и сохранение профессиональных секретов, и запрет на интимные отношения с пациентами [9].

Причина авторитета Клятвы Гиппократа

Анализ содержания Клятвы Гиппократа позволяет ответить на вопрос о причинах многовекового авторитета этого исторического артефакта.

Главная заключается в удивительном соответствии Клятвы христианскому представлению о человеческих взаимоотношениях. Именно этим можно объяснить не только профессиональное признание значения Клятвы, но и ее общечеловеческое значение. Другая причина связана с тем, что принципы поведения медика, установленные Гиппократом, обусловлены целью и задачами врачевания независимо от места и времени их реализации [8, 9]. В силу этого они соблюдаются и сегодня, несколько изменяясь и приобретая в том или ином этическом документе, будь то декларация, присяга или обещание, свой стиль и особую форму выражения [7, 11].

Подводя итог, следует отметить, что клятва — понятие в значительной степени ритуальное. Гуманизм профессии медика — это не следствие страха ответственности за нарушение Клятвы Гиппократа. У тех, кто выбирает медицинскую специальность по призванию, исходно присутствуют надлежащие нравственные установки и этические принципы, которые продолжают развиваться в процессе обучения и по мере приобретения врачебного опыта. Каждый медик дает себе клятву сам, и только он сам знает ее суть.

Контактная информация:

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

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопатенков Г. Я. *Ваше право, доктор: очерки врачебного правопонимания*. СПб.: БХВ-Петербург; 2005. 376 с.
2. Гиппократ. *Клятва. Закон. О враче. Наставления*. Пер. с греч. В. И. Руднева. Минск: Современный литератор; 1998. 832 с.
3. Шойфет М. С. *100 великих врачей*. Москва: Вече; 2004. 525 с.
4. Сорокина Т. С. *История медицины*. Москва: Академия; 2009. 560 с.
5. Карпов В. П. *Гиппократ и Гиппократов сборник*. Гиппократ. Избранные книги. Москва—Ленинград: Гос. изд-во биол. и мед. литературы; 1936. 736 с.
6. Crawshaw R. *The Hippocratic Oath*. //BMJ. 1994; 309: 952—3.
7. Крайнюков П. Е., Симоненко В. Б., Абашин В. Г., Мусаилов Г. Р. *Клятва Гиппократу и деонтология в современной медицине*. Клиническая медицина. 2021; 99 (7—8). С.409—13.
8. Силуянова И. В. *Современная медицина и православие*. Москва: Изд-во Московского Подворья Свято-Троицкой Сергиевой лавры. 1998. 105 с.
9. Силуянова И. В. *Биомедицинская этика*. Москва: Юрайт, 2016. 313 с.
10. Библия. *Книги Священного Писания Ветхого и Нового Завета*. Москва: Издание Московской Патриархии; 1992. 1372 с.
11. Pellegrino E. D. *Ethics*. JAMA. 1996; 275, 23: 1807—9.

REFERENCES

1. Lopatenkov G. Ya. *Your right, doctor: essays on medical right understanding*. SPb.: BKhV-Peterburg; 2005. 376 s. [(in Russian)]
 2. Gippokrat. *Oath. Law. About the Doctor. Instructions*. Per. s grech. V. I. Rudneva. Minsk: Sovremenny literator; 1998. 832 s. [(in Russian)]
 3. Shoyfet M. S. *100 great doctors*. Moskva: Veche; 2004. 525 s.
 4. Sorokina T. S. *The History of Medicine*. Moskva: Akademia; 2009. 560 s. [(in Russian)]
 5. Karpov V. P. *Hippocrates and Hippocrates collection*. Gippokrat. Izbrannye knigi. Moskva-Leningrad: Gos. izd-vo biol. i med. literatury; 1936. 736 s. [(in Russian)]
 6. Crawshaw R. *The Hippocratic Oath* // BMJ. 1994; 309: 952—3.
 7. Kraynyukov P. E., Simonenko V. B., Abashin V. G., Musailov G. R. *Oath to Hippocrates and deontology in modern medicine*. Klinicheskaya meditsina. 2021; 99 (7—8): 409—13. [(in Russian)]
 8. Siluyanov I. V. *Modern medicine and Orthodoxy*. Moskva: Izd-vo Moskovskogo Podvorua Svyato-Troitskoy Sergievoy lavry; 1998. 105 s. [(in Russian)]
 9. Siluyanov I. V. *Biomedical Ethics*. Moskva: Yurayt; 2016. 313 s. [(in Russian)]
 10. *The Bible. Books of the Holy Scriptures of the Old and New Testament*. Moskva: Izdanie Moskovskoy Payriarkhii; 1992. 1372 s. [(in Russian)]
 11. Pellegrino E. D. *Ethics*. JAMA. 1996; 275, 23: 1807—9.
- Поступила 13.06.2023.
Принята к печати 30.06.2023.



Мудрые мысли знаменитых врачей

Врачебные ошибки. Ятрогенные заболевания

♦ Каждый врач должен помнить, что помимо ошибок, за которые он несет моральную ответственность или которые получают отрицательный общественный резонанс в его работе могут возникать ошибки, в которых имеются в той или иной степени элементы правонарушений. За них он отвечает перед судебными органами.

♦ Ошибки – неизбежные и печальные издержки врачебной деятельности, ошибки – это всегда плохо и единственное оптимальное, что вытекает из трагедии врачебных ошибок, это то, что они несут в существование своим науку о том, как не ошибаться.

♦ В основе врачебных ошибок (их основной массы) лежит добросовестное заблуждение, однако имеется и такая категория врачебных ошибок, которая относится к профессиональным и профессионально-должностным правонарушениям.

И. А. Кассирский

♦ Немало трагических врачебных ошибок порождается такими человеческими слабостями, как нерешительность или, наоборот, необыкновенная самоуверенность врача, его косность, рабская привязанность к устаревшим концепциям или безоговорочная вера в любую новинку.

♦ Профилактика врачебных ошибок – проблема, прежде всего воспитательная. Это проблема становления врача и человека, проблема «морального климата» в коллективе и культуры организаторской работы.

Н. И. Краковский

♦ Причины диагностических ошибок: а) незнание; б) недостаточное обследование вследствие плохих привычек, недостаточных возможностей..., плохой техники, недостатка времени; в) ошибки в суждении вследствие недостаточно конструктивного мышления, установки на безошибочность своего диагноза, предвзятость мнения, самолюбия и тщеславия, нерешительности характера, стремления ставить «интересные диагнозы», ...склонности к пессимизму; г) ошибки технического характера: врачи слишком доверяют данным лабораторного и инструментального обследования больных.

Р. Хегглин

♦ Незнание, как правило, толкает человека к необъективным суждениям и является одной из важных причин в неправильном толковании фактов. Так, неуверенность молодого врача, его неопытность, граничащая с незна-

нием, часто является причиной многих ошибок. Это ведет также к некритическому отношению его к заключению различных консультантов, преувеличению значения чуждого мнения.

С. А. Гиляревский

♦ На одну ошибку от незнания приходится девять ошибок от невнимания.

М. В. Черноуцкий

♦ Стремление угадать диагноз до выяснения и изучения всех необходимых для этого данных, поспешность, стремление обойти кропотливую работу и сложный мыслительный процесс и схватить какой-то случайный диагноз «наугад» являются постоянными источниками серьезных, иногда роковых ошибок.

С. А. Рейнберг

♦ Врач с ярким воображением, с умением на основании нескольких фактов построить целостную картину... ошибается реже, чем честный педант и только трудолюбивый исследователь.

Н. Н. Бурденко

♦ Тот, кто поставит себе за правило проверять дело мыслью, а мысль делом..., не может ошибаться, а если он и ошибется, то скоро снова попадет на правильный путь.

И. В. Гете

♦ С развитием клинического чутья, большого опыта, более уравновешенных суждений и более отточенной интуиции мы вправе надеяться, что будем делать меньше ошибок.

Р. Лерши

♦ Врачебные ошибки – в истинной трактовке этого понятия не могут квалифицироваться как частное «дело» или несчастье врача. Они не могут быть признаваемы как личная неприятность или горе больного или его родных и близких. В снижении врачебных ошибок и предупреждении их имеется несомненная широкая общественная заинтересованность.

В. М. Смольянинов

♦ Меньше всего ошибаются врачи, склонные передоверять свои заключения старшим, скрываться за спиной консультантов; они вряд ли переживают свои ошибки всерьез. Хорошие, настоящие врачи тяжело переживают свои ошибки.

И. В. Давыдовский

♦ Существует только один верный путь избегания ошибок: не делать ничего или, по крайней мере, не делать ничего нового. Это, однако, само по себе уже величайшая ошибка.

А. Сент-Дьердьи

♦ Врачу приходится нести ответственность не только за свои дела, но и за свои слова; он должен быть очень осмотрителен и осторожен в разговорах с пациентами и их близкими в выражении своих мнений по поводу прогноза, причины заболевания и т.п.

♦ Врачу нередко приходится убеждаться, что иная неудача может для него оказаться более поучительной, чем многие удачные случаи.

В. Я. Данилевский

♦ Людские нужды заставляют врача решать и действовать. Но если мы будем требовательны к себе, то не только успех, но и ошибка станут источником знания.

Гиппократ

♦ Знание прошлого медицины больше, чем какое-либо другое знание помогает нам избегать уже не раз проделанных ошибок и заблуждений.

В. А. Манассеин

♦ Я считаю священной обязанностью... немедленно обнародовать свои ошибки и их последствия для предупреждения и назидания другим, еще менее опытным, от подобных заблуждений.

С самого начала моего врачебного поприща я принял за правило: не скрывать ни моих заблуждений, ни моих неудач и я доказал это, обнародовав все мои ошибки и неудачи.

Н. И. Пирогов

♦ Ничто так не способствует врачебной спеси как игнорирование или забвение собственных ошибок.

Н. Н. Петров

♦ Ошибки являются только ошибками, когда у тебя имеется мужество их обнародовать, но они становятся

преступлением, когда гордыня тебя побуждает их скрыть.

Жан-Луи Пти

♦ Только слабые духом, хвастливые болтуны и утомленные жизнью боятся открыто высказаться о совершенных ими ошибках. Кто чувствует в себе силу сделать лучше тот не испытывает страха перед признанием своих ошибок.

Т. Бильрот

♦ Как это ни парадоксально, но и ятрогенные болезни способствуют прогрессу медицины, так как мы многому учимся на своих ошибках и промахах.

Е. М. Тареев

♦ На все вопросы больного надо отвечать правдиво, своевременно, просто избегая всяких ятрогений. Врач должен тактично и с пользой для больного сообщить ему свои соображения, учитывая его характерологические особенности... Чувствительные и легкоранимые больные, попадают иногда к торопливым, быстрым на заключения врачам.

♦ Ятрогенные заболевания – это лишь частный случай пренебрежения психикой больного, неумения владеть психотерапевтическим оружием. Почти всегда удар по больному наносится невольно, оставаясь тайной для нанесшего этот удар.

К. А. Скворцов

♦ Нужно помнить, что ятрогению вызывают не только слова сказанные врачом, но и то, о чем он умалчивает. Особого внимания требуют пожилые больные и больные-врачи: они особенно чувствительны к ятрогению.

Б. С. Шкляр

♦ Предупреждение ятрогенных заболеваний – это «психическая асептика».

Р. А. Лурия

Подготовил Ю. К. Абаев



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 01.08.2023. Тираж 929 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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