

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)

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

**Editorial board:**

M. V. BUHLER (Germany)	A. I. KUBARKO
I. V. VASILEVSKIY	M. I. MIKHAYLOV (Russia)
S. VEKSNER (USA)	D. A. MOROZOV (Russia)
I. D. VOLOTOVSKIY	T. V. MOKHORT
A. V. VARABEI	A. G. MROCHEK
G. I. GERASIMOVICH	E. L. NASONOV (Russia)
G. L. GUREVICH	V. I. POKROVSKIY (Russia)
I. I. DEDOV (Russia)	J. PFEIFER (Austria)
L. DUBUSKE (USA)	E. I. SLOBOZHANINA
V. V. EVSTIGNEEV	V. B. SMYCHOK
I. I. ZATEVAKHIN (Russia)	N. F. SOROKA
V. S. KARANIK	V. I. TERNOV
I. A. KARPOV	L. P. TITOV
M. K. KEVRA	E. D. CHERSTVY
V. N. KOVALENKO (Ukraine)	A. G. CHUCHALIN (Russia)
S. A. KRASNY	<u>A. V. SHOTT</u>

**Deputy Chief Editor**  
Yury G. DZEHTSIAROU

**Executive Secretary**  
L. A. FEDOTOVA

**Editorial council:**

I. V. BARANOV	M. E. NICHITAYLO (Ukraine)
N. I. BOYARSKAYA	D. L. PINEVICH
M. A. GERASIMENKO	A. V. SIKORSKIY
J. N. DERKACH	V. A. SNEZHITSKIY
A. D. ZHILIN	A. V. SUKALO
N. P. ZHUKOVA	O. G. SUKONKO
E. N. KROTKOVA	R. A. CHASNOYT
A. N. LYZIKOV	V. D. SHILO
S. S. MALYSHKO	A. T. SHCHASTNY
V. P. MIKHAYLOVSKIY	

## К юбилею журнала

**Абаев Ю. К.** По страницам истории журнала «Здравоохранение» ..... 3

## Теория и практика медицины

**Кубарко А. И.** Микроциркуляция: регуляция кровотока в малых сосудах ..... 11

**Смычек В. Б.** Реализация основных положений конвенции о правах инвалидов в Республике Беларусь ..... 26

**Мохорт Т. В., Коломиец Н. Д., Петренко С. В., Федоренко Е. В., Мохорт Е. Г.** Оценка йодной обеспеченности населения в Республике Беларусь: 20 лет прогресса ..... 31

**Тернов В. И.** Санитарно-эпидемиологический аудит в Республике Беларусь: состояние, проблемы и перспективы развития ..... 42

**Василевский И. В.** Гестационная безопасность при антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных беременных женщин ..... 45

**Красный С. А., Абельская И. С., Петкевич А. А., Ребеко И. В., Ерзинкян Ф. В., Суконко О. Г.** Скрининг колоректального рака с использованием колоноскопии в Республике Беларусь ..... 55

**Слизень В. В., Суркова Л. К., Гуревич Г. Л.** Частота выявления *Mycobacterium tuberculosis* генотипа Beijing и его подтипа B0/W148 на территории Республики Беларусь ..... 62

## Деловая информация

Дайджест медицинской литературы ..... 71

## История медицины

**Дегтярев Ю. Г.** Профессор М. Б. Кроль: жизнь ученого в эпоху перемен ..... 72

**Профессор М. Б. Кроль** К вопросу о методике преподавания на медицинских факультетах ..... 75

## To Journal Anniversary

**Abayev Yu. K.** After pages of Zdravookhranenie journal history

## Theory and Practice of Medicine

**Kubarko A. I.** Microcirculation: regulation of microvasculature blood flow

**Smychok V. B.** Implementation of main provisions of Convention on Rights of persons with disabilities

**Mokhort T. V., Kolomiets N. D., Petrenko S. V., Fedorenko E. V., Mokhort A. G.** Evaluation of iodine sufficiency of Belarus population: 20 years of success

**Ternov V. I.** Sanitary and epidemiological audit in Republic of Belarus: development, state, problems, and future

**Vasilevski I. V.** Gestative safety of antiretroviral therapy in HIV-infected pregnant women

**Krasny S. A., Abelskaya A. A., Piatkevich A. A., Rebeko I. V., Erzinkian F. V., Sukonko O. G.** Colorectal cancer screening with colonoscopy in the Republic of Belarus

**Slizen V. V., Surkova L. K., Gurevich G. L.** Prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* related Beijing genotype and its B0/W148 subtype in the Republic of Belarus

## Business Information

Digest of medical publications

## History of Medicine

**Degtyarev Yu. G.** Professor M. B. Krol: scientist's life in the era of transformations

**Professor M. B. Krol.** To methods of teaching at medical departments



Ю. К. АБАЕВ

## ПО СТРАНИЦАМ ИСТОРИИ ЖУРНАЛА «ЗДРАВООХРАНЕНИЕ»

Редакция журнала «Здравоохранение», Минск, Беларусь

Прошлое — это ключ к будущему.

К. Гельвеций

Освещена история журнала «Здравоохранение» — родоначальника официальной периодической медицинской печати в Беларуси, неразрывно связанного со здравоохранением республики. Показана роль и значение предшественников «Здравоохранения»: журналов «Белорусская медицинская мысль», «Беларуская мэдычная думка», «Медицинский журнал БССР», «Здравоохранение Белоруссии (Беларуси)» в развитии отечественного здравоохранения и медицинской науки. Охарактеризована деятельность редакции, редакционной коллегии и главных редакторов на всем протяжении существования журнала. Показан вклад «Здравоохранения» в профессиональное общение врачей, ученых и приобщение медиков республики к достижениям мировой медицины.

**Ключевые слова:** журнал, «Здравоохранение», «Белорусская медицинская мысль», «Беларуская мэдычная думка», «Медицинский журнал БССР», «Здравоохранение Белоруссии (Беларуси)», история.

*The Zdravookhranenie (Healthcare) journal history is addressed. The journal is the ancestor of the official periodic medical publications in Belarus connected closely with the republican public health care. The role and importance of such journals as Belorusskaya Meditsinskaya Mysl (Belorussian Medical Conception), Belaruskaya Medychna Dumka (Belorussian Medical Conception), Meditsinsky Zhurnal of BSSR (BSSR Medical Journal), Zdravookhranenie Belorussii (Belarusi) (Belorussia (Belarus) Health Care), the Zdravookhranenie (Healthcare) journal predecessors, for improving the homeland public health care and medical science are demonstrated. The editorial staff, the editorial board, and editors-in-chief activities during the period the journal has been published are characterized. The Zdravookhranenie (Healthcare) journal contribution in the medical professional society and medical workers exposure to the world medical achievements are shown.*

**Key words:** journal, Zdravookhranenie, Belorusskaya Meditsinskaya Mysl (Belorussian Medical Conception), Belaruskaya Medychna Dumka (Belorussian Medical Conception), Meditsinsky Zhurnal of BSSR (BSSR Medical Journal), Zdravookhranenie Belorussii (Belarusi) (Belorussia (Belarus) Health Care), history.

HEALTHCARE. 2019; 9: 3—10.

AFTER PAGES OF ZDRAVOOKHRANENIE JOURNAL HISTORY

Yu. K. Abayev

В решении главной задачи экономического развития государства — повышении эффективности производства, ведущая роль принадлежит науке, в том числе медицинской. Ее достижения способствуют сохранению главной производительной силы общества — людей и их здоровья. Вот уже 95 лет журнал «Здравоохранение» (и его предшественники) являются одним из основных каналов научной информации, где публикуется все лучшее, что создано в отечественной и мировой медицине. Все эти годы журнал стремился быть настольным изданием для врачей, где можно было бы найти ответы на вопросы, которые ставит здравоохранение. Хочется верить, что отраслевому изданию, сменившему несколько названий на протяжении своей истории, удалось выполнить эту функцию.

Настоящая статья — это скромная благодарность всем поколениям сотрудников и многочисленным авторам журнала, чей энтузиазм, профессионализм и кропотливый труд способствовали росту популярности издания среди ученых и медицинских работников Беларуси.

Биография журнала «Здравоохранение» началась в сентябре 1924 г., когда вышел в свет первый номер под названием «Белорусская медицинская мысль». С этого издания, являющегося органом Народного комиссариата здравоохранения БССР, ведется родословная официальной периодической медицинской печати в Беларуси. Это не означает, что до 1924 г. в республике не было медицинских изданий. Задолго до названной даты свои протоколы и труды издавали Могилевское (с 1862 г.), Минское (с 1867 г.) и Витебское (с 1874 г.) общества врачей. Первым периодическим подписным медицинским изданием на территории Белоруссии был ежемесячный журнал «Врачебно-санитарная хроника Витебской области» (1906—1915). С 1910 по 1914 г. издавались «Минские врачебные известия» — орган Общества минских врачей. В послеоктябрьский период первым медицинским журналом были «Бобруйские медицинские известия» (1921—1924). Известны и другие печатные издания, выпускавшиеся непродолжительное время.

Журнал «Белорусская медицинская мысль» начал издаваться в тяжелейший период после окончания Первой мировой и гражданской войн. В стране царили разруха и полугодное существование, свирепствовали тиф, холера, натуральная оспа, туберкулез, сифилис, малярия. Требовалось огромное напряжение моральных и физических сил для восстановления народного хозяйства страны, культуры, системы образования и здравоохранения. Повседневная жизнь ставила перед медицинской общественностью массу вопросов не только организационного, но и научного характера, требовавших неотложного разрешения, что диктовало необходимость в учреждении постоянно издаваемого журнала.

Важную роль в становлении отечественного здравоохранения и медицинской науки сыграло открытие в 1921 г. Белорусского государственного университета (БГУ). Для его создания были приглашены ученые из России (Москва, Смоленск) и Украины (Киев, Харьков), на плечи которых легла задача в труднейших условиях того времени наладить лечебную и профилактическую работу в республике. Именно они сыграли ведущую роль в возрождении научной и общественной жизни медиков Беларуси (научные общества, съезды, медицинские издания).

В августе 1921 г. правительством республики принято решение о создании ежемесячного научно-популярного журнала — официального органа Народного комиссариата здравоохранения (тираж 1000 экз.). В сентябре 1924 г. вышел его первый номер — первая ласточка возрождающейся медицинской мысли, не случайным было его название — «Белорусская медицинская мысль». Журнал вышел под редакцией заместителя народного комиссара здравоохранения БССР Е. Ю. Зеликсона (выпускник Цюрихского университета) и декана медицинского факультета БГУ (выпускник Московского университета) профессора М. Б. Кроля. В редакционной статье подчеркивалось: «Основная цель, поставленная во главу журнала, — органически связать и целесообразно сочетать теоретическую научную медицинскую мысль с практическими потребностями нашей сегодняшней действительности республики, учитывая всесторонние и специфические особенности». Авторы отмечали, что «не без волнения и некоторой боязни приступают к выпуску своего первого номера», просили «читателей о снисхождении к себе в этой ответственной работе», выражали надежду, что «журнал найдет живой отклик, товарищескую помощь и поддержку со стороны всего медицинского пролетариата и пролетарски-научной интеллигенции».

Первый номер журнала начинался статьей Е. Ю. Зеликсона «Краткий сравнительный обзор здравоохранения Белоруссии и его ближайшие задачи» (1912—1923) и проблемной публикацией М. Б. Кроля «К вопросу о методике преподавания на медицинских факультетах». Тема, поднятая в этой статье, и сегодня является предметом обсуждения. Автор писал: «Вся клиническая медицина далеко вышла за пределы пресловутых аускультации и перкуссии и все бо-

лее стала основываться на последних завоеваниях биохимии и биофизики... клинические лаборатории стали значительно обогащаться новыми методами..., в этих условиях встает важнейший вопрос о выработке научного медицинского мышления». М. Б. Кроль описывал комплексный метод обучения, когда «вокруг определенной темы концентрируется все преподавание, так, что отдельные дисциплины освещают ее со всех сторон. Изучаемый предмет встает перед изучающим во всей своей многогранности, под разными аспектами... В сущности все преподавание медицины является одним огромным циклом. Тема его — человек в здоровом и больном состоянии».

Вскоре журнал возглавил Нарком здравоохранения (1924—1929), доцент М. И. Барсуков (выпускник Московского университета). В редколлегия вошли профессор М. Б. Кроль и Б. Я. Эльберт, М. А. Поляк, В. А. Соколов, И. И. Цвикевич. Редакторами отделов журнала были профессор и преподаватели БГУ, основатели первых научных медицинских школ Беларуси: морфологии и судебной медицины — профессора С. И. Лебедкин, И. Т. Титов, П. А. Мавродиadi; биологии — профессора Л. П. Розанов, А. П. Бестужев, А. С. Щепотьев; микробиологии и эпидемиологии — профессор Б. Я. Эльберт; терапии — профессора Ф. О. Гаусман, С. М. Мелких; хирургии — профессора С. М. Рубашов, М. П. Соколовский; офтальмологии — профессор С. Д. Каминский; акушерства и гинекологии — профессор М. Л. Выдрин; неврологии — профессор М. Б. Кроль; психиатрии — профессор А. К. Ленц; педиатрии — профессор В. А. Леонов; ЛОР-болезней — профессор С. М. Бурак; дерматологии и венерологии — профессор В. Ю. Мронговиус; общей гигиены — профессор М. М. Экземплярский; одонтологии — доцент И. М. Старобинский; социальной гигиены — доцент М. И. Барсуков, доцент Б. Я. Смулевич, Д. В. Лившиц; гигиены труда — С. Р. Дихтяр; профессиональных болезней — С. Р. Дихтяр, С. Н. Ефимцев.

С первых лет существования «Белорусской медицинской мысли» к сотрудничеству привлекались известные ученые и организаторы здравоохранения республики. В 1924—1926 гг. увидели свет проблемные статьи профессоров М. Б. Кроля, И. Т. Титова, В. А. Леонова, С. М. Мелких, Л. П. Розанова, С. М. Рубашова, Б. Я. Эльберта, Д. А. Маркова, в которых нашли отражение насущные проблемы теоретической и клинической медицины. Большое внимание уделялось эпидемиологии и медико-санитарному обследованию населения. Просматривая первые номера журнала, отчетливо видишь многие проблемы здравоохранения того времени — высокую заболеваемость туберкулезом, трахомой, малярией, зобом, склеромой, бешенством, венерическими заболеваниями, тифами, детскими инфекциями.

Кроме статей, в журнале публиковались сообщения о врачебных вакансиях, данные о бюджете здравоохранения, деятельности Ученого медицинского совета (УМС) Наркомздрава и Минского общества

врачей. Печатались обзоры и рефераты, рецензии и библиография. Существовал специальный раздел хроники и писем, где публиковались постановления и отчеты о деятельности крупных лечебных учреждений, сообщения о съездах, конъюнктурные листки Белмедторга. Интерес представляют материалы по истории создания медицинской секции Института белорусской культуры (предшественник АН БССР) и работе ее комиссий: терминологической, антропологической, краевой патологии (склерома, зоб), санитарного изучения и здоровья населения Беларуси. Со временем появился раздел «Случаи из практики», где врачи могли поделиться ценными, подчас чрезвычайно редкими, клиническими наблюдениями.

Политические преобразования в стране требовали новых форм оказания медицинской помощи населению, новаторского подхода к решению задач строительства здравоохранения и медицинского образования. Этим объясняется резкий полемический тон, которым проникнуты не только отдельные заметки, но и оригинальные статьи М. И. Барсукова, Е. Ю. Зеликсона, М. Б. Кроля.

Необходимо отметить заслуги М. И. Барсукова как главного редактора. Почти в каждом номере помещались его статьи, где рассматривались насущные вопросы отечественного здравоохранения, организации медицины в сельской местности, оздоровления труда и быта рабочих и крестьян, проблемы медицинского образования. Одними из привлекательных черт Михаила Ивановича были внутренняя свобода убеждений и самостоятельность мышления. Обладая огромной эрудицией и разносторонними интересами, он создал уважительную и дружелюбную обстановку в редакции, украшая заседания редколлегии мудрыми замечаниями. М. И. Барсуков просматривал все поступающие статьи, привлекал к сотрудничеству видных ученых, помогал молодым авторам, добиваясь соответствия журнала научно-практическому профилю. Благодаря творческому руководству, работа редакции велась на высоком уровне, несмотря на то, что все сотрудники трудились безвозмездно. Журнал издавался в лучших традициях периодической медицинской печати и мог конкурировать с зарубежными изданиями.

В течение всего периода существования журнал испытывал экономические трудности: иногда выходил сдвоенными номерами, зачастую с дефицитом, так как печатание поглощало чуть ли не все имеющиеся финансовые ресурсы. Первый год был одним из самых трудных. Отсутствие твердого рубля, рост цен на бумагу и типографские расходы ставили под угрозу существование журнала. Часть финансовых проблем позволяла решать рекламная деятельность. Редакция неоднократно обращалась с призывом: «Кому дорого существование журнала обращайтесь с покорнейшей просьбой поддержать и дальнейшее его существование постоянной подпиской и распространением сведений о нем среди врачебного мира». Читатель оказался отзывчивым, врачам было дорого существование отечественного научного журнала.

Журнал «Белорусская медицинская мысль», будучи связующим звеном между центральными органами здравоохранения и медицинской общественностью республики, быстро завоевал симпатии и стал популярным, особенно у организаторов здравоохранения и врачей сельских участков. Вот оценка, которую журнал получил на I Всебелорусском совещании работников здравоохранения 16 января 1928 г.: «... журнал взял правильное направление, освещая на своих страницах вопросы здравоохранения, а также теоретической, экспериментальной и клинической медицины и стал, таким образом, действительно общественным и необходимым органом для всей врачебной массы Белоруссии».

В середине 1920 г. в БССР взят курс на белоруссизацию и перевод делопроизводства на национальный язык. В 1925—1929 гг. журнал издавался на русском и белорусском языках под названием «Беларуская мэдычная думка» (объем 7—8 п. л., тираж 800 экз.). Однако этот период закончился в 1929 г., когда начались репрессии в отношении «национал-демократических уклонистов». По ложному обвинению арестовали Е. Ю. Зеликсона.

Всего в 1924—1929 гг. было опубликовано 417 статей, из них по терапии — 35, хирургии — 33, детским болезням — 31, 182 реферата статей из зарубежных журналов. Раздел «Рефераты» был весьма достойным. Многие врачи, работавшие в начале 1920 г. в Белоруссии, получили образование в Европе, хорошо знали иностранные языки, высокий профессиональный уровень позволял им определять актуальность проблем медицины для читательской аудитории республики (А. С. Гинзбург, Д. В. Кантор, З. К. Могилевчик, Я. А. Прокопчук, Б. Фельдман, А. Цукерман и др.). Часто это были обстоятельные реферативные обзоры. Актуальность тематики, объем, добросовестность при подготовке текстов повышали уровень информационной значимости журнала.

Одним из показателей доступности зарубежной медицинской литературы являются библиографические указатели статей. В статьях даны ссылки на 641 библиографический источник: русскоязычные журналы — 37,1%, немецкие — 40,1%, английские — 8,9%, французские — 7,1%. Большое число немецких изданий объяснялось их доступностью, так как с Германией существовали дипломатические отношения. Белорусские медики имели возможность публиковать статьи в немецких журналах, чем охотно пользовались профессор Ф. О. Гаусман и В. А. Леонов, Ю. М. Иргер, Е. Е. Кацман. В 1929 г. из-за материальных трудностей «Беларуская мэдычная думка» прекратила существование. Журнал внес весомый вклад в становление и развитие здравоохранения в Белоруссии. Вероятно, это было результатом «научного голода» на территории республики в период военного времени, а на белорусской земле, несмотря на отсутствие университетов, научная деятельность всегда была в почете.

В 1938 г. возобновлен выпуск периодического издания Наркомздрава под названием «Медицинский

журнал БССР» (тираж 1500—2300 экз., объем 5 п. л.). Ответственные (главные) редактора — Наркомы здравоохранения доцент К. В. Киселев (1938), И. А. Новиков (1938—1940), доцент М. И. Коваленок (1940—1941), заместители редактора — профессора С. М. Мелких и Д. А. Марков, ответственные секретари — доцент Ф. М. Голуб и Ф. Я. Шульц. В редакционный совет входили академики И. Т. Титов, А. Я. Прокопчук, В. А. Леонов; профессора В. А. Анищенко, М. Л. Выдрин, М. А. Дворжец, Е. В. Корчиц, Д. В. Лифшиц, З. К. Могилевчик, Л. Я. Ситерман, С. М. Фрид, М. А. Хазанов; доценты П. В. Остапеня, Д. П. Беляцкий.

В годы первых пятилеток (1928—1941) здравоохранение республики получило дальнейшее развитие. Медицинский факультет БГУ реорганизовывается в Белорусский медицинский институт (1930) (с 1934 г. — Минский), открываются факультеты — лечебный, охраны материнства и младенчества, санитарно-гигиенический, химико-фармацевтический. В Минске начинают работать Белорусский институт усовершенствования врачей (1932), научные институты — охраны материнства и детства (1931), кожно-венерологический, переливания крови и гематологии (1932), в Гомеле — трахоматозно-офтальмологический институт (1934). Состоялись первые съезды и конференции: офтальмологов (1931), по вопросам переливания крови (1934), невропатологов и психиатров (1938). В республике проходят российские и украинские научные недели и декадни (1934), I Всесоюзная конференция по склероме (1936), сессия Всесоюзного института экспериментальной медицины (1940), создается Всебелорусское медицинское общество (1940). Все это способствует росту числа научных публикаций в журнале.

Большое место в «Медицинском журнале БССР» занимают статьи по организации здравоохранения, санитарии и гигиены, теоретической и клинической медицине. Намечаются мероприятия по улучшению санитарного состояния и строительству новой колхозной деревни (З. К. Могилевчик, М. Д. Гальперин и др.). Разрабатываются вопросы диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, легочных нагноений, болезней крови. (Ф. О. Гаусман, С. М. Мелких и др.). Проблемам хирургии посвящены работы М. П. Соколовского, С. М. Рубашова, А. Е. Мангейма, М. Н. Шапиро, где рассматривались лечение острого аппендицита, зоба, кишечной непроходимости. Педиатры разрабатывали вопросы лечения эпидемического цереброспинального менингита, ревматизма, полиомиелита, туберкулеза (В. А. Леонов, М. А. Хазанов и др.).

Интерес представляла рубрика «В помощь участковому врачу», где печатались статьи профессора Е. В. Корчица с описанием операций при распространенных заболеваниях (аппендицит, геморрой, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, грыжа, зоб и др.). Профессор Д. А. Марков публиковал статьи о лечении неврологических заболеваний. Здесь же инструкции Госсанинспекции о применении противокоревой сыворотки и цельной крови, о при-

вивках против дизентерии, инструкции Наркомздрава БССР и СССР.

Для привлечения врачей к научной работе было организовано консультативное бюро из профессорско-преподавательского состава Минского мединститута и предложен ряд научных тем для выполнения в условиях сельского врачебного участка. Бюро обещало помощь в обеспечении медицинской литературой и публикации завершенных работ в «Медицинском журнале БССР».

В эти годы решены многие задачи по санитарному надзору и предупреждению инфекционных заболеваний в республике, что нашло отражение в журнале. Значительное число статей посвящено экспериментальной и клинической медицине. Обсуждались вопросы переливания крови (Ю. М. Иргер), лечения болевого синдрома (Д. А. Марков, М. А. Хазанов), патологического течения беременности (В. А. Сеньковская, С. Г. Никитенко), туберкулеза (С. П. Слесарев), диагностики и лечения прободной язвы желудка (И. М. Стельмашенок) и др. Регулярно публиковались протоколы научных съездов, конференций и заседаний научных врачебных обществ.

Постоянными авторами журнала были академики И. Т. Титов, А. Я. Прокопчук, В. А. Леонов; профессора С. И. Лебедкин, С. М. Мелких, Б. Я. Эльберт, М. Л. Выдрин, С. М. Рубашов, Д. А. Марков и др. Ими предложены новые методы диагностики, лечения и профилактики неврологических, кожно-венерических, гинекологических, хирургических, детских, инфекционных заболеваний. Достойное место на страницах журнала получило освещение впервые в мире разработанного И. А. Бирилло, Ф. А. Андреевым и З. Ш. Берманом метода внутриаартериального переливания крови (1937). Трудно найти область медицины, которая не была бы отражена на страницах журнала. Однако постепенно из публикаций исчезает полемический задор, присущий «Белорусской медицинской мысли», издание принимает благообразный, академический вид.

Оставили в «Медицинском журнале БССР» след и бурные политические события, происходящие в СССР во второй половине 1930-х годов. Обращает внимание резкий тон, характерный для печати того времени, редакционной статьи «Блок фашистских шпионов, вредителей и убийц», посвященной судебным процессам над «врагами народа» (1938, №№ 1—2). Всего в журнале опубликовано 418 статей, из них по организации здравоохранения, санитарии и гигиене — 68, хирургии — 48, терапии — 40, педиатрии — 33, а также более 70 рефератов статей, главным образом из немецких журналов. С началом Великой Отечественной войны издание журнала прекратилось.

Новый этап истории «Здравоохранения» начинается в 1954 г., когда правительство республики приняло решение о возобновлении выпуска печатного органа Минздрава. Главным редактором назначен член-корр. АМН СССР профессор З. К. Могилевчик (1955—1967), членами редколлегии утверждены известные ученые: А. Д. Аденский, Д. П. Беляцкий,

И. А. Булыгин, Д. М. Голуб, М. Н. Жукова, В. В. Космачевский, В. А. Леонов, М. Ф. Мережинский, Л. С. Персианинов, И. М. Стельмашонок, Б. И. Трусевич, К. С. Шадурский (зам. главного редактора), Б. Я. Эльберт и М. М. Ленкевич (секретарь).

В январе 1955 г. выходит первый номер ежемесячного журнала «Здравоохранение Белоруссии» (объем 5 п. л., тираж 6000 экз.). В обращении к читателям подчеркивалось: «... журнал «Здравоохранение Белоруссии» — орган Министерства здравоохранения БССР будет освещать организационные формы и методы деятельности органов здравоохранения и его научных и лечебных учреждений, достижения медицинской науки, новейшие методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний, передовой опыт работы учреждений здравоохранения и медицинских работников».

Тщательно подбирались статьи для первого номера, в котором были освещены вопросы повышения качества медицинской помощи (министр здравоохранения И. А. Инсаров), улучшения диспансерного обслуживания сельского населения (Д. П. Беляцкий), лечения дизентерии (В. В. Космачевский, А. Н. Филиппович, А. А. Ключарев, Ю. А. Элькина), истории медицины (Г. Р. Крючок). Уделено внимание обмену опытом, хронике медицинских событий. В последующем сохранялась направленность журнала по освещению актуальных проблем организации здравоохранения, теоретической и клинической медицины, периодически размещалась информация о новых лекарственных препаратах.

Большое внимание работе журнала уделяло Министерство здравоохранения. Коллегией МЗ БССР 18 июля 1955 года принято постановление о том, чтобы в каждом номере журнала публиковались передовые статьи по актуальным вопросам организации здравоохранения и проблемам науки, освещалась работа Минздрава и его органов на местах. Коллегия обязала начальников управлений и отделов министерства регулярно выступать со статьями по научно-организационным вопросам, координировать деятельность УМС Минздрава с редколлегией журнала. Хорошо бы следовать этому постановлению и сегодня.

В 50—60 гг. XX в. в республике решались задачи повышения доступности врачебной помощи в городе и на селе, улучшения санитарных условий труда и быта населения, развития специализированной медицинской помощи. В 1970—1980 гг. произошли коренные изменения в здравоохранении страны. Значительно возросло число научных и лечебных учреждений, улучшилось материально-техническое оснащение. Эти перемены требовали улучшения качества и повышения культуры оказания медицинской помощи, наличия квалифицированного медицинского персонала. Журнал «Здравоохранение Белоруссии» своими публикациями содействовал росту профессионализма и научного уровня медицинских работников. Необходимо отметить талант и организаторские способности профессора З. К. Могилевича, который создал сплоченный коллектив в редак-

ции и редколлегии, нацеленный на решение поставленных задач.

Содействовал профессиональной подготовке врача и сохранившийся на протяжении всего времени издания журнала раздел «В помощь практическому врачу». В нем публиковались различные по тематике и форме изложения материалы, но их объединяла общая цель — дать конкретные рекомендации врачу, помочь ему в освоении наиболее трудных разделов медицины, способствовать скорейшему внедрению в практическое здравоохранение новейших эффективных методов лечения и диагностики. Среди авторов этой рубрики — члены редколлегии и ведущие ученые страны — И. Д. Мишенин, Н. Н. Александров, М. Ф. Мережинский, А. В. Шотт, Г. П. Матвейков, П. Н. Маслов, Г. И. Сидоренко, А. С. Чиж, В. Г. Колб, И. Н. Броневец, И. Н. Усов, А. К. Устинович, И. И. Гончарик, Г. И. Герасимович, Л. В. Авдей и др.

Журнал способствовал пропаганде и внедрению в здравоохранение отечественных научных разработок, получивших признание не только в нашей республике, но и в СССР. Это методы оживления детей, родившихся в асфиксии (И. С. Легенченко, Л. С. Персианинов), применение противотуберкулезной вакцины (Б. Я. Эльберт), лечение рубцовых сужений пищевода и желудка (И. М. Стельмашонок и др.), протезирование клапанов сердца (А. В. Шотт), хирургические методы лечения врожденных аномалий отдельных органов человека (А. И. Михельсон, Н. Е. Савченко) и др.

Журнал «Здравоохранение Белоруссии» стал популяризатором научных достижений в рамках актуальных в республике проблем, таких как медицинская кибернетика (Г. И. Сидоренко, Н. С. Мисюк), ишемия головного мозга (И. П. Антонов, Е. Ф. Лунец), медицинская генетика (Ю. В. Гулькевич, Г. И. Лазюк), гипертермия в онкологии (Н. Н. Александров), борьба с трансмиссивными инфекциями (В. И. Вотяков) и др. Благодаря этому разработанные методы лечения онкологических, неврологических, урологических, инфекционных больных, новые способы стабилизации крови стали известны далеко за пределами республики. Кроме белорусских ученых, на страницах журнала с проблемными статьями выступали выдающиеся российские ученые: академики В. А. Энгельгардт, В. В. Парин, Н. Н. Блохин, Б. В. Петровский, Е. М. Тареев, М. С. Вовси, Н. И. Гращенков, А. Ф. Тур, В. И. Стручков, А. М. Чернух, Н. П. Бочков, В. В. Канеп, Е. И. Чазов и др.

В журнале постоянно публикуются клинические исследования и наблюдения в рубриках «Обмен опытом», «Случаи из практики». Их достоинством является то, что авторами являются не только маститые ученые, но и практикующие врачи, что обеспечивает связь и преемственность между медицинской наукой и практическим здравоохранением. Выполнению этой важной задачи способствовал ведущий на страницах журнала разговор о врачебных ошибках. Открывая такую рубрику, редакция исходила из того, что на ошибках учатся больше, чем на успехах.

В журнале публиковались проблемные научные и науковедческие статьи (Ю. В. Гулькевич, И. П. Антонов, В. В. Бабук, В. С. Улащик, М. Н. Ломако и др.), статьи, посвященные методологическим и философским проблемам медицины, отдельные литературные произведения. Популярностью пользовалась рубрика «Мудрое слово о медицине». Воспитательное значение имели материалы раздела «История медицины». Читатели знакомились с историей отечественного здравоохранения и медицинской науки, биографиями ее лучших представителей, узнавали об основополагающих, нередко уникальных исследованиях соотечественников.

В журнале систематически публиковались материалы о работе УМС Минздрава, республиканского БРИЗа и научных медицинских обществ. Всегда находилось место для отчетов о съездах и конференциях, важнейших совещаниях. Таким образом поддерживалась тесная связь с научными медицинскими обществами, оказывалось содействие их плодотворной деятельности. В каждом номере были статьи, заказанные известным ученым, регулярно печатались работы практических врачей. Это позволяло обобщать передовой опыт и делать его достоянием медиков всей республики. Практиковались такие формы работы, как дискуссии за круглым столом, читательские конференции, выездные заседания редколлегии. Журнал превратился в своеобразного арбитра, без авторитетного мнения и поддержки которого была невозможной реализация ни одной плодотворной идеи.

Велика роль в работе журнала главного редактора (1967—1979), министра здравоохранения (1948—1966) профессора И. А. Инсарова. Будучи человеком несгибаемой воли, начатое дело он всегда доводил до конца. Благодаря целеустремленности и упорству Ивана Анисимовича, усилиям редколлегии и профессионализму редакции, журнал «Здравоохранение Белоруссии» стал массовым научно-практическим изданием, играющим важную роль в формировании научного мировоззрения и профессиональной подготовке медиков Беларуси. В 1970-е годы тираж журнала достигал 20 000 экз. — небывалая величина для периодических медицинских изданий в СССР. Его выписывали не только в республиках Советского Союза, но и в Болгарии, Венгрии, ГДР, Монголии, Польше, Румынии, Чехословакии, Югославии, Австралии, Англии, Бельгии, Индии, Канаде, Нидерландах, США, Финляндии, Франции, Японии. Признанием успешной деятельности «Здравоохранения Белоруссии» является награждение журнала в 1974 г. одним из первых среди периодических изданий республики Почетной Грамотой Верховного Совета БССР, а также специальным Дипломом Министерства здравоохранения СССР.

Традиции журнала на посту главного редактора (1979—1993) продолжил канд. мед. наук Н. К. Дерюго. Возросла научная значимость публикуемых материалов, много внимания уделялось рубрике «В помощь практическому врачу». Журнал оперативно от-

кликался на события в нашей республике и за рубежом, был одним из лучших в издательстве «Польмя».

Начало 90-х годов XX века — сложный период в истории нашей страны. С 1992 г. журнал называется «Здравоохранение Беларуси», а с 1995 года — «Здравоохранение». В связи с экономическим кризисом встал вопрос о прекращении его выпуска. В это время (1993—2005) журнал возглавил министр здравоохранения (1986—1990), академик НАН Беларуси, профессор В. С. Улащик. Его авторитет, огромные усилия, помощь Минздрава и заинтересованность медицинской общественности обеспечили выживание журнала. Улучшилось финансовое положение, качество, формат и содержательность издания, появились рубрики, отвечающие требованиям времени — «Новые методы исследования», «Современное медицинское оборудование», «Медицина за рубежом», чаще стали публиковаться проблемные и дискуссионные статьи, лекции и научные обзоры. Применение компьютерных технологий позволило улучшить дизайн и полиграфическое оформление журнала. На обложке появился афоризм «Из всех наук (искусств) безусловно, медицина — самая благородная». Достижением деятельности коллектива редакции является учреждение в 1995 г. (совместно с НРКП «Юпоком» и РНМБ) научного информационно-аналитического журнала «Медицинские новости», а также журнала для специалистов со средним медицинским образованием «Медицинские знания», первый номер которого с благословения Митрополита Минского и Слуцкого Патриаршего Экзарха Всея Беларуси Филарета вышел в 1999 г.

Необходимо отметить вклад профессора Н. Ф. Соколки как главного редактора (2005—2010) в улучшение работы журнала. Под его руководством увеличился объем издания, укрепилась материально-техническая база, улучшились условия работы в редакции. Ориентация «Здравоохранения» на врача широкого профиля, освещение общих и пограничных вопросов медицины требовали разнообразных материалов. Редакция постоянно сотрудничает с известными учеными (О. В. Алейникова, Е. В. Барковский, А. В. Белецкий, Л. М. Беляева, И. В. Василевский, А. В. Воробей, Г. И. Герасимович, И. Н. Гришин, И. А. Карпов, М. К. Кевра, А. И. Кубарко, П. И. Лобко, Н. А. Манак, Т. В. Мохорт, А. Г. Мрочек, М. К. Недзьведь, В. Г. Панкратов, М. П. Потапнев, В. Б. Смычек, А. В. Строчкин, А. В. Сукало, О. Г. Суконко, В. И. Тернов, Л. П. Титов, В. С. Улащик, Е. А. Холодова, Е. Д. Черствый, Г. Н. Чистенко, Г. А. Шишко, А. В. Шотт и др.), старается привлечь внимание к актуальным проблемам здравоохранения, способствуя их всестороннему обсуждению и решению.

Выполняя функцию летописца отечественной медицины, журнал всегда откликался на важнейшие события в жизни республики и международного сообщества. Находилось место для публикаций по философским и методологическим проблемам медицины, статьям по истории медицины и биографическим материалам (Ю. К. Абаев, С. И. Белов, В. С. Коровкин,



Е. М. Тищенко, В. С. Улащик и др.). Успехи в работе журнала в 2009 г. отмечены Почетными грамотами Администрации Президента Республики Беларусь и Министерства здравоохранения.

В 2010 г. главным редактором назначен профессор Ю. К. Абаев. К этому времени число периодических медицинских изданий в республике приблизилось к четырем десяткам. Новые условия требовали совершенствования форм работы, поскольку журнал жизнеспособен, если устремлен в будущее и постоянно обновляется. Были открыты новые рубрики: «Школа молодого ученого» (методология научной работы), «Фундаментальная наука — клинической медицине», «Наш современник» (корифеи отечественной медицинской науки), «Белорусская медицина в лицах», «В свободный час» (мудрые мысли, афоризмы), «Медицинское право», «Сокровища медицинской мысли», «Юрист отвечает». В соответствии с пожеланиями читателей публикуется дайджест зарубежной медицинской литературы с последующим доступом к полным текстам изданий при использовании QR-кода. С 2011 г. начали регулярно проводиться дискуссии за круглым столом по актуальным проблемам медицины с участием известных ученых (Беларусь, Россия, Германия, Венгрия), врачей, сотрудников Минздрава и размещением видеозаписей в Интернете. По итогам дискуссий организуются республиканские научно-практические семинары и конференции.

Расширяется международное сотрудничество. Совместно с представительством ВОЗ в Беларуси (Е. О. Зайцев, Б. А. Бердыклычев) в редакции проходят встречи с экспертами Европейской штаб-квартиры ВОЗ (Копенгаген). Большое внимание уделяется истории здравоохранения Беларуси. Ведется поиск архивных материалов, публикуются статьи, посвященные видным деятелям отечественной медицины (В. С. Улащик, Н. С. Шумин, Н. В. Змачинская и др.). В редакции функционирует историческая экспозиция, организованная при содействии Музея истории медицины Беларуси, ежегодно издаются исторические календари, посвященные известным отечественным ученым-медикам Беларуси, функционируют сайты журналов «Здравоохранение» (zdrav.by), «Медицинские знания» (medsestra.by), блог главного редактора.

О престиже «Здравоохранения» свидетельствует рост тиража журнала за рубежом и регулярное размещение рекламных материалов крупнейшими фармацевтическими фирмами. На VIII Национальном конкурсе средств массовой информации «Золотая литера» в 2012 г. журнал «Здравоохранение» стал победителем в номинации «Лучшее специализированное отраслевое издание». Журнал награжден Почетными Грамотами Министерства здравоохранения и Министерства информации Республики Беларусь (2014), а главные редактора В. С. Улащик, Н. Ф. Сорока, Ю. К. Абаев, ответственный секретарь Л. А. Федотова удостоены нагрудных знаков «Отличник печати Беларуси».

Содержание журнала свидетельствует о весомом вкладе в профессиональное общение врачей и уче-

ных Беларуси, приобщении к достижениям мировой практики медицины и здравоохранения. В течение всего периода издания журнал по содержанию являлся общемедицинским с большим разнообразием тематики и объема публикуемых материалов — от кратких сообщений до солидных работ. Сейчас, через 95 лет после выхода в свет первого номера журнала, с чувством признательности окидываешь взором многочисленные тома «Здравоохранения» и его предшественников. Ценность их не уменьшилась и в наше время. Возьмите журнал, изданный в 1920—1930 гг. Поражает тщательность написания статей, тогда не было стремительного темпа жизни, мысли вынашивались медленно и автор, публикуя статью, неспешно открывал тайники своего творчества. Сейчас объем публикаций существенно уменьшился, зато резко возросло их количество. Читатель, поглощая массу информации, обогащается значительным количеством фактов, не имея возможности должным образом оценить прочитанное, что достигается лишь вдумчивым изучением обстоятельно написанных работ. Журнальные публикации утратили индивидуальный почерк, превратившись в сгустки фактических данных, наука от этого, возможно, выиграла, но медицина как человекознание — потеряла. «Мы стали богаты знаниями, но бедны мудростью» (К. Юнг).

Рецензирование — важная часть работы любого периодического издания. В «Здравоохранении» минувших лет встречаешь основательные, порой весьма острые рецензии. Сейчас этот вид публикаций исчез со страниц медицинских изданий, хотя критика является не менее ценной, чем само сочинение. Написать квалифицированную рецензию — трудное и зачастую неблагодарное дело. Недаром великие критики В. Г. Белинский, Н. А. Добролюбов, Д. И. Писарев стоят в одном ряду с крупнейшими писателями.

Все реже появляются обобщающие статьи. Вырисовывается своеобразная ситуация — в XIX веке ученые стремились к широким обобщениям, в XX веке, когда быстро возрастало количество новых научных фактов, значительно больший интерес вызывало их дальнейшее накопление. Эта тенденция сохраняется и сейчас, а ведь только крупномасштабные теоретические обобщения могут обеспечить решение глобальных проблем медицины. Подобные статьи регулярно появлялись на страницах «Белорусской медицинской мысли», «Медицинского журнала БССР» и «Здравоохранения Белоруссии» (Б. М. Кроль, Д. А. Марков, И. Т. Титов, С. М. Рубашов, В. И. Вотяков, Г. И. Сидоренко, В. С. Улащик), они будили мысль, вызывали отклик у читателей. У современного автора этот вид публикаций не вызывает должного интереса. Не хочется думать, что научная медицинская общественность деперсонализируется и широко образованные личности стали встречаться реже.

Рецензируемый научный журнал — это не только источник информации, но и регулятор научного уровня публикуемых материалов, где рецензия является своеобразным фильтром для поступающих статей. К сожалению, число отечественных медицинских

журналов, явно превышающее потребность, приводит к тому, что редакции, стремясь любой ценой наполнить свой «портфель», снижают уровень рецензирования. Это неизбежно сказывается на качестве как публикуемых статей, так и научных исследований, а значит, и на престиже отечественной медицинской науки.

Растет число «карманных» и «хищных» изданий, готовых в нарушение редакционной этики печатать что угодно, привлекая легкостью и быстротой публикации «научных» опусов. И хотя рост количества журналов до некоторой степени стимулирует исследовательскую активность, вряд ли полезный научный продукт увеличился во столько же раз, во сколько выросло число медицинских изданий — с одного в 1993 г. до 58 в 2019.

Сегодня, в век специализации, важнейшая задача общемедицинского журнала заключается в привлечении внимания к междисциплинарным проблемам, а их немало: усиление технократического мышления врача и «дегуманизация» медицины, коморбидность и врачебная специализация, рост числа ошибок в здравоохранении, юридическая незащищенность медиков, несовершенство медицинского права и многие другие. Среди них особенно значима проблема снижения нравственности в работе медика и научного работника.

Подводя итог 95-летней истории «Здравоохранения» можно с уверенностью сказать, что журнал в полной мере отражал состояние медицинской науки Беларуси. Перелистайте страницы многочисленных томов журнала и вы прочтете научную биографию многих отечественных ученых, станете свидетелем становления научных школ и выдающихся достижений. Деятельность всех, кто был причастен к изданию журнала, — это попытка спрессовать научный и практический опыт лучших представителей отечественной медицинской мысли: ученых, врачей,

организаторов здравоохранения и передать его современникам, а через них будущим поколениям. Не подлежит сомнению, что публикации в журнале привлекли в ряды ученых не одно поколение будущих исследователей, привили вкус к научной работе и приобщили к великому таинству Науки.

Редакция и впредь будет следовать сложившимся издательским традициям журнала: высокий научный уровень, стремление к освещению наиболее актуальных проблем здравоохранения, практическая направленность публикуемых материалов, разнообразие тематики и широкий круг авторов. Главная задача — сделать журнал не безликим сборником-самотеком поступающих статей, а печатным органом, отражающим главные проблемы и достижения отрасли, важнейшие направления развития медицинской науки, мобилизовать ученых на повышение уровня фундаментальных и прикладных исследований, имеющих первостепенное значение для отечественного здравоохранения.

«Здравоохранение» имеет богатую историю, которая далеко не закончилась. Журналу удалось отразить время, предвидеть многое из того, что стало очевидным в дальнейшем, оценить перспективы развития здравоохранения и медицинской науки в Беларуси, сформировать взгляды на будущую отечественную научную медицинскую периодику. И пусть рука современного исследователя нечасто прикасается к безмолвным томам журнала, для тех, кто дорожит своей историей, они являются величественным памятником нашего медицинского прошлого, которым можно гордиться. Прошлое приблизило настоящее.

#### Контактная информация

Абаев Юрий Кафарович — д. м. н., профессор, главный редактор.  
Учреждение «Редакция журнала «Здравоохранение».  
Ул. Фабрициуса, 28, комн. 402, 220007, г. Минск.  
Сл. тел. + 375 17 222-16-82.

**Конфликт интересов отсутствует.**



Члены редколлегии к юбилею журнала

А. И. КУБАРКО

**МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ: РЕГУЛЯЦИЯ КРОВотоКА В МАЛЫХ СОСУДАХ**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Чем больше человек понимает,  
тем сильнее в нем желание понимать.

Фома Аквинский

*Рассматриваются понятия микроциркуляции, ее функции, сосуды микроциркуляторного русла, характер кровотока в этих сосудах, а также нервные, эндотелиальные, миогенные, метаболические механизмы регуляции микроциркуляторного кровотока и их взаимодействие.*

**Ключевые слова:** микроциркуляция, микроциркуляторные сосуды, микроциркуляторный кровоток, регуляция микроциркуляторного кровотока.

*The article discusses the concept of microcirculation, its functions, the microvasculature, the character of the blood flow in those vessels as well as the nervous, endothelial, myogenic, metabolic mechanisms of its regulation and their interaction.*

**Key words:** microcirculation, microvasculature, microcirculation blood flow, regulation of microcirculation blood flow.

HEALTHCARE. 2019; 9: 11—25.

MICROCIRCULATION: REGULATION OF MICROVASCULATURE BLOOD FLOW

A. I. Kubarko

Развитие сосудов целостной кровеносной системы и сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), называемых также малыми сосудами, связано с ростом, дифференцировкой органов и тканей организма и их метаболической активностью. Это отражается не только на характере ветвления сосудов, но и на ремоделировании структуры их стенок. По мере роста, развития и специализации органов и тканей, сосуды МЦР, в отличие от капиллярных сетей тканей зародыша, приобретают строение и свойства, необходимые для осуществления метаболических и специализированных функций [1]. В каждом органе и ткани в зависимости от их метаболической активности и выполняемой функции формируется характерное для них МЦР с дифференцировкой первичных капилляров на артериальные и венозные и превращением последних в артерии и вены [2].

Формирование сетей сосудов МЦР, которые должны встроиться в иерархию артериальных, венозных и лимфатических сосудов, происходит в ходе осуществления сложных, координированных морфогенетических событий, в которые вовлечены клеточные компоненты стенок сосудов и внеклеточные структуры. Каким образом индивидуальные клетки эндотелия, перicyтов, гладкомышечные клетки (ГМК) приобретают специфический фенотип и как они координируют их поведение во время структурирования сети сосудов МЦР остается недостаточно ясным. Разработка и применение современных средств визуализации микрососудов и их специфических маркеров позволили выявить новые механизмы формирования сосудов МЦР и осуществления ими основополагающих функций для поддержания жизнедеятельности клеток [1].

**Понятие микроциркуляции**

Несмотря на публикацию в современной физиологической и медицинской литературе множества статей, монографий о микроциркуляции, ее изменениях у здорового человека в различных условиях гемодинамики и при патологии, пока не выработано единого, общепринятого определения, что такое микроциркуляция. Это видно из приведенной ниже подборки определений этого понятия в широко распространенных учебниках физиологии.

В некоторых из них это понятие отсутствует [3—5], в других — это циркуляция крови в микрососудах [6], в третьих — это кровоток в микрососудах и обмен веществами между кровью и тканями [7]. Одним из определений, наиболее полно отражающих понятие и функции микроциркуляции, приводимых в учебниках физиологии [8, 9] и обзорах современной литературы [10, 11], является следующее.

Микроциркуляция — это совокупность взаимосвязанных процессов, включающих кровоток в сосудах МЦР и его регуляцию, трансапикальный обмен водой, газами крови и другими веществами между кровью и тканями, образование и отток лимфы. Функциями микроциркуляции, сопряженными с микрогемодинамикой, являются: участие микрососудов в регуляции артериального давления крови; регуляция тканевого метаболизма; рост сосудов; формирование гистогематических барьеров; участие в обеспечении неспецифической и иммунной защиты внутренней среды организма; участие в образовании тромбов; участие в запуске или предотвращении развития воспалительных и других патологических процессов в стенках сосудов и тканях, развитии их отеков.

Сосуды МЦР и микроциркуляция обеспечивают как перечисленные общие функции для всех органов и тканей, так и выполнение специализированных функций в отдельных органах и тканях организма. Например, в малом кругу кровообращения такой специализированной функцией микроциркуляции является обмен газами между кровью и альвеолами, в артериальных капиллярах клубочков почки — фильтрация плазмы крови, в ворсинках кишечника — всасывание питательных веществ, в капиллярах красного костного мозга — миграция форменных элементов из гемопозитических пространств в кровь.

Таким образом, нарушение микроциркуляции может проявляться как нарушением кровотока в сосудах МЦР и его функций, преимущественно связанных с ним (например, скорости кровотока, транскапиллярного обмена газами и другими веществами между кровью и тканями, нарушением фильтрации в клубочках почек, развитием отеков и др.), так и функций, которые связаны с изменением структуры стенки сосудов, барьерных свойств, свойств клеток и внеклеточного матрикса (например, нарушение целостности гистогематических барьеров, развитие артериальной гипертензии, нарушение функций эндотелия, перицитов, гладких миоцитов, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, развитие воспаления и другой патологии). Очевидно, что широко распространенные заключения о выявлении при различных заболеваниях у пациентов нарушений микроциркуляции, станут более информативными и будут иметь большую клиническую значимость, если они будут отражать, какие изменения, связанные с нарушением микроциркуляции, преобладают в каждом конкретном случае [12, 13]. В то же время необходимо учитывать, что изменение структуры стенки сосудов, свойств клеток и внеклеточного матрикса, состояния гистогематических барьеров, могут быть ассоциированы с нарушением кровотока в сосудах МЦР, равно как нарушение кровотока может быть следствием изменений структуры и свойств компонентов стенок сосудов.

### Микроциркуляторные сосуды и микроциркуляторная среда

Структурно-функциональными звеньями микроциркуляции являются:

- кровеносные сосуды, включающие артериолы, метартериолы, артериальные и венозные капилляры, венулы и артериоло-венулярные анастомозы (рис. 1);
- периваскулярные и межклеточные (интерстициальные) пространства, с которыми кровь обменивается различными веществами, клетки непосредственно получают необходимые им вещества и в которые высвобождают их продукты обмена;
- лимфатические сосуды.

В отличие от схематизированной 2-мерной сети сосудов МЦР, представленной на рис. 1, сеть сосудов МЦР в живых тканях имеет более сложное строение (рис. 2).

Из представленных на фотографиях изображений 2-мерной сети сосудов МЦР видно, что даже при тщательном анализе сети весьма затруднительно установить определенный порядок ее формирования, характер ветвления и соединения в ней сосудов. Отчасти это вызвано тем, что сосуды МЦР не располагаются

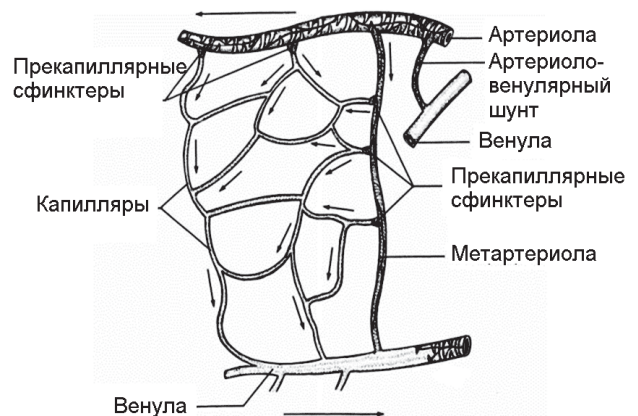
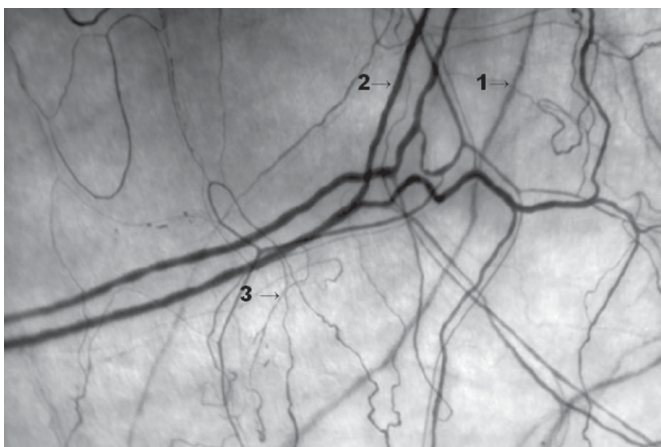
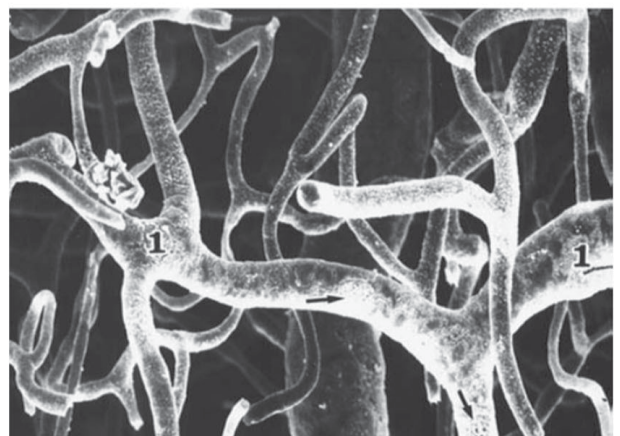


Рис. 1. Сеть сосудов МЦР.

Стрелками показаны направления потоков крови [5]



а



б

Рис. 2. Сеть сосудов МЦР: а — бульбарной конъюнктивы глаза:

1 — артериола; 2 — венула; 3 — капилляры; б — коры большого мозга человека: 1 — веноулы [14]

в одной плоскости, а расположены в 3-мерном пространстве тканей, что предопределяет невероятную сложность процессов транкапиллярного обмена различными веществами между кровью и объемными пространствами тканей.

В то же время с учетом ряда признаков микроциркуляторные сосуды можно визуально, под микроскопом, разделить на венозные и артериальные. Венозные сосуды, как правило, имеют больший диаметр, чем артериальные того же порядка, выглядят более контрастными, так как венозная кровь содержит меньше оксигемоглобина. Для венозных сосудов характерна большая извитость. Эти различия становятся менее выраженными для артериальных и венозных капилляров, и для их дифференцирования важно учитывать, отходят ли они от артериолы или впадают в венулу. Важными критериями для различения типов сосудов в микроциркуляторной сети являются их диаметр, толщина стенки, наличие или отсутствие в стенке и соотношение в ней толщины мышечного, эластического и фиброзного слоев (рис. 3).

Из данных, приведенных на рис. 3, видно, что сосуды МЦР имеют внешний диаметр в следующих пределах: артериолы — 50—10 мкм; капилляры — 10—6 мкм; венулы — 20—10 мкм. Однако в разных тканях размеры сосудов и характер формирования ими МЦР могут отличаться.

#### Кровоток в сосудах МЦР и его влияние на особенности строения сосудов

Движущей силой кровотока в сосудах МЦР является разность (градиент) давлений крови между давлением в артериолах (40—35 мм рт. ст.) и в венулах (15—10 мм рт. ст.). Кровоток через капилляры как важной части МЦР большого круга кровообращения определяется движущей силой градиента давления крови между давлением на входе в артериальные капилляры (35—32 мм рт. ст.) и на выходе из венозных капилляров (18—15 мм рт. ст.). Таким образом, силой,

движущей кровью в капиллярах большого круга, является градиент давления, равный 15—20 мм рт. ст.

Известно, что одним из важнейших интегральных параметров гемодинамики является объемная скорость кровотока, которая в установившемся режиме кровотока одинакова в большом и малом кругах кровообращения, а также на любом уровне суммарного поперечного сечения сосудов. Это означает, что через суммарное поперечное сечение сосудов МЦР за 1 мин протекает столько же крови, что и через аорту или через полые вены и т. д. Объемная скорость кровотока ( $Q$ ) равна:  $Q=V \times S$ , где  $V$  — линейная скорость кровотока,  $S$  — площадь поперечного сечения.

На рис. 4 видно, что суммарная площадь поперечного сечения капилляров является самой большой в сосудистой системе. Для большого круга кровообращения она составляет около 3000 см<sup>2</sup>, для малого — около 4000 см<sup>2</sup>. Из приведенной формулы расчета объемной скорости кровотока вытекает, что в капиллярах МЦР, имеющих наибольшее суммарное поперечное сечение в сосудистой системе, кровь будет двигаться с наименьшей линейной скоростью, которая составляет около 0,3 мм/с.

Кровоток в капиллярах МЦР можно наблюдать и в живых тканях у животных и человека. Такими участками тела, в которых можно проводить наблюдение за кровотоком в сосудах МЦР у человека являются сосуды склеры, бульбарной конъюнктивы, сетчатки глаза, сосуды около ногтевого валика, слизистой полости рта. У экспериментальных животных кровоток можно наблюдать также в капиллярах поверхностных тканей мозга, в брыжейке.

Хотя принято считать, что кровоток через сосуды МЦР является относительно постоянным, анализ характера тока крови в капиллярах показал, что он не является строго упорядоченным по направлениям и скорости движения крови. В закрытых капиллярах кровоток отсутствует, он может останавливаться при перекрытии

входа в капилляр моноцитом или несколькими другими форменными элементами крови. Линейная скорость движения крови в капиллярах тоже не является постоянной. Так, по данным К. П. Иванова, скорость кровотока в капиллярах мозга и мышц млекопитающих животных, измеренная по скорости движения лейкоцитов, колеблется в пределах 0,1—0,3 мм/с, в 5% капилляров — до 1,5—1,8 мм/с, ее среднее значение для всех капилляров составляет 0,6—0,8 мм/с [15]. Кровоток в капиллярах может снижаться при открытии артериоло-венулярных анастомозов, сопротивление току крови в которых ниже, чем в капиллярах. В отдельных капиллярах можно наблюдать пульсирующий характер кровотока

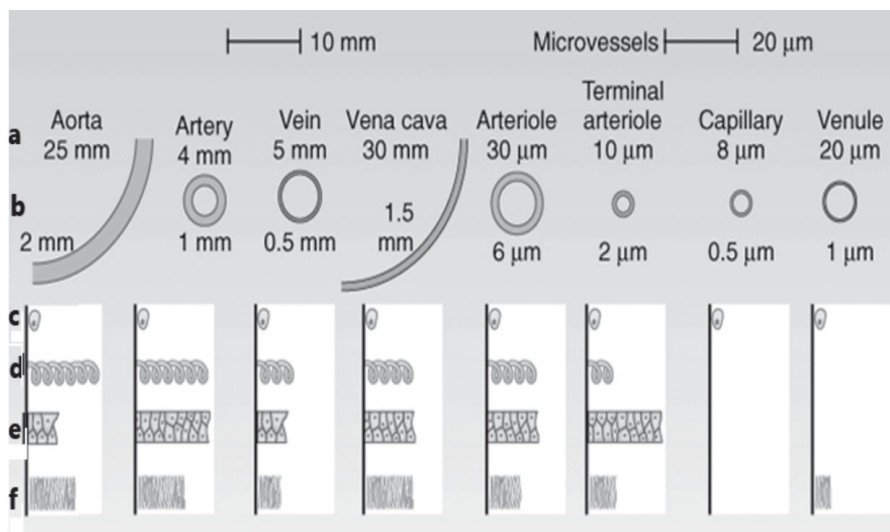


Рис. 3. Морфологические параметры сосудов: а — тип сосуда; б — толщина стенки. Наличие в стенке: с — эндотелия; д — эластической ткани; е — мышечной ткани; ф — фиброзной ткани [5]

(вазомоции) с периодом колебаний от нескольких до десятков в 1 с, ретроградный кровоток.

Появление вазомоций связывают с попеременным сокращением гладких миоцитов стенки метартериол, прекапиллярных сфинктеров и, возможно, мелких артериол [7]. Главным фактором, влияющим на степень открытия и закрытия метартериол и прекапиллярных сфинктеров, является изменение концентрации кислорода и углекислого газа в тканях. Когда степень потребления кислорода тканями возрастает и его концентрация снижается, а углекислого газа повышается по сравнению с нормой, гладкие миоциты метартериол расслабляются, ток крови в капиллярах возобновляется. Это позволяет осуществлять доставку кислорода и питательных веществ к тканям в соответствии с их метаболическими потребностями.

Важную роль в обеспечении доставки кислорода клеткам в соответствии с их потребностями играют эритроциты, которые не только транспортируют кислород, но

в ответ на снижение напряжения кислорода и на механическую деформацию высвобождают АТФ. Через активацию пуринергических рецепторов клеток эндотелия она инициирует высвобождение последних факторов, релаксирующих гладкие миоциты стенок сосудов МЦР, вызывает их расширение и увеличение локального кровотока в микрообъемах ткани [16].

Кровоток в МЦР варьирует не только в капиллярах, но и в различных участках одной и той же ткани [17]. При этом степень его гетерогенности возрастает при воспалительных процессах, особенно при септических состояниях [11].

В процессе развития сетей сосудов МЦР и микроциркуляции произошло тонкое сопряжение размеров капилляров, свойств их стенок с параметрами микрогемодинамики и функциями, выполняемыми капиллярами. При этом, вероятно, происходит постоянный поиск компромиссных решений ряда задач. Так, для создания наилучших условий для эффективной отдачи кислорода эритроцитами и минимизации расстояний для его диффузии к клеткам внутренний диаметр капилляра должен быть сопоставимым с диаметром эритроцитов. Однако это сопровождается увеличением силы трения между поверхностью эритроцитов и клетками эндотелия. Компромиссное решение было найдено за счет удивительного приспособления свойств стенок микрососудов и свойств мембраны эритроцитов, их чувствительности к напряжению кислорода.

С учетом эластичности мембраны эритроцитов и их деформируемости диаметр зрелых капилляров

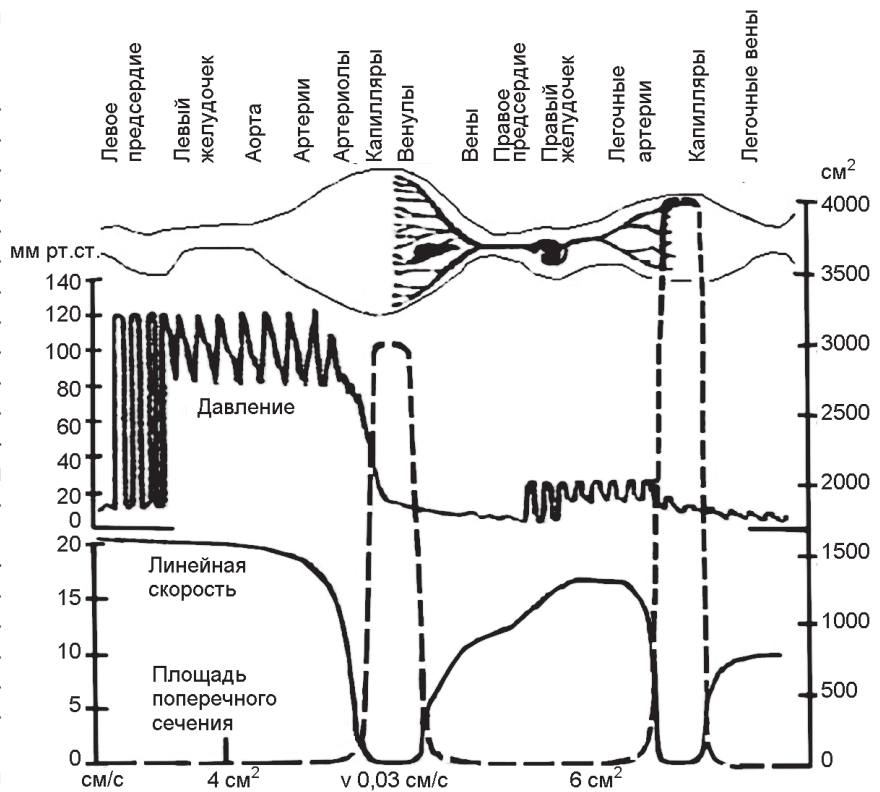


Рис. 4. Изменение давления крови, суммарной площади поперечного сечения и линейной скорости кровотока в желудочках сердца, сосудах большого и малого круга кровообращения [4]

установился на среднем значении, близком к диаметру эритроцитов, — 8 мкм. В начальной части артериального капилляра, где давление наибольшее (около 30—35 мм рт. ст.) и, соответственно, давление потока крови на эритроцит выше, он может быть деформирован в большей степени, диаметр капилляра установился меньше среднего — 4—6 мкм. Тем самым были созданы условия для более эффективной диффузии кислорода в ткани в начальной, артериальной части капилляра. Одновременно были решены задачи предотвращения развития избыточного трения между поверхностью эритроцитов и стенкой капилляров посредством высвобождения деформирующимися эритроцитами АТФ и регуляции ими кровотока через изменение просвета артериол. Избыточное трение предотвращается также тонким слоем эндотелиального гликокаликса на его люминальной поверхности, снижающего силы трения эритроцитов на стенку капилляра. Нити гликокаликса участвуют в передаче на эндотелий сосудов сил сдвигового напряжения потока крови и высвобождения им оксида азота (NO) для осуществления регуляции микрогемодинамики посредством влияния на прекапиллярные сфинктеры и гладкие миоциты артериол. На венозном конце капилляра, где давление крови составляет 15—20 мм рт. ст., вероятность деформации эритроцита меньше, а диаметр конечной части венозного капилляра больше — 6—10 мкм.

Таким образом, на стенку капилляров МЦР постоянно действуют механические силы относительно

высокого давления крови. Стенка, состоящая из одного слоя клеток эндотелия, не может иметь достаточную механическую прочность для предотвращения ее деформации и повреждения. С появлением в эмбриональном периоде внутрисосудистой циркуляции по замкнутым сетям сосудов МЦР эндотелий покрывается сетью белков базальной мембраны и перипицитами (рис. 5), придающими ему и другим сосудам механическую прочность.

Дальнейшее ремоделирование структуры стенки сосудов МЦР сопровождается появлением на поверхности начального отрезка артериальных капилляров гладких миоцитов — прекапиллярных сфинктеров и слоя ГМК в составе стенок артериол и венул (см. рис. 1, 3, 6).

Их основное назначение состоит в снижении величины артериального давления крови на входе в капилляры МЦР, трансформации пульсирующего кровотока в более плавный, регуляции кровотока через капилляры русла.

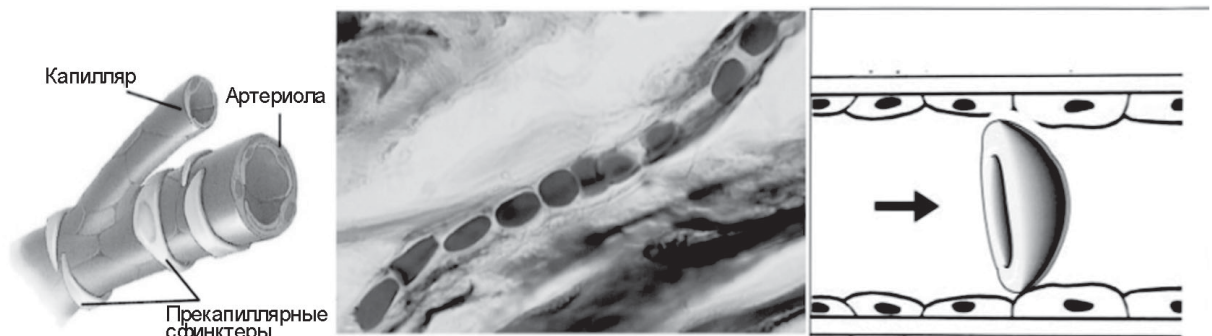
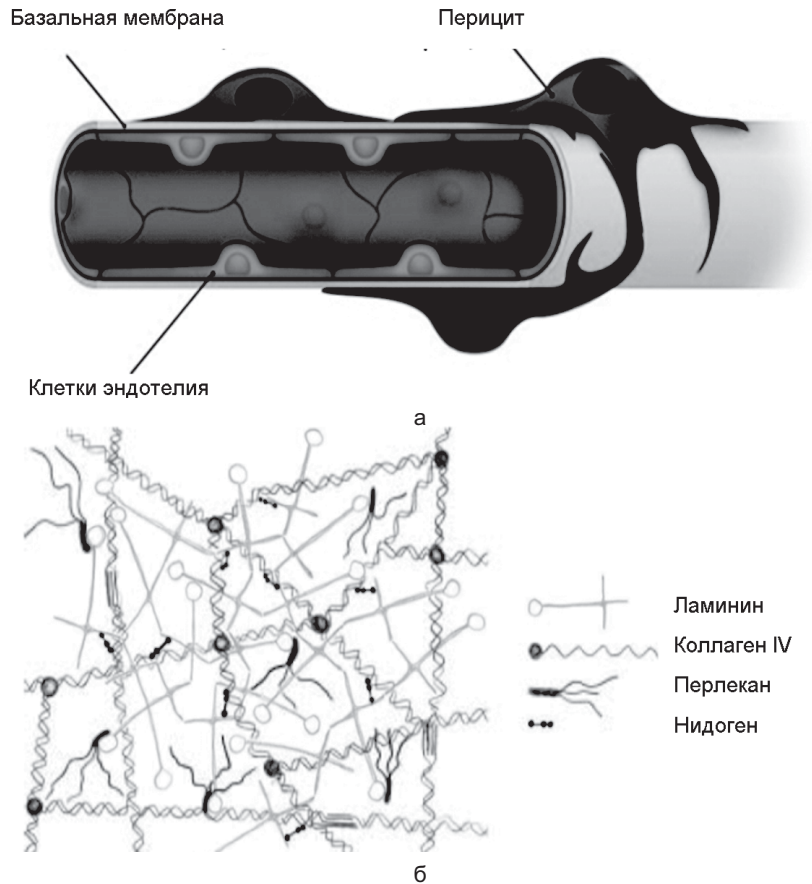
Поскольку средний диаметр капилляров сравним или является меньшим, чем диаметр эритроцитов и лейкоцитов, то благодаря их эластичности и способности изменять форму, перемещение форменных элементов по капиллярам возможно только в один ряд (см. рис. 6), что обеспечивает наилучшие условия для отдачи кислорода эритроцитами клеткам тканей.

В венозных капиллярах и венулах создаются условия для лучшего взаимодействия лейкоцитов с молекулами адгезии, экспонируемыми на внутренней поверхности сосудов при повреждении тканей, и осуществления лейкоцитами неспецифической защиты организма.

Характер движения эритроцитов и лейкоцитов в потоке крови в артериолах и венулах различен. Если эритроциты распределены в потоке крови этих сосудов относительно равномерно, занимая более центральное положение в потоке, то лейкоциты занимают в нем краевое положение и обычно движутся с меньшей линейной скоростью, чем

эритроциты. Активированные лейкоциты катятся подобно шарикам по поверхности сосудов (rolling), «исследуя» целостность эндотелия и другие свойства стенки сосудов (рис. 7).

Существенные изменения в строении, плотности сети сосудов МЦР, характере ветвления сосудов, изменении просвета артериол и венул, извитости венул, выявляются на ранних стадиях таких заболеваний как артериальная гипертензия, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани. Например, при длительно существующей артериальной гипертензии, на глазном дне выявляются суженные артериолы, меньшая плотность сосудов [20, 21].



Характер тока крови в сосудах МЦР, движение форменных элементов, увеличение гетерогенности кровотока в различных участках ткани могут существенно изменяться при заболеваниях сосудов, развитии воспаления, септических состояниях [11]. Изменение проницаемости и нарушение целостности гистогематических барьеров также являются частыми признаками повреждения сосудов при воспалении, хронических заболеваниях сосудов и проявляются, например на глазном дне, отечностью периваскулярных тканей, ватообразными очагами скопления белковых экстравазатов по ходу сосудов, иногда мелкими кровоизлияниями в макулярной и парамаккулярной областях и признаками частичной ишемической атрофии нервных волокон диска зрительного нерва с характерной монотонной бледностью, иногда с легким ишемическим отеком. Их выявление играет важную роль не только в ранней диагностике заболеваний, но и в оценке эффективности проводимой терапии, прогнозе течения и возникновения осложнений [22].

### Регуляция кровотока в сосудах МЦР

Как уже отмечалось, кровоток в капиллярах МЦР может изменяться в широких пределах. Это зависит как от просвета (тонуса) артериол, так и от просвета венул, которые определяются степенью сокращения гладких миоцитов их стенок. Тонусом сосуда называют состояние напряжения его стенок, обусловленное сократительной активностью гладкомышечных волокон и эластическими структурами сосудистой стенки. Тонус сосудов и кровоток в МЦР регулируются множественными нервными, миогенными, эндотелиальными, метаболическими и другими механизмами. В его регуляцию вовлечены гормоны, нейромедиаторы и другие сигнальные молекулы, оказывающие влияние на величину артериального давления крови через изменение тонуса системных сосудов мышечного типа и сосудов МЦР. В настоящей статье рассматриваются преимущественно механизмы регуляции кровотока в сосудах МЦР.

**Нервная регуляция кровотока.** Сосуды, за исключением капилляров, иннервируются постганглионарными волокнами симпатического отдела автономной нервной системы. Волокна симпатической нервной

системы (СНС) следуют к сосудам в составе нервов (например, чревного нерва — к сосудам органов брюшной полости), а также в составе нервных сплетений по стенкам сосудов. При этом регуляция СНС микроциркуляторного кровотока наблюдается преимущественно в сосудах МЦР органов брюшной полости, кожи и в меньшей степени клубочков почек. Волокна парасимпатической нервной системы (ПСНС) иннервируют часть сосудов мозга, некоторых желез, органов головы и малого таза. Например, в составе языкоглоточного нерва имеются волокна, расширяющие сосуды небных миндалин, околоушной слюнной железы, задней части языка. В составе других черепных нервов идут сосудорасширяющие волокна к сосудам гортани, языка, щитовидной железы. Волокна ПСНС, образуемые преганглионарными нейронами сакральных сегментов спинного мозга, в составе тазового нерва иннервируют сосуды органов малого таза.

Через постганглионарные волокна СНС оказывает сосудосуживающее (вазоконстрикторное) действие на артериальные и венозные сосуды, когда ее тонус повышен. Сужение сосудов достигается путем высвобождения норадреналина и стимуляции им  $\alpha$ -адренорецепторов гладких миоцитов сосудистой стенки, вызывая ее сокращение. Сосудосуживающее действие СНС было убедительно продемонстрировано К. Бернардом в опыте на кролике. После перерезки волокон СНС, иннервирующих сосуды уха, когда поток нервных импульсов не достигал стенок сосудов и их сосудосуживающее действие устранялось, сосуды расширились, кровоток в них увеличивался и ухо теплело.

Кроме  $\alpha$ -адренорецепторов, в гладких миоцитах сосудов имеются  $\beta$ -адренорецепторы, активация которых норадреналином способствует расслаблению гладкомышечных волокон.

Для оказания норадреналином констрикторного действия на сосуд достаточно небольшого количества этого нейромедиатора, которое высвобождается из постганглионарных окончаний волокон СНС при активации ганглионарных нейронов и поступлении к сосуду 1—3 нервных импульсов в 1 с. Максимальное сокращение гладких миоцитов мышечного слоя сосудов происходит при увеличении частоты поступления нервных импульсов по волокнам СНС до 10 Гц.

Влияние СНС на микроциркуляторный ток крови заключается также в действии на гладкие миоциты артериол гормонов адреналина и норадреналина, синтез и секреция которых клетками мозгового вещества надпочечников контролируется СНС. Уровень адреналина в крови зависит от тонуса СНС. При относительно низком тонусе уровень адреналина в крови небольшой и он стимулирует преимущественно  $\beta$ -адренорецепторы артериол, вызывая увеличение их просвета, числа открытых капилляров и кровотока в сосудах МЦР. При высоком тонусе СНС уровень адреналина

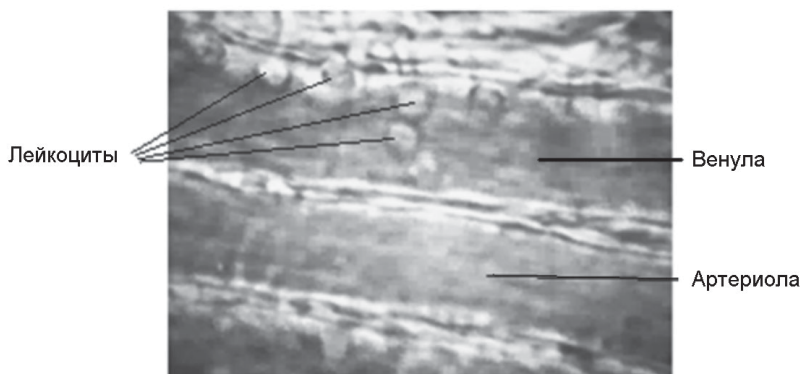


Рис. 7. Пристеночное расположение лейкоцитов в потоке крови в венеule МЦР брыжейки



в крови существенно повышается и он вступает во взаимодействие с  $\alpha$ -адренорецепторами гладких миоцитов стенки артериол. Результатом стимуляции этих рецепторов становится сужение артериол, уменьшение притока артериальной крови к капиллярам МЦР.

Большое значение для регуляции притока и оттока крови в МЦР имеет соотношение диаметра артериол и венул, гладкие миоциты которых могут содержать в разных бассейнах сосудов преимущественно  $\beta$ - или  $\alpha$ -адренорецепторы. В нормальных условиях объем притекающей крови в МЦР несколько превышает объем оттекающей крови, так как объем фильтрующейся воды из артериальных капилляров больше объема реабсорбируемой воды. Сужение просвета венул при нормальном притоке артериальной крови через артериолы сопровождается затруднением оттока венозной крови из МЦР, повышением ее давления в капиллярах и увеличением фильтрации воды в ткани.

Сосудорасширяющее действие ПНС наблюдается в сосудах, иннервируемых ее постганглионарными волокнами, под действием ацетилхолина, стимулирующего м-холинорецепторы, высвобождаемого из окончаний особого вида постганглионарных нервных волокон СНС, иннервирующих сосуды потовых желез.

**Миогенные и эндотелиальные механизмы регуляции кровотока.** После денервации сосудов их тонус снижается, но полностью не исчезает. Тонус, сохраняющийся в денервированном сосуде, называют базальным. Базальный тонус поддерживается сократительной активностью ГМК и эластичностью структур стенок сосуда. Сокращение гладких миоцитов мышечного слоя денервированного сосуда обусловлено их автоматией, благодаря которой потенциал действия, спонтанно возникающий в одной из клеток, вызывает не только ее собственное сокращение, но и распространяется на другие клетки и, вовлекая их в сокращение, обеспечивает поддержание базального тонуса в сосудах МЦР.

Существование базального тонуса в артериолах имеет важное значение для регуляции их просвета и притока крови в капилляры МЦР. Благодаря базальному тонусу просвет артериол в состоянии относительного покоя находится в некотором промежуточном состоянии между максимальным, когда миоциты полностью расслаблены, и минимальным, когда миоциты сокращены (рис. 8). Таким образом, диаметр артериол можно увеличить под действием сосудорасширяющих факторов или уменьшить под действием факторов, суживающих сосуды, и тем самым регулировать приток артериальной крови к капиллярам.

Важная роль в регуляции сократительной активности гладких миоцитов, тонуса, просвета артериол и кровотока принадлежит не только автоматии миоцитов, но и другим механизмам миогенной регуляции, под которой по-

нимают способность сосудов поддерживать относительно постоянную объемную скорость кровотока при изменении в них трансмурального давления крови — разницы между давлением в сосуде и давлением во внесосудистом пространстве.

Стенка артериол и других сосудов находится в условиях постоянного действия различных сил, векторы которых имеют различное направление. Поток крови создает сдвиговое напряжение, вектор которого направлен вдоль стенки сосуда, вектор сил давления крови в сосуде и трансмурального давления оказывает растягивающее действие на стенку сосуда (рис. 9).

Миогенная регуляция проявляется в артериолах и других сосудах мышечного типа изменением тонуса, характерного для условий относительного покоя, в ответ на изменение в них давления крови. При повышении давления крови в сосуде увеличивается степень растяжения его стенки, стимулируются интегринавые механорецепторы гладких миоцитов, что сопровождается открытием механочувствительных катионных каналов, деполяризацией мембраны миоцитов артериол, открытием потенциалзависимых медленных  $Ca^{2+}$ -каналов, увеличением уровня  $Ca^{2+}$  в миоцитах и их сокращением. В итоге, просвет артериол и объемная скорость тока крови через них в ответ на повышение давления крови уменьшаются [10]. Такая реакция сосудов на повышение давления характерна для артериол головного мозга, сердца, скелетных мышц и менее выражена в сосудах почек, печени и кишечника.

В ответ на снижение давления крови артериолы отвечают расширением и увеличением объемной скорости тока крови. Таким образом, механизм миогенной регуляции создает условия для поддержания относительно постоянного кровотока через сосуды МЦР мозга, сердца, скелетных мышц при изменении величин артериального давления крови и/или трансмурального давления (рис. 10) и защищает ветви более дистально расположенных сосудов (например, коронарных) от повреждающего влияния острых перепадов артериального давления, предотвращает избыточный

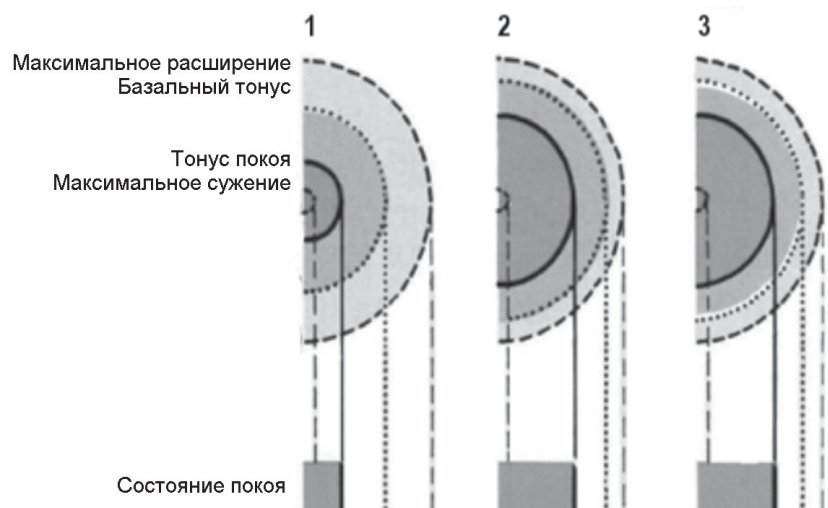


Рис. 8. Варианты изменения тонуса и диаметра сосудов: 1 — мышцы; 2 — кожа; 3 — органы брюшной полости [4]

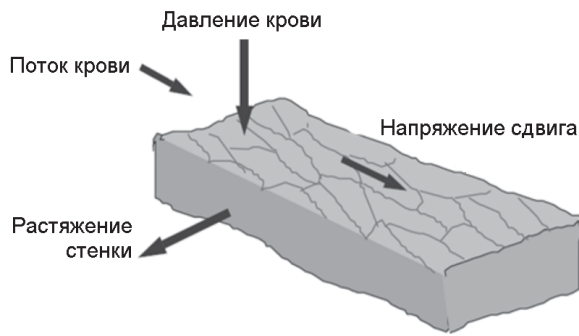


Рис. 9. Схематическое представление о действии на стенку сосудов механических сил и их эффектах

поток крови в перфузируемой ткани и помогает формировать сосудистую емкость для резерва кровотока.

Как видно из схемы действия механических факторов на стенку сосуда (см. рис. 9), она в каждый момент времени подвергается не только воздействию трансмурального давления крови, растягивающего сосуд, но и воздействию потока крови на гликокаликс эндотелия. Характер потока крови в сосудах может изменяться. В одних участках он ламинарный, в местах ветвления или сужения может быть турбулентным и нити гликокаликса передают изменяющееся механическое воздействие потока крови на эндотелий, который отвечает на него разнообразными реакциями. Реакции эндотелия являются составной частью механизмов регуляции сокращения гладких миоцитов стенки сосудов МЦР, микроциркуляторного кровотока, ремоделирования сосудов, образования ряда веществ, регулирующих метаболизм, передачи механических сигналов в ядро для инициирования экспрессии белков, отложения атерогенных липопротеинов и ряда других процессов [10, 22—27].

В частности, в основе механизмов регуляции эндотелием кровотока в сосудах МЦР лежит способность эндотелиальных клеток синтезировать и секретировать ряд веществ сосудосуживающего и сосудорасширяющего действия. Одним из ключевых факторов, стимулирующих образование этих веществ в эндотелии, является сам поток крови, создающий

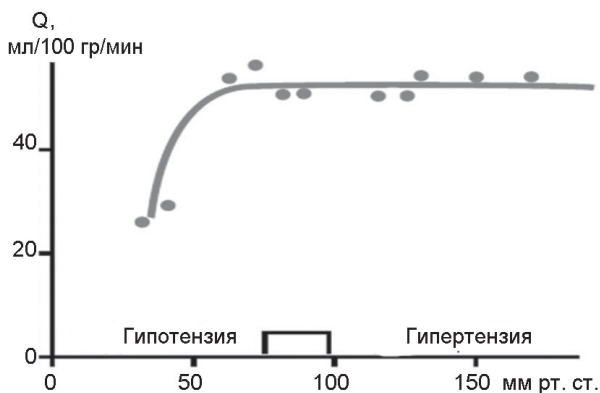


Рис. 10. Зависимость объемного кровотока (Q) в сосудах мозга от величины среднего гемодинамического давления крови [7]

сдвиговое напряжение различной величины, непосредственно влияющее на эндотелий. Оно возникает на границе потока крови, слоя гликокаликса и поверхности мембран эндотелиальных клеток, обращенной в просвет сосуда (рис. 11).

Величина напряжения сдвига находится в прямой зависимости от скорости, характера потока крови и ее вязкости: чем выше скорость потока, тем выше вероятность перехода ламинарного характера течения в турбулентное. При этом между кровью и нитями гликокаликса увеличиваются силы трения, растет напряжение сдвига, деформирующее структуры гликокаликса и мембрану эндотелиальной клетки. Гликокаликс выполняет функцию сенсора и трансдуктора механических сигналов на клетки эндотелия, которая нарушается в условиях повреждения гликокаликса при ишемии/реперфузии тканей, атеросклерозе сосудов и других заболеваниях [28, 29] (рис. 12).

Реакция гликокаликса на механические воздействия обеспечивается его структурными компонентами — глюкозаминогликанами, протеогликанами, гликопротеинами на люминальной поверхности эндотелия.

Поскольку величина сдвигового напряжения различна в области прямолинейного, извитого участков и в области разветвления сосуда, то даже в различных участках одиночного сосуда реакция на механическое напряжение может быть неодинаковой выраженности, хотя в ее основе лежат одинаковые механизмы [31]. Такое различие реакции является одним из важных механизмов регуляции соответствия параметров системного (АД крови, скорость кровотока), или микрокровоотока, и локального — микрокровоотока в МЦР [32].

Методом внутрисосудистой видеосъемки показано, что клетки эндотелия на поверхности сосудов формируют рельеф в соответствии с направлением действия вектора сил сдвигового напряжения (рис. 13), который существенно изменяется в условиях турбулентного движения крови по сравнению с ламинарным потоком крови.

В зависимости от характера распределения сдвиговых напряжений у стенки сосудов в процесс деформации мембран может вовлекаться большое число клеток эндотелия, формируя на поверхности

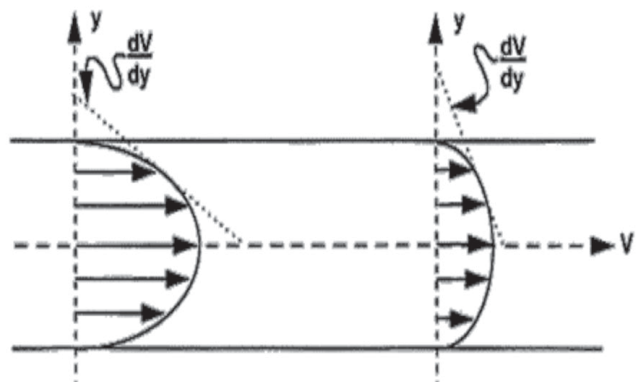


Рис. 11. Формирование сдвиговых напряжений ( $dV/dy$ ) при высокой (слева) и низкой (справа) скорости кровотока [28].

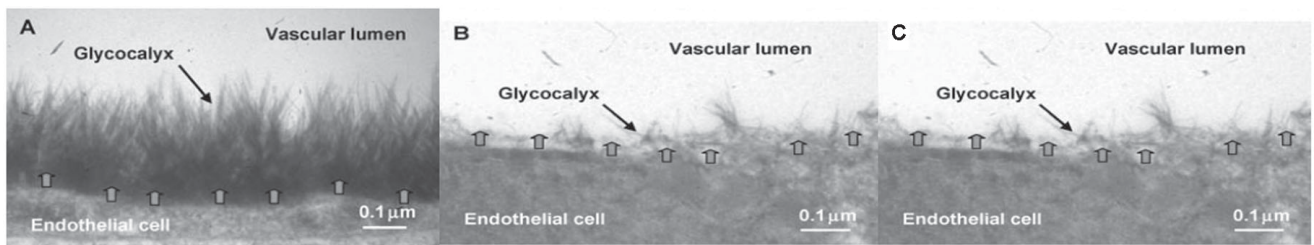


Рис. 12. Гликокаликс эндотелия сосудов сердца морской свинки: А — при нормальной перфузии; В — после ишемии/реперфузии; С — после ишемии/реперфузии с защитой антитромбином. Вертикальными стрелками (размером 10 нм) показаны места взаимодействия между мембраной эндотелиальных клеток и молекулами адгезии (ICAMs, VCAMs, PECAM, интегринов и др.) лейкоцитов и тромбоцитов [30]

сосуда сложные волновые колебания, форма и амплитуда которых зависит от величины и направления действия вектора сил напряжения сдвига (см. рис. 13) [33].

Одной из важнейших физиологических реакций эндотелия на механическое воздействие потока крови на стенку артериол с целью регуляции кровотока в МЦР является высвобождение им при увеличении потока крови сосудорасширяющих факторов. Наблюдаемое при этом расширение сосудов получило название потокозависимого (рис. 14). Потокозависимая вазодилатация определяется как процесс, с помощью которого поток крови активирует передачу сигнала с механочувствительных рецепторов мембраны внутрь эндотелиальной клетки и высвобождение факторов, ведущих к релаксации гладких миоцитов и расширению сосудов.

Эта вазодилатация наблюдается практически во всех сосудах мышечного типа, в том числе и в артериолах МЦР. Она необходима не только как эндотелийзависимый механизм приспособления просвета сосудов к характеру потока крови, но и как механизм сопряжения процессов расширения сосудов под действием метаболитов тканей и процессов миогенной регуляции просвета сосудов при изменении давления крови [28, 34]

Потокозависимое расширение артериол достигается действием NO на стенки ГМК, называющегося также эндотелиальным релаксирующим фактором (EDRF). При возрастании потока крови и увеличении напряжения сдвига, которые могут колебаться в пределах от 1 до 6 дн/см<sup>2</sup> в венозных сосудах и от 10 до 70 дн/см<sup>2</sup> в артериях, в результате активации мемб-

ранно-связанных механорецепторов эндотелия, в эндотелиоциты поступают ионы кальция, инициирующие в них процессы фосфорилирования и активации синтазы NO (eNOS или NOS3), ассоциированной с мембраной эндотелиальной клетки [34, 35].

Большое значение в синтезе NO в эндотелии имеет также нейрональная NO-синтаза (NOS), обе эти формы NOS играют определенную роль в реализации функций эндотелия человека. NO образуется в эндотелии из аминокислоты L-аргинина под влиянием ферментов синтаз NO [35].

NO является газообразной молекулой, получаемой при соединении молекул кислорода и азота, и поэтому обладающей сходными свойствами с этими газами. NO растворим в воде, цитозоле, мембранах клеток, поэтому он легко диффундирует из эндотелия к ГМК стенок артериол и также в просвет сосуда [36].

В ГМК NO активирует фермент — растворимую гуанилатциклазу, под влиянием которой из гуанозинтрифосфата образуется вторичный внутриклеточный посредник передачи NO-сигнала — циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), который в свою очередь активирует цГМФ-зависимую киназу, повышающую проницаемость кальцийзависимых калиевых каналов цитоплазматической мембраны, что вызывает ее гиперполяризацию и снижение поступления в ГМК ионов Ca<sup>2+</sup> [37]. В результате снижения уровня внутриклеточного кальция происходит расслабление ГМК, расширение под влиянием давления крови просвета артериол и восстановление ламинарности потока крови.

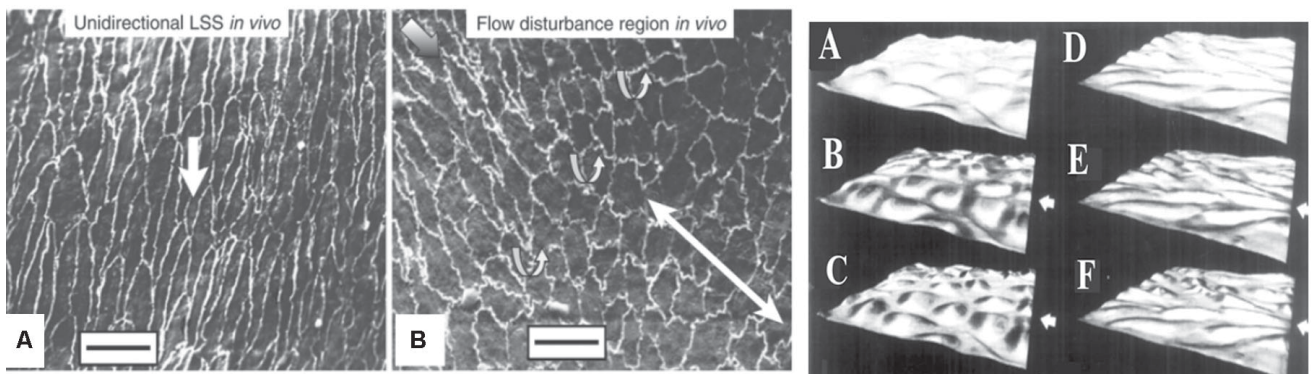


Рис. 13. Изменения рельефа внутренней поверхности сосудистой стенки при действии различных направлений векторов и силы сдвигового напряжения [28, 33]

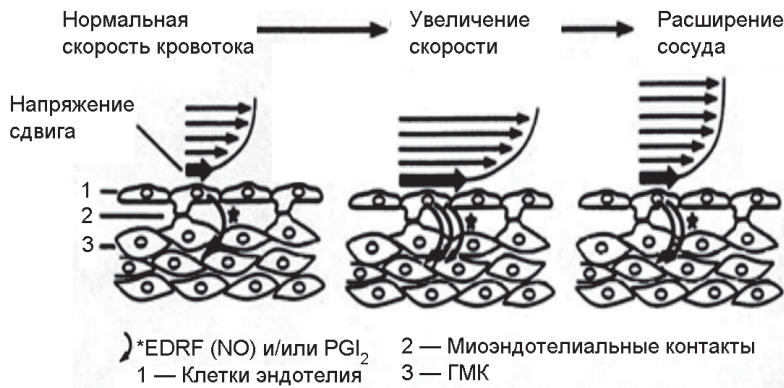


Рис. 14. Передача сигнала напряжения сдвига на эндотелий и секреция им сосудорасширяющих веществ: NO и простагландина I<sub>2</sub>

Как уже отмечалось, миогенный механизм ГМК обеспечивает приспособление просвета артериол и объемной скорости тока крови через них к изменению трансмурального давления так, что в ответ на повышение давления крови диаметр сосудов и скорость кровотока уменьшаются (сопротивление потоку крови возрастает), а при понижении давления — диаметр и скорость увеличиваются. Очевидно, что миогенный и эндотелиальный механизмы регуляции кровотока в сосудах МЦР не могут функционировать раздельно, они должны работать в тесном взаимодействии.

Поскольку при повышении трансмурального давления сопротивление потоку крови возрастает и будет сопровождаться увеличением напряжения сдвига, в этих условиях эндотелий реагирует образованием NO, который ослабляет миогенное сужение сосуда. В отсутствие сосудорасширяющего ответа эндотелия дальнейшее усиление сокращения ГМК привело бы к возрастанию турбулентности потока крови, увеличению сопротивления току крови, что могло бы вызвать существенное снижение кровотока в дистальных участках сети сосудов МЦР. Появление турбулентности увеличивает сдвиговое напряжение и побуждает эндотелий синтезировать NO, что ведет к локальному расширению артериол, восстановлению ламинарного характера тока крови и тем самым обеспечивает направление ламинарных потоков крови в капилляры [38].

Таким образом, одним из важных гемодинамических эффектов NO, образуемого в ответ на увеличение потока крови в артериолах, является обеспечение (совместно с миогенным механизмом) взаимодействия таких параметров гемодинамики, как трансмуральное давление крови, характер кровотока в артериолах и кровотока в капиллярах МЦР для эффективного выполнения функций крови в тканях организма.

**Метаболическая регуляция кровотока.** Важнейшей задачей механизмов регуляции кровотока в сосудах МЦР является обеспечение в каждый момент времени соответствия между кровотоком через органы и ткани и потребностями их метаболизма в кислороде и питательных веществах. Это соответствие достигается путем релаксирующего влияния метаболитов тканей на ГМК стенок артериол. Механизм сосудорасширяющего влияния метаболитов на просвет артериол и венул, от которого зависит кровоток через капилляры ткани, получил название метаболической регуляции кровотока в сосудах МЦР. Этот механизм активно функционирует в МЦР поперечно-полосатой мускулатуры, миокарда, нервной ткани.

Его выраженные эффекты в поперечно-полосатой мускулатуре наблюдаются в условиях активной работы и недостаточной доставке кровью кислорода, когда мышечные клетки переключаются на получение энергии в анаэробных процессах расщепления глюкозы.

В результате в мышечных волокнах и межклеточных пространствах снижается напряжение кислорода, увеличивается напряжение углекислого газа, концентрация молочной кислоты, протонов водорода, снижается pH, увеличивается содержание внеклеточного калия и продуктов расщепления АТФ. Все эти факторы и метаболиты оказывают релаксирующее влияние на ГМК стенок артериол и венул, что сопровождается их расширением, увеличением числа функционирующих капилляров и кровотока в МЦР (рис. 15).

Метаболическая регуляция сосудов МЦР осуществляется в миокарде и имеет очень важное значение для регуляции просвета интрамуральных коронарных сосудов. Известно, что образование АТФ в кардиомиоцитах

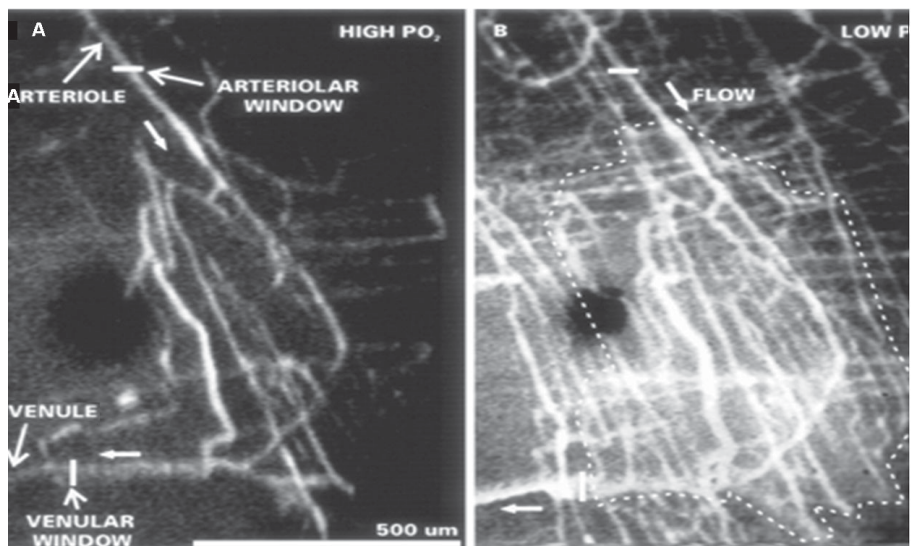


Рис. 15. Расширение артериол, венул и увеличение числа функционирующих капилляров (справа) под действием метаболитов при снижении напряжения кислорода

осуществляется преимущественно в процессах аэробного метаболизма глюкозы, свободных жирных кислот, молочной кислоты, небольшого количества аминокислот и других веществ. В условиях гипоксии кардиомиоцитов нарушается баланс между синтезом АТФ и ее расщеплением, что сопровождается накоплением в клетках циклического АМФ. Последний подвергается ферментативному дефосфорилированию с образованием аденозина, который диффундирует в межклеточные пространства и оказывает сосудорасширяющее действие на артериолы, вызывая увеличение кровотока через капилляры МЦР миокарда и улучшение доставки кислорода кардиомиоцитам [39].

Метаболическая регуляция является важной частью механизмов регуляции кровотока в сосудах мозга. Известно, что между активностью нейронов и кровотоком в ближайших к ним сосудах имеется тесная связь, получившая название нейроваскулярного сопряжения. Общее увеличение нейрональной активности при выполнении умственной работы, при психоэмоциональном возбуждении или локальное повышение нейронной активности в отдельных областях или центрах мозга сопровождаются увеличением в них общего или локального кровотока соответственно (рис. 16).

Основной причиной увеличения кровотока в нервной ткани при повышении нейрональной активности является сосудорасширяющее действие  $\text{CO}_2$  — конечного продукта аэробного окисления глюкозы в мозге.

Сочетанное действие на ГМК стенок артериол мозга, миокарда и других органов углекислого газа, трансмурального давления и сдвигового напряжения потока крови на эндотелий обеспечивают ауторегуляцию кровотока через сосуды МЦР, сглаживая негативное влияние высокого пульсового давления на микрососуды и обеспечивают относительную устойчивость кровотока в этих органах и тканях при изменении среднего артериального гемодинамического давления крови (см. рис. 16). [7].

### Роль эритроцитов и гемоглобина в регуляции кровотока в сосудах МЦР

В реализации эффектов NO и регуляции просвета сосудов важная роль принадлежит эритроцитам крови [40]. От их содержания в крови зависит ее вязкость, при увеличении которой возрастает сдвиговое напряжение и образование NO эндотелием.

Исследование процессов, на осуществление которых эритроцитом затрачивается энергия АТФ, показало, что эритроцит не только тратит ее на внутриклеточные потребности, но и высвобождает АТФ в ответ на действие гипоксии, гиперкапнии [41], снижение напряжения кислорода до 35 мм рт. ст и механическую деформацию при продвижении эритроцитов по сосудам МЦР скелетных мышц, легких, мозга [42, 43].

Высвобождение АТФ наблюдается также в ответ на стимуляцию  $\beta$ -адренорецепторов или рецепторов простаглицлина, имеющих в мембране эритроцитов [44, 45].

Эти данные свидетельствуют о том, что эритроциты не только переносят кислород, но и располагают сложным механизмом восприятия его напряжения,

других стимулов и высвобождения в ответ на их воздействие АТФ (рис. 17).

На рис. 17 хорошо видно, что если эритроцит находится в капилляре локального участка ткани с высокой потребностью в кислороде, в нем происходит быстрое снижение сатурации гемоглобина кислородом ( $\text{SO}_2$ ) и высвобождаемый из  $\text{HbO}_2$  кислород активно диффундирует в плазму крови и ткань. Предполагается, что уменьшение  $\text{SO}_2$  стимулирует G-белок, который при участии ингибирующей субъединицы (Gi) активирует аденилатциклазный путь передачи сигнала, что сопровождается повышением в эритроците уровней цАМФ и протеинкиназы А (PKA). PKA фосфорилирует молекулы белка CFTR — трансмембранного регулятора проводимости интерстициального фиброза (cystic fibrosis), которые формируют каналы для выхода АТФ из эритроцита в плазму крови. АТФ стимулирует пуриnergический рецептор (PR) эндотелиоцитов (Endo) и запускает высвобождение ими NO и продуктов расщепления арахидоновой кислоты, расслабляющих гладкие миоциты (SMC, ГМК) и расширяющих сосуды локальной микрообласти ткани. Тем самым увеличивается локальный кровоток и создаются условия для улучшения доставки кислорода клеткам. Поскольку NO диффундирует с высокой скоростью в крови и тканях, его релаксирующее действие может распространяться на соседние участки сосудов [44, 46].

В высвобождении АТФ эритроцитами могут принимать участие различные субъединицы G-белка: высвобождение АТФ в ответ на активацию бета-адренорецепторов ( $\beta$ -AP) и рецепторов простаглицлина (IP) эритроцитов опосредуется стимулирующей субъединицей (Gs) этого белка [47].

В сосудах МЦР функционирует тонкий механизм сопряжения зависимости высвобождения эритроцитами АТФ от содержания NO в плазме крови. Это сопряжение основано на существовании отрицательной обратной связи между высвобождением NO эндотелиоцитами и высвобождением АТФ. Когда эритроциты поступают в сосуды МЦР, в крови которых уже имеется большое количество NO, образованного в ответ

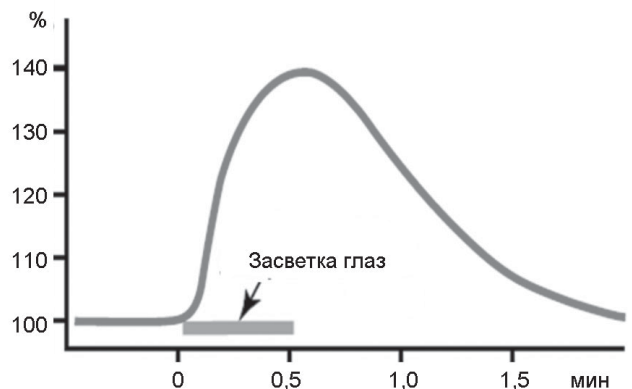


Рис. 16. Увеличение кровотока в зрительной коре затылочной доли мозга в ответ на усиление нейронной активности при освещении глаз ярким светом в течение 30 с по сравнению с кровотоком в темноте, принятым за 100% [7]

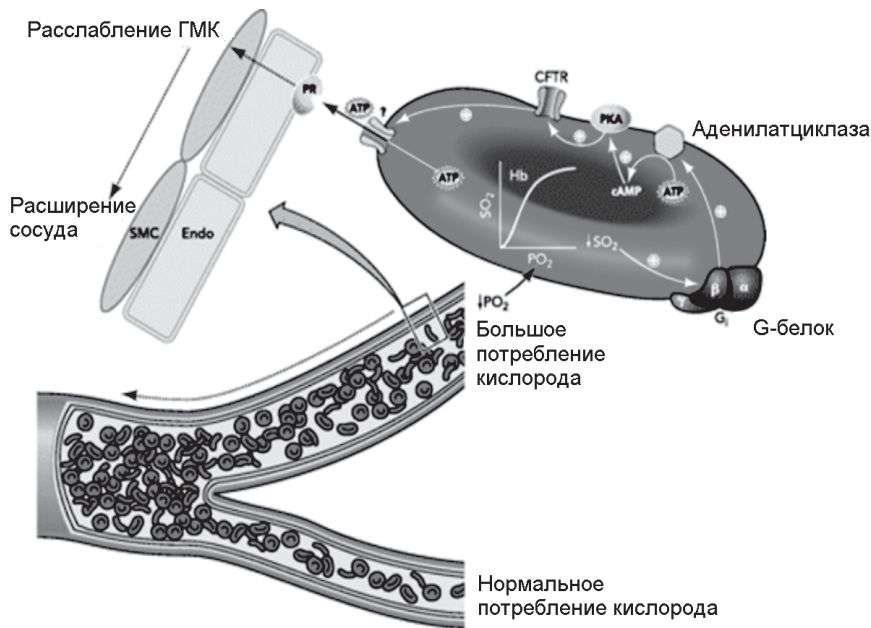


Рис. 17. Эритроцитарные пути и механизмы влияния снижения напряжения кислорода на высвобождение АТФ [46]

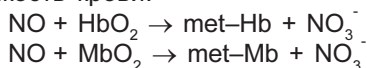
на увеличение напряжения сдвига потока крови, сосудорасширяющее действие АТФ было бы излишним. При этом NO ингибирует дальнейшее высвобождение АТФ и тем самым ограничивает чрезмерное увеличение локального микрокровотока. Ингибирование высвобождения АТФ, вызываемое снижением напряжения  $O_2$ , наблюдается также под действием АДФ [47, 48].

Волна расширения сосудов, вызванная АТФ, распространяется в проксимальном направлении на артериолы и в дистальном направлении на венулы на расстоянии до 1200 мкм со скоростью около 50 мкм/с. Латентный период расширения сосудов и увеличения капиллярного кровотока составляет около 500 мс [49].

Важная роль в участии эритроцитов в регуляции кровотока в сосудах МЦР принадлежит гемоглобину и его свойству вступать во взаимодействие с нитритами зависимым от насыщения кислородом образом и образовывать NO в эритроцитах крови преимущественно венозных капилляров и венул. Нитриты сами по себе обладают сосудорасширяющим действием, которое усиливается NO, образующимся из них в эритроцитах.

NO, прорифундировав в эритроциты, взаимодействует с гемоглобином, а в ГМК и, возможно, мышечных волокнах скелетных мышц — с миоглобином [34, 50].

Находясь в окисленном состоянии гемоглобин и миоглобин разрушают избыточный NO и устраняют его эффекты, выполняя функцию «скавенджеров» — мусорщиков. При этом одним из продуктов реакции является образование небольшого количества метгемоглобина (в норме 1—4% от общего содержания гемоглобина в крови), снижающего кислородную емкость крови.



Эритроциты, ограничивая доступность гемоглобина для NO, несколько замедляют скорость его разру-

шения, увеличивают время полужизни и способствуют поддержанию релаксации сосудов. При гемолизе эритроцитов разрушение NO ускоряется [34].

Показано, что при снижении сатурации гемоглобина и увеличении содержания восстановленного гемоглобина в венозных капиллярах, гемоглобин, связываясь с NO, замедляет скорость его расщепления, а также может взаимодействовать с нитритами, в результате чего из последних образуется дополнительное количество NO (рис. 18) [38, 51].

Таким образом, деоксигемоглобин эритроцитов венозных капилляров и венул через механизмы замедления удаления из плазмы NO эндотелиоцитов и стимуляции образования NO в эритроцитах оказывает сосудорасширяющее действие на венулы и тем самым уча-

ствует в регуляции доставки кислорода в клетки, расположенные в области венозных капилляров и венул.

Благодаря высокой диффузионной способности NO может достигать гладких миоцитов, расположенных циркулярно на поверхности прекапилляров, и вызывать их расслабление. Расслабляя гладкие миоциты прекапиллярных сфинктеров, NO наряду с сосудорасширяющим действием метаболитов участвует в более тонкой регуляции кровотока в капиллярном русле, поддерживая соответствие кровотока потребностям метаболизма в более локальных участках тканей [46].

### Регуляция притока и оттока крови в сосудах МЦР

Регуляция притока артериальной крови в сосуды МЦР соподчинена необходимости поддерживать соответствие между доставкой кислорода и питательных веществ и потребностями в них метаболизма клеток, а также наиболее полного удаления из интерстиция продуктов метаболизма. Эффекторными клетками, через влияние на которые регулируется приток артериальной крови, являются ГМК артериол и прекапиллярных сфинктеров. Основными сосудорасширяющими веществами в механизмах регуляции притока артериальной крови выступают метаболиты тканей, АТФ эритроцитов, инициирующая высвобождение эндотелиальными клетками NO.

Как уже отмечалось, миогенная реакция ГМК на изменение давления крови в артериолах и высвобождение эндотелием NO в ответ на изменение величины напряжения сдвига также участвуют в регуляции притока крови. Но их основная роль заключается в сглаживании влияния изменений давления крови и характера тока крови на сосуды МЦР и поддержании в них относительно постоянного кровотока, увеличение или уменьшение которого достигается под влиянием

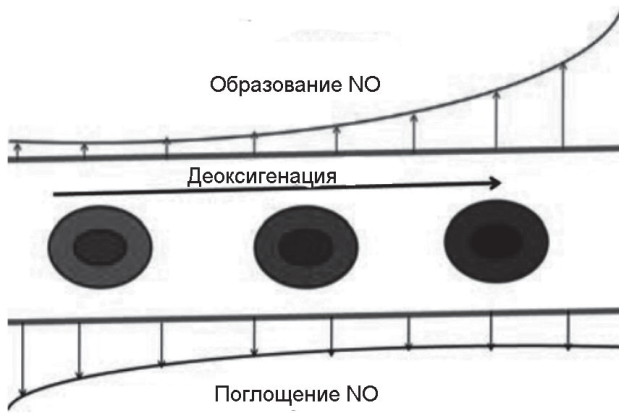


Рис. 18. Зависимость скорости снижения концентрации NO эритроцитами от степени деоксигенации гемоглобина [50]

метаболитов, NO, нейромедиаторов автономной нервной системы и других факторов.

Известно, что в сосудах МЦР постоянно осуществляются процессы фильтрации воды, выхода в интерстиций части альбумина плазмы крови, других веществ и реабсорбции воды из интерстиция в кровь. Объемы фильтрующейся и реабсорбируемой жидкости не одинаковы и могут изменяться в различных условиях, поэтому в сосудах МЦР должен существовать механизм, поддерживающий относительное равновесие между объемами притекающей в сосуды МЦР артериальной и оттекающей из них венозной крови. Нарушение этого равновесия может существенно изменять процессы транскапиллярного обмена водой и гидратацию тканей, приводя к развитию отеков. В нормальных условиях поддержание этого равновесия осуществляется преимущественно механизмами регуляции просвета венул МЦР, в стенке которых имеются ГМК.

В некоторых органах и тканях одним из механизмов поддержания равновесия между притоком и оттоком крови в МЦР может быть влияние нейромедиаторов автономной нервной системы. Так, в сосудах МЦР (например, органов брюшной полости), иннервируемых волокнами СНС, в ГМК стенок венул и артериол имеются одноименные  $\alpha_1$ -адренорецепторы и СНС может поддерживать в них соответствие притока и оттока крови. В сосудах скелетных мышц, где в ГМК стенок венул содержатся преимущественно  $\alpha_1$ -, а артериол —  $\beta_2$ -адренорецепторы, имеется меньшая вероятность поддержки соответствия между притоком и оттоком крови механизмами СНС. В этих сосудах при физической работе под действием норадреналина скорее будут наблюдаться противоположные реакции — расширение артериол (увеличение притока артериальной крови) и сужение венул (уменьшение оттока венозной крови) и в них должен существовать дополнительный механизм поддержания относительного равновесия между притоком и оттоком крови в МЦР.

Одним из таких важных механизмов регуляции кровотока в сосудах МЦР, обеспечивающих соответствие между кровотоком и текущими метаболическими потребностями ткани, а также соответствие между притоком

и оттоком крови, является сосудорасширяющее влияние метаболитов на ГМК стенок и артериол, и венул. Выделившись из мышечных волокон в интерстиций, они путем диффузии в его 3-мерном пространстве достигают не только ГМК артериол, но и венул. Часть метаболитов, например,  $\text{CO}_2$ , молочная кислота, диффундируя в кровеносные капилляры, могут с потоком крови достигать венул, вызывая практически одновременное расширение артериол и венул (см. рис. 15).

Регулятором относительного баланса между объемами притекающей и оттекающей крови в МЦР является также NO, который, с одной стороны, образуется в эндотелии в ответ на увеличение сдвигового напряжения, а с другой — накапливается в венозной части капилляров и венулах, где скорость его разрушения в активно работающих мышцах снижена (см. рис. 18). Будучи небольшой по размеру молекулой, он быстро диффундирует как в направлении ГМК стенок артериол, так и венул, вызывая их расширение [52].

Роль NO в поддержании относительного равновесия между объемами притока и оттока крови возрастает при гипоксии, когда его сосудорасширяющее действие усиливается и уменьшается при повышении напряжения кислорода, когда его релаксирующее действие снижается [53].

Таким образом, кровоток в сосудах МЦР регулируется многими взаимодействующими друг с другом нейромедиаторами, гормонами, другими сигнальными молекулами, метаболитами, механическими факторами [54]. Просвет артериол и кровотока в сосудах МЦР в каждый момент времени определяется превалирующим во влиянии на ГМК сосудов МЦР сосудорасширяющих или сосудорасширяющих веществ (рис. 19).

Исключительная сложность механизмов регуляции кровотока в сосудах МЦР определяется также тем, что, например, образование и секрецию эндотелием одной из ведущих сосудорасширяющих молекул (NO) стимулируют не только увеличение сдвигового напряжения, АТФ, высвобождаемая эритроцитами при снижении напряжения кислорода или их деформации, но и ацетилхолин, брадикинин, гистамин, сосудорасширяющее действие которых реализуется через образование NO. Стимулируют образование NO такие

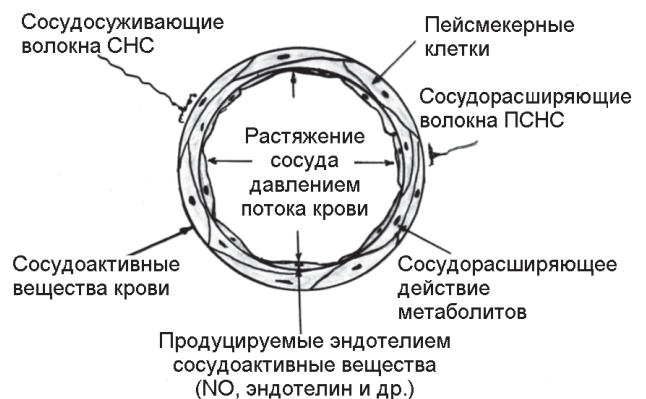


Рис. 19. Локальные и системные факторы, влияющие на состояние гладких миоцитов сосудистой стенки [39]

факторы воспаления, как липополисахариды бактериальной стенки, интерлейкин 1 $\beta$ ,  $\alpha$ -фактор некроза опухоли и тормозят его образование интерлейкин 10, трансформирующий  $\beta$ -фактор роста.

Образование и секрецию эндотелием эндотелинов, которые оказывают мощное системное и локальное сосудосуживающее действие, стимулируют ишемия, гипоксия, катехоламины, ангиотензин II, липопротеины высокой плотности, факторы роста. Ингибируют синтез эндотелинов натрийуретический пептид, а также образуемые эндотелием сосудорасширяющие вещества NO, простагландин E<sub>2</sub>, простаглицлин [55]. У здорового человека эндотелин-1 в плазме крови может не выявляться или его концентрация составляет 0,1—1,0 фмоль/мл. Высвобожденный эндотелин диффундирует в различных направлениях и 75—80% его достигает ГМК стенок сосудов, где он связывается с эндотелиновыми рецепторами, вызывая сокращение ГМК. Период полураспада эндотелина-1 в плазме крови составляет 4—7 мин и основная его часть инактивируется в сосудах легких [56, 57].

Нарушение тонкого баланса во влиянии на образование эндотелием NO и других сосудодетивных молекул при воспалении, септическом шоке и других токсических состояниях может вызывать глубокие нарушения микроциркуляции и сопряженных с ней обменных и других процессов в сосудах МЦР и вести к развитию тяжелых осложнений в функции сердца, легких, почек, головного мозга и других органов [11, 58].

#### Контактная информация:

Кубарко Алексей Иванович — д. м. н., профессор, профессор кафедры нормальной физиологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220789, г. Минск. Сл. тел. +375 17 277-17-39.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Geudens I., Gerhardt H. Coordinating cell behavior during blood vessel formation. *Development*. 2011;138: 4569—83. doi:10.1242/dev.062323)
2. Куприянов В. В., Караганов Я. Л., Козлов В. И. Функциональная морфология микроциркуляторного русла. Москва, Медицина, 1975. [Kupriyanov V. V., Karaganov Ya. L., Kozlov V. I. Functional morphology of microvasculature. Moscow: Meditsina; 1975. (in Russian)]
3. Физиология человека. Под ред. Смирнова В. М. Москва: 2012. [Human Physiology. Ed. Smirnov V. M. Moscow; 2012. (in Russian)]
4. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. Москва: Мир; 2010. [Schmidt R. F., Thews G. Human Physiology. Moscow: Mir; 2010. (in Russian)]
5. Berne R. M., Levy. M.N. Cardiovascular Physiology. 5<sup>th</sup> ed. St. Louis. 1997.
6. Ganong W. F. Review of Medical Physiology. New York, McGraw Hill. 2003.
7. Guyton A. C., Hall J. E. Textbook of Medical Physiology. Elsevier Inc. 2006.
8. Покровский В. М., Коротко Г. Ф. Физиология человека. 2-е изд. Москва; 2003. [Pokrovsky V. M., Korotko G. F. Human Physiology. Moscow; 2003. (in Russian)]
9. Кубарко А. И., Переверзев В. А., Семенович А. А. Нормальная физиология. В 2 ч. Ч. 2 Минск: Вышэйшая школа, 2014. [Kubarko A. I., Pereversev V. A., Semenovich A. A. Normal Physiology. V2. Minsk: Vysheyschaya shkola; 2014 (in Russian)]
10. Gutterman D. D., Chabowski D. S., Kadlec A. O., et al. The human microcirculation. Regulation of flow and beyond. *Circ. Res.* 2016; 118:157-172. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305364
11. De Backer D., Cortes D. O., Donadello K., et al. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*. 2011; 45: 1—7.
12. Struijker-Boudier H. A. J., Rosei A. E., Bruneval P., et al. Evaluation of the microcirculation in hypertension and cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2834—2840 doi:10.1093/eurheartj/ehm448.
13. Scheeren T. W. L. Journal of clinical monitoring and computing 2015 end of year summary: tissue oxygenation and microcirculation. *J. Clin. Monit. Comput.* 2016; 30:141—146 DOI 10.1007/s10877-016-9846-4.
14. Duvernoy H., Delon S., Vannson J. L. The vascularization of the human cerebellar cortex. *Brain Res. Bull.* 1983; 11: 419—80.
15. Иванов К. П. Современные медицинские проблемы микроциркуляции и гипоксического синдрома. Вестник РАМН. 2014; 1—2: с. 57—63 [Ivanov K. P. Modern medical problems of microcirculation and hypoxic syndrome. Vestnik RAMN. 2014; 1—2: 57—63 (in Russian)]
16. Sprague R. S., Olearczyk J. J., Spence D. M., et al. Extracellular ATP signaling in the rabbit lung: erythrocytes as determinants of vascular resistance. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; 285: H693—H700.
17. Walley K. R. Heterogeneity of oxygen delivery impairs oxygen extraction by peripheral tissues: theory. *J. Appl. Physiol.* 1996; 81: 885—94.
18. Hallmann R., Horn N., I Selg M., et al. Expression and function of laminins In the embryonic and mature vasculature. *Physiol. Rev.* 2005; 85: 979—1000 Doi:10.1152/physrev.00014.2004.
19. Goligorsky M. S., Hong L., Brodsky S., Chen J. Relationships between caveolae and eNOS: everything in proximity and the proximity of everything. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2002; 283: F1—F10. doi10.1152/ajprenal.00377.2001.
20. Кубарко А. И., Сологуб Е. И., Кубарко Ю. А. Различия морфологических параметров сосудов парамакулярной области сетчатки у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2018, 12(1): 182—9. [Kubarko A. I., Sologub E. I., Kubarko Yu. A. Differences in morphological parameters of the vessels of the paramacular retina area in patients with arterial hypertension and in patients with diabetes mellitus. Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski. 2018; 12(1): 182—9 (in Russian)]
21. Cheung C. Y., Ikram M. K., Sabanayagam C., Wong T. Y. Retinal microvasculature as a model to study the manifestations of hypertension. *Hypertension*. 2012. 60: 1094—103.
22. Кубарко А. И., Кубарко Ю. А., Кубарко Н. П., Бубен Е. А., Бур Е. А. Состояние сосудов и световой чувствительности у пациентов с артериальной гипертензией. Офтальмология. Восточная Европа. 2014. 23(4): 223—31. [Kubarko A. I., Kubarko Yu. A., Kubarko N. P., et al. State of vessels and light sensitivity in patients with arterial hypertension. Ophthalmology. Eastern Europe. 2014; 23 (4): 223—31. (in Russian)]
23. Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am. J. Physiol. Heart*



*Circ. Physiol.* 2007; 292: H1209—H1224. doi:10.1152/ajpheart.01047.2006.

24. Topper J. N., Gimbrone M. A. Jr. Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype. *Mol. Med. Today.* 1999; 5: 40—6.

25. Sucosky P., Balachandran K., Elhammali A., Jo. H., Yoganathan A. P. Altered shear stress stimulates upregulation of endothelial VCAM-1 and ICAM-1 in a BMP-4- and TGF-beta1-dependent path-way. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: 254—60.

26. Sullivan C., Hoying J. Flow-dependent remodeling in the carotid artery of fibroblast growth factor-2 knockout mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 1100—5.

27. Colic M., Pantovic S., Jeremic M., et al. Transport of low-density lipoprotein into blood vessel during atherogenic diet in the isolated carotid artery. *Circ. J.* 2015; 79: 1846—52.

28. Davies P. F. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol. Rev.* 1995; 75: 519—60.

29. Максименко А. В., Турашев А. Д. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии. Атеросклероз и дислипидемии. 2011; 2: 4—17 [Maksimenko A. V., Turashev A. D. Functions and state of endothelial glycocalyx in norm and pathology. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2011; 2: 4—17 (in Russian)]

30. Chappell D., Jacob M., Hofmann-Kiefer K., et al. Antithrombin reduces shedding of the endothelial glycocalyx following ischaemia/reperfusion. *Cardiovasc. Res.* 2009; 83: 388—96.

31. Hayes M. A., Timmins A. C., Yau E. H., et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1717—22.

32. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit. Care.* 2015; 19(S8): 1—13.

33. Chiu J.-J., Shu C. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol. Rev.* 2011; 91: 327—87. doi:10.1152/physrev.00047.2009.

34. Pacher P., Beckman J. S., Liaudet A. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.* 2007; 87: 315—424. doi:10.1152/physrev.00029.2006.

35. Nathan C., Xie Q. W. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 13725—28.

36. Sharma V. S., Traylor T. G., Gardiner R., Mizukami H. Reaction of nitric oxide with heme proteins and model compounds of hemoglobin. *Biochemistry.* 1987; 26: 3837—43.

37. Chen Y., McCarron R. M., S. Golech, J., et al. ET-1- and NO-mediated signal transduction pathway in human brain capillary endothelial cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2003; 284: C243—C249 doi:10.1152/ajpcell.00305.2002.

38. Griffith T. M., Edwards D. H., Davies R. L., et al. EDRF coordinates the behavior of vascular resistance vessels. *Nature.* 1987; 329: 442—5.

39. Little R. C., Little W. C. *Physiology of the heart and circulation.* Year Book Medical Publishers Inc. 1989.

40. Patel R. P., Hogg N., Kim-Shapiro D. B. The potential role of the red blood cell in nitrite-dependent regulation of blood flow. *Cardiovasc. Res.* 2011; 89: 507—15 doi: 10.1093/cvr/cvq323.

41. Bergfeld G. R., Forrester T. Release of ATP from human erythrocytes in response to a brief period of hypoxia and hypercapnia. *Cardiovasc. Res.* 1992; 26: 40—7.

42. Sprague R. S., Ellsworth M. L., Stephenson A. H., Lonigro A. J. Participation of cAMP in a signal-transduction pathway relating erythrocyte deformation to ATP release. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001; 281: C1158—C1164.

43. Kajita Y., Dietrich H. H., Dacey R. G. Jr. Effects of oxyhemoglobin on local and propagated vasodilatory responses induced by adenosine, adenosine diphosphate, and adenosine triphosphate in rat cerebral arterioles. *J. Neurosurg.* 1996; 85: 908—16.

44. Olearczyk J., Stephenson A. H., Lonigro A. J., Sprague R. S. Receptor-mediated activation of the heterotrimeric G-protein Gs results in ATP release from erythrocytes. *Med. Sci. Monit.* 2001; 7: 669—74.

45. Sprague R. S., Bowles E. A., Hanson M. S., et al. Prostacyclin analogues stimulate receptor-mediated cAMP synthesis and ATP release from rabbit and human erythrocytes. *Microcirculation.* 2008; 15: 461—71.

46. Ellsworth M. L., Ellis Ch. G., Goldman D., et al. Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone. *Physiology.* 2009; 24 no 2: 107—16. doi: 10.1152/physiol.00038.2008.

47. Olearczyk J. J., Ellsworth M. L., Stephenson A. H., et al. Nitric oxide inhibits ATP release from erythrocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 309: 1079—84.

48. Wang L., Olivecrona G., Gotberg M., et al. Acting on P2Y13 ADP receptors is a negative feedback pathway for ATP release from human red blood cells. *Circ. Res.* 2005; 96: 189—96.

49. Dietrich H. H., Ellsworth M. L., Sprague R. S., Dacey R. G., Jr. Red blood cell regulation of microvascular tone through adenosine triphosphate. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000; 278: H1294—H1298.

50. Kim-Shapiro D. B., Schechter A. N., Gladwin M. T. Unraveling the reactions of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin in physiology and therapeutics. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 697—705.

51. Ormerod J. O., Ashrafian H., Maher A. R., et al. The role of vascular myoglobin in nitrite-mediated blood vessel relaxation. *Cardiovasc Res.* 2011; 89(3): 560—65. doi: 10.1093/cvr/cvq299vascRes.

52. Traylor T. G., Sharma V. S. Why NO? *Biochemistry.* 1992; 31: 2847—9.

53. Nathan C., Xie Q. W. Nitric oxide synthases: roles, tolls, controls. *Cell.* 1994; 78: 915—8.

54. Harris K. F., Matthews K. A. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: A model for the development of cardiovascular disease. *Psychosomat. Med.* 2004; 66: 153—64. doi: 10.1097/01.psy.0000116719.95524.e2.

55. Willey K. E., Davenport A. P. Nitric oxide-modulation of the endothelin-1 signaling pathway in the human cardiovascular system. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 132: 213—20.

56. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988; 332: 411—15.

57. Boffa G. M., Zaninotto M., Vacchiaga E., et al. Correlations between clinical presentation, brain natriuretic peptide, big endothelin-1, tumor necrosis factor-alpha and cardiac troponins in heart failure patients. *Ital. Heart J.* 2005; 16: 125—32.

58. Шотт А. В., Казушчик В. Л., Василевич А. П., Протасевич А. И., Фарнин Р. В. Синдромы нарушения микроциркуляции. *Здравоохранение.* 2010; 6: 39—42 [Shott A. V., Kazushchik V. L., Vasilevich A. P., et al. *Microcirculation disorders syndromes.* *Zdravookhranenie.* 2010; 6: 39—42 (in Russian)]

Поступила 12.04.2019.

Принята к печати: 24.05.2019.

В. Б. СМЫЧЕК

## РЕАЛИЗАЦИЯ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ КОНВЕНЦИИ О ПРАВАХ ИНВАЛИДОВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации, Минск, Беларусь

Мы должны создать для людей с ограниченными возможностями такие условия, чтобы они в дальнейшем могли получать хорошее образование, профессиональные навыки и быть востребованными на рынке труда. Мир вокруг этих людей должен стать другим.

*Из послания  
Президента Республики Беларусь  
А. Г. Лукашенко белорусскому народу  
и Национальному собранию, 21 апреля 2017 г.*

*Рассматриваются первые результаты выполнения Национального плана по реализации Конвенции о правах инвалидов. Приводится подробный комментарий проекта Закона Республики Беларусь «О правах инвалидов и их социальной интеграции».*

**Ключевые слова:** инвалид, инвалидность, конвенция о правах инвалидов.

*The first results of the National Plan for the implementation of the Convention on the Rights of Persons with Disabilities are considered. A detailed commentary on the draft Law of the Republic of Belarus «Concerning Rights of Persons with Disabilities and their Social Integration» is provided.*

**Key words:** disabled person, disability, Convention on the Rights of Persons with Disabilities.

HEALTHCARE. 2019; 9: 26—30.

### IMPLEMENTATION OF MAIN PROVISIONS OF CONVENTION ON RIGHTS OF PERSONS WITH DISABILITIES IN THE REPUBLIC OF BELARUS

V. B. Smychok

Основой национальной политики каждого государства является сохранение и укрепление здоровья граждан страны, в том числе создание высокоэффективной системы профилактики и лечения заболеваний и последствий травм, снижение уровня первичного выхода на инвалидность и тяжести инвалидности, предоставление неполнофункциональным гражданам условий для реализации их возможностей и потребностей путем создания условий для профессиональной ориентации, обучения (или переобучения), социальной интеграции в общество.

В то же время в каждом государстве имеются как свои особенности национальной политики, так и особенности в соблюдении прав инвалидов (или как их еще называют «люди с инвалидностью», «люди с ограниченными возможностями» или «неполнофункциональные граждане»).

Социальная политика нашего государства направлена на создание условий для обеспечения достойного уровня жизни населения, включая лиц с ограниченными возможностями, путем:

- развития системы социальной поддержки уязвимых категорий граждан;
- повышения качества и доступности услуг здравоохранения, образования, социальных и культурных благ;
- предоставления гарантированного объема бесплатной медицинской помощи в порядке, определенном законодательством;

- осуществления эффективных мер по предупреждению инвалидности, снижению ее тяжести и реабилитации граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья (реабилитация пациентов, инвалидов);
- создания и совершенствования безбарьерной среды жизнедеятельности и обеспечение интеграции инвалидов;
- обеспечения доступа к объектам социальной инфраструктуры, информации;
- обеспечения образования, профессиональной подготовки, переподготовки, свободного выбора рода деятельности, в том числе трудовой, трудоустройства;
- обеспечения жильем в соответствии с жилищным законодательством;
- улучшения качества жизни, устранения барьеров в соответствии с законодательством.

На Шестидесят первой сессии Генеральной ассамблеи ООН резолюцией №61/106 от 13 декабря 2006 г. была принята Конвенция о правах инвалидов, основная цель которой заключается в том, чтобы гарантировать неполнофункциональным гражданам те же права и возможности, что и остальной части человечества [1].

Как говорится в 1-й статье данного документа, «цель настоящей Конвенции заключается в поощрении, защите и обеспечении полного и равного осуществления всеми инвалидами всех прав человека и основных свобод, а также в поощрении уважения присущего им достоинства».

Исходя из этого, сформированы и общие принципы Конвенции [1]:

- уважение присущего человеку достоинства, его личной самостоятельности, включая свободу делать свой собственный выбор, и независимости;
- недискриминация;
- полное и эффективное вовлечение и включение в общество;
- уважение особенностей инвалидов и их принятие в качестве компонента людского многообразия и части человечества;
- равенство возможностей;
- доступность;
- равенство мужчин и женщин;
- уважение развивающихся способностей детей-инвалидов и уважение права детей-инвалидов сохранять свою индивидуальность.

В 2015 г. Президент Республики Беларусь А. Г. Лукашенко подписал Указ о присоединении нашей страны к Конвенции о правах инвалидов [2], а в октябре 2016 г. состоялась ратификация присоединения Республики Беларусь к Конвенции о правах инвалидов.

В нашей стране разработан Национальный план действий по реализации в Республике Беларусь положений Конвенции о правах инвалидов, который является стратегическим документом, объединяющим и координирующим усилия государственных органов, а также интересы гражданского общества по реализации положений данной Конвенции.

Согласно данным материалов «О результатах выполнения в 2018 году Национального плана действий по реализации в Республике Беларусь положений Конвенции о правах инвалидов на 2017—2025 годы», представленных в Республиканский межведомственный совет по проблемам инвалидов при Совете Министров Республики Беларусь, уже осуществлены или осуществляются следующие мероприятия.

Подготовлен проект Закона Республики Беларусь «О правах инвалидов и их социальной интеграции», в котором учитывается следующее:

- введено понятие «дискриминация по признаку инвалидности», а также имеется отдельная статья, где указываются формы дискриминации (прямая дискриминация, косвенная дискриминация, оскорбление действием, отказ в разумном приспособлении) и какие исключения или ограничения не следует рассматривать как дискриминацию;
- термин «инвалидность» приведен в соответствие с Конвенцией;
- введены термины «абилитация», «абилитационные мероприятия», уточнение понятия «реабилитация»;
- закреплены термины «разумное приспособление» и «универсальный дизайн» и разработаны требования к ним;
- введены нормы, гарантирующие оказание помощи и поддержку в чрезвычайных ситуациях инвалидам с учетом их индивидуальных потребностей;
- предусмотрена глава, регулирующая порядок осуществления государственного контроля (надзора) в области обеспечения прав инвалидов и их социальной интеграции и ответственность за нарушение за-

конодательства в области обеспечения прав инвалидов и их социальной интеграции;

- закреплена норма о выделении и использовании парковочных мест для инвалидов;
- усовершенствована норма по проведению обустройства безбарьерной среды в жилых помещениях, занимаемых инвалидами или семьями, имеющими в своем составе инвалидов, и в местах общего пользования;
- закреплены нормы по обеспечению беспрепятственного доступа инвалидов к информации;
- предусмотрено расширение возможности для трудоустройства инвалидов и лиц с особенностями психофизического развития: увеличение срока адаптации для такой категории до 2 лет и новая норма по установлению для организаций квот для приема на работу инвалидов;
- вводится порядок предоставления услуг персонального ассистента инвалида;
- усовершенствован координационный механизм государственной политики при решении проблем инвалидов в Республике Беларусь.

Настоящий Закон устанавливает права инвалидов, в том числе детей-инвалидов, определяет гарантии осуществления этих прав, обеспечения равенства и недискриминации по признаку инвалидности и направлен на повышение качества жизни инвалидов, их реабилитацию, абилитацию, создание и обеспечение надлежащих условий для полного и равноправного участия инвалидов в жизни общества, а также на профилактику инвалидности.

Национальным центром законодательства и правовых исследований Республики Беларусь совместно с заинтересованными государственными органами и общественными объединениями инвалидов в ходе работы над проектом Закона обсуждалось предложение от общественных объединений инвалидов о замене в национальном законодательстве термина «инвалиды» на термин «люди с инвалидностью».

Все статьи проекта Закона были изучены международными экспертами ВОЗ с целью соответствия данного государственного документа положениям Конвенции о правах инвалидов. Экспертами представлен ряд замечаний и дополнений, который был изложен в соответствующей записке. Большинство замечаний и предложений было с благодарностью принято и вошло в заключительную редакцию Закона.

Наш подход к определению инвалидности основывается на определениях ВОЗ и самих понятий «инвалидность» и «инвалид». То есть мы стараемся объективно оценить имеющиеся ограничения жизнедеятельности, барьеры, препятствующие полноценному и равноправному функционированию гражданина в семье, коллективе и обществе [3].

В Республике Беларусь, как и во многих других странах, действует не медицинский (основанный на диагнозе, аномалии и болезни) подход к установлению инвалидности, а так называемый биопсихосоциальный, то есть медико-социальный, основанный на индивидуальном подходе.

Медицинская составляющая установления инвалидности служит для осуществления своевременного отбора (выявления медицинских показаний) для

направления на медико-социальную экспертизу (МСЭ). Вместе с тем, кроме наличия, степени выраженности и стойкости функциональных нарушений, возникших в результате заболевания, одним из критериев направления на МСЭ и установления инвалидности является, например, клинико-трудовой прогноз, который учитывает возможное негативное влияние барьеров окружающей среды, а именно условий и характера труда, а не только наличие заболевания, отнесение имеющегося дефекта к категории анатомических [3].

При этом перечень анатомических дефектов определен не с целью дискриминации инвалидов, а, наоборот, с целью установления инвалидности без указания срока переосвидетельствования уже при первичном освидетельствовании человека, независимо от степени ограничений жизнедеятельности.

Индивидуальный подход к установлению инвалидности основан не на отрицании принципа равенства в отношении инвалидов, а на принципе индивидуального подхода к человеку, независимо от наличия или отсутствия статуса инвалида, на максимально возможном учете всех особенностей в состоянии здоровья человека (например, наличие нескольких заболеваний, их сочетание, прогнозирование возможности их взаимного негативного влияния, отягчающего течение друг друга, характер течения заболеваний, клинико-трудовой прогноз и др.).

При этом установление конкретной группы, причины инвалидности, установление инвалидности без указания срока переосвидетельствования, дополнение к экспертному решению, что в ряде случаев устанавливается при указании заболевания в соответствующем списке (перечне), расширяют перечень льгот, прав и гарантий для инвалидов.

Международными экспертами приветствуется введение в законопроект определения инвалидности, соответствующего Конвенции о правах инвалидов, которое гласит, что «инвалидность является результатом взаимодействия, которое происходит между имеющими нарушения здоровья людьми и отношенческими и средовыми барьерами и которое мешает их полному и эффективному участию в жизни общества наравне с другими». Данное определение подчеркивает тезис, согласно которому в основе понятия «инвалидность» лежит не столько медицинский диагноз, сколько социальные аспекты в виде затруднений в трудоустройстве либо в передвижении, либо в функционировании во внешней среде в целом. Это и есть медико-социальная модель установления инвалидности, являющаяся основой Международной классификации функционирования (МКФ), ограничений жизнедеятельности и здоровья, основные положения которой сегодня активно внедряются в Республике Беларусь [4, 5]

МКФ основана на более полной согласованности взглядов на различные стороны здоровья и болезни: с биологических, личностных и социальных позиций. Она ушла от классификации «последствий болезней» (концептуальной позиции Международной номенклатуры нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности 1980 г.) [2], чтобы стать классификацией «составляющих здоровья». «Составляющие здоровья» определяют, из чего оно состоит, в то

время как «последствия» концентрируют внимание на тех влияниях, которые могут оказывать заболевания и другие изменения здоровья на конечный результат. Таким образом, на основе МКФ можно более полно делать выводы о причинно-следственных связях заболевания, используя приемлемые научные методы.

Мы совершенно согласны с мнением международных экспертов, что согласно социально-правовой модели, поддерживаемой Конвенцией, в центре внимания — не расстройства функций организма, медицинские диагнозы и причины нарушений, а право человека на получение индивидуализированной поддержки для полного и эффективного вовлечения в жизнь общества. Однако мы твердо убеждены, что для оценки существующих барьеров и индивидуальной поддержки для полного и эффективного вовлечения человека в жизнь общества необходимо знать медицинский диагноз и отталкиваться от степени выраженности имеющихся нарушений и ограничений жизнедеятельности.

Медико-социальная модель установления инвалидности является «правозащитной», включает оценку потребности с должным учетом интересов инвалидов (в том числе детей-инвалидов по психическому заболеванию или по слуху), она нацелена на ликвидацию барьеров и реализуется посредством реабилитации, абилитации инвалидов, которая осуществляется в целях улучшения качества жизни инвалидов, создаются необходимые условия для достижения и сохранения их независимости и самостоятельности, индивидуальной мобильности, физических, умственных, социальных и профессиональных способностей и максимального вовлечения во все сферы жизнедеятельности.

Основой медико-социальной модели является право человека на получение индивидуализированной поддержки для полного и эффективного вовлечения в жизнь общества с учетом индивидуальных особенностей в состоянии здоровья инвалида.

В настоящее время в рамках реализации положений Конвенции нашей страной проводится работа по изменению и совершенствованию индивидуальной программы реабилитации (ИПР) с разделением на ИПР инвалида и ИПР ребенка-инвалида и включением мероприятий по абилитации инвалида, ребенка-инвалида.

Существенные изменения коснутся порядка формирования и реализации ИПР. При проведении МСЭ будут определяться нуждаемость в медицинской реабилитации и абилитации, профессиональной реабилитации, абилитации и трудовой реабилитации, социальной реабилитации и абилитации, а также исполнители по каждому разделу.

Конкретные виды, формы, объемы мероприятий реабилитации и абилитации, направленные на устранение барьеров, а именно: восстановление, компенсацию нарушенных функций органов и систем организма, их поддержание, формирование, восстановление, компенсацию способностей инвалида, развитие навыков передвижения, сроки, порядок проведения и ответственные за их проведение будут определяться указанными исполнителями с учетом индивидуальных особенностей инвалида.

При разработке новых форм ИПР запланирован максимально индивидуальный подход, исключающий

общий характер содержания ИПР, что наблюдается при формировании и реализации действующей ИПР.

При этом при формировании ИПР будет проводиться «объективная оценка барьеров окружающей среды, препятствующих полноценному участию инвалида в жизни общества наравне с другими в фокусе освидетельствования и мероприятий по реабилитации» (медицинской, социальной, профессиональной и трудовой).

По нашему мнению, содержание законопроекта прямо или опосредованно направлено на устранение барьеров окружающей среды, что на практике будет способствовать реализации прав инвалидов.

Законопроект направлен в большей степени не на констатацию и перечисление барьеров, а на их преодоление, что отражено в ИПР.

Кроме того, в рамках вышеназванного Национального плана действий по реализации положений Конвенции о правах инвалидов выполнены следующие мероприятия. Принято постановление Совета Министров Республики Беларусь от 31.08.2018 № 636 «О внесении изменений и дополнений в постановление Совета Министров Республики Беларусь от 30 июня 2008 г. № 972 «Об утверждении правил автомобильных перевозок пассажиров», которым разрешено бесплатно провозить одно место маломерной ручной клади, длинномерные предметы размером до 151 см, а также инвалидную коляску, трости, костыли, ходунки и другие средства социальной реабилитации для личного пользования инвалидов, музыкальный инструмент в футляре, лыжи, клюшки, удочки, ружье в чехле, мелкий садовый инвентарь, велосипед в разобранном и упакованном виде, размеры которых в сумме измерений по длине, ширине и высоте не превышают 200 см, детский велосипед, санки и коляску, а также провозить бесплатно во внутривнутриреспубликанском сообществе специально обученную собаку-проводника, сопровождающую инвалида по зрению.

Для расширения информационных ресурсов, характеризующих социально-экономическое положение инвалидов, в целях комплексной оценки положения лиц с ограниченными возможностями и повышения качества данных по статистике инвалидности Белстат в апреле-июле 2018 г. провел единовременное выборочное обследование домашних хозяйств. Обследовано было охвачено 12 600 частных домашних хозяйств. В опросе приняли участие более 28 000 человек, в том числе 6900 лиц с инвалидностью.

Программа обследования, основанная на международных рекомендациях Вашингтонской группы по статистике инвалидности, позволила изучить уровень распространения ограничений жизнедеятельности и здоровья среди различных социально-демографических групп населения, а также уровень жизни, условия проживания домашних хозяйств, имеющих в своем составе инвалидов, доступность объектов социальной инфраструктуры, участие инвалидов в общественной жизни.

Принято постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 декабря 2018 г. № 88 «Об установлении перечня заболеваний и противопоказаний, препятствующих управлению механическими транспортными средствами, самоходными машинами, а также условий, при соблюдении ко-

торых лица допускаются по медицинским показаниям к управлению». Согласно данному постановлению допуск к управлению механическими транспортными средствами категории «В» осуществляется без учета «найма на работу», то есть слабослышащие и глухие граждане, а также значительная часть инвалидов с нарушением функции опорно-двигательного аппарата могут работать водителями.

С целью совершенствования организации оказания медицинской реабилитации детям приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31.01.2018 № 65 «О порядке организации и проведения медицинской реабилитации лицам до 18 лет» утвержден порядок организации и оказания медицинской реабилитации детям, в том числе детям-инвалидам, в амбулаторных, стационарных условиях, в условиях дневного пребывания и вне организаций здравоохранения на республиканском, областном, районном (межрайонном, городском) уровнях с обязательным привлечением мультимедицинской бригады.

Расширен перечень медицинских показаний для ранней медицинской реабилитации, медицинской реабилитации в стационарных и амбулаторных условиях, включая онкологический, онкогематологический, офтальмологический, психиатрический, гастроэнтерологический профили, редкие генетические заболевания и реципиентов после трансплантации органов, а также скорректированы (уменьшены) перечень общих медицинских противопоказаний для проведения медицинской реабилитации детям, условия для прекращения медицинской реабилитации, включая отсутствие эффекта и нуждаемость в паллиативной помощи. Организована преемственность при проведении этапов реабилитационных мероприятий между учреждениями, оказывающими стационарную и амбулаторную помощь.

Повышаются качество и доступность социальных услуг семьям, воспитывающим детей, в которых родители являются инвалидами. Соблюдаются требования к содержанию и качеству социальных услуг, оказываемых в рамках государственных минимальных социальных стандартов в области социального обслуживания.

Во всех домах-интернатах для престарелых и инвалидов и для детей-инвалидов созданы и действуют попечительские советы, в состав которых включены представители заинтересованных органов, организаций, общественных объединений инвалидов, ветеранов и граждан. Заседания проводятся не реже двух раз в год, на которых рассматриваются вопросы улучшения условий проживания и реабилитации проживающих, социального обслуживания, привлечения внебюджетных средств.

Принимаются меры по оказанию социальных услуг родителям-инвалидам в осуществлении ухода за детьми в возрасте до 3 лет.

Лицам, ставшим жертвами насилия и жестокого обращения, пострадавшим от насилия в семье, в том числе имеющим инвалидность, оказывается психологическая, правовая и иная помощь.

Для оказания услуги временного приюта в республике функционируют 132 «кризисные» комнаты, то есть практически в каждом районе.

Лекции об этике, психологии работы, правилах общения с людьми с инвалидностью, специфике коммуникации с ними включены в учебно-тематические планы повышения квалификации судей, прокурорских работников органов прокуратуры, медицинских работников, работников учреждений социального обслуживания.

На интернет-сайтах государственных органов и организаций предусмотрены версии для инвалидов по зрению и обеспечивается их совместимость с различными веб-браузерами.

В рамках реализации Государственной программы о социальной защите и содействии занятости населения на 2016—2020 г. осуществляются мероприятия по обеспечению доступности информации, созданию безбарьерной среды жизнедеятельности инвалидов и физически ослабленных лиц.

Изучена потребность в организации обучения по индивидуальным учебным планам студентов с инвалидностью в учреждениях образования, реализующих образовательные программы высшего образования. По информации учреждений высшего образования выявлено отсутствие у студентов данной категории потребности в обучении по индивидуальным учебным планам, так как они заинтересованы в полноценном включении в образовательный процесс в рамках учебной группы и для них при необходимости создаются условия обучения с учетом их индивидуальных особенностей.

Студенты, имеющие инвалидность, вовлекаются в общеуниверситетские, общеакадемические, культурно-воспитательные, спортивные мероприятия. Студенты-инвалиды посещают коллективы художественного творчества, клубы, секции, объединения по интересам. При распределении выпускников этой категории рабочее место предоставляется с учетом состояния здоровья и согласно медицинским и иным документам (удостоверение инвалида, заключение МРЭК, медицинские рекомендации).

В рамках проводимой воспитательной работы особое внимание уделяется толерантному отношению обучающихся к лицам, имеющим инвалидность.

В каждой области и г. Минске в учреждениях образования принимаются меры по оборудованию необходимыми приспособлениями и техническими средствами социальной реабилитации. Так, учреждения дошкольного, общего среднего и специального образования в 2018 г. были обеспечены специальным оборудованием и техническими средствами в полном объеме.

Информационные и консультационные услуги по организации и ведению предпринимательской деятельности, содействию в получении финансовых и материально-технических ресурсов, проведению маркетинговых исследований оказывают субъекты инфраструктуры поддержки малого и среднего предпринимательства — центры поддержки предпринимательства и инкубаторы малого предпринимательства.

В областях республики и г. Минске проводятся культурно-массовые и спортивные мероприятия, праздники, конкурсы, спартакиады с участием инвалидов. В учреждениях социального обслуживания и культуры обеспечивается работа кружков, клубов по интересам для инвалидов.

На различных уровнях, начиная с международно-го и республиканского и заканчивая местными исполкомами, проводятся конференции, симпозиумы, семинары, общественно-просветительские кампании, круглые столы и другие мероприятия по вопросам обеспечения прав инвалидов.

Проект первого доклада о мерах, принятых Республикой Беларусь для выполнения обязательств по реализации Конвенции о правах инвалидов, заслушан и одобрен на заседании Республиканского межведомственного совета по проблемам инвалидов при Совете Министров Республики Беларусь. В соответствии со статьей 35 Конвенции о правах инвалидов в декабре 2018 г. первый национальный доклад о мерах по выполнению обязательств по реализации норм Конвенции направлен в Комитет ООН по правам инвалидов.

Таким образом, в Беларуси успешно реализуется на практике Национальный план действий по реализации положений Конвенции о правах инвалидов. Это позволит не только улучшить качество оказания лечебно-реабилитационной и экспертной помощи людям с инвалидностью, но и позволит поднять на более высокий уровень качество их жизни, будет способствовать успешной интеграции неполнофункционающих граждан в общество.

#### Контактная информация:

Смычек Василий Борисович — д. м. н., профессор, директор. Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации. Колодищанский с/с, 93, 223027, Минский р-н, Минская обл. Сл. тел. +375 17 507-04-19.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Конвенция о правах инвалидов. Принята на шестьдесят первой сессии Генеральной Ассамблеи ООН резолюцией 61/106 от 13 декабря, 2006. Минск; 2012. 80 с. [Convention on the Rights of Persons with Disabilities. Adopted at the sixty-first session of the UN General Assembly by resolution 61/106 of December 13, 2006. Minsk; 2012. 80 s. (in Russian)]
2. Указ Президента Республики Беларусь от 24 сентября 2015 г. № 401 «О подписании Республикой Беларусь Конвенции о правах инвалидов». [Decree of the President of the Republic of Belarus of 24 September 2015 No. 401 «About the signing by the Republic of Belarus of the Convention about the Rights of Persons with Disabilities» (in Russian)]
3. Смычек В. Б. Реабилитация пациентов и инвалидов. Москва; 2009. [Smychok V. B. Rehabilitation of Patients and Disabled People. Moscow; 2009. (in Russian)]
4. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Женева: ВОЗ; 2001. [International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva: WHO; 2001. (in Russian)]
5. Смычек В. Б. Основы МКФ. Минск: 2015. 431 с. [Smychek V. B. Foundations of ICF. Minsk: 2015. 431 s. (in Russian)]

Поступила 10.05.2019.

Принята к печати 28.06.2019.

<sup>1</sup>Т. В. МОХОРТ, <sup>2</sup>Н. Д. КОЛОМИЕЦ, <sup>3</sup>С. В. ПЕТРЕНКО, <sup>4</sup>Е. В. ФЕДОРЕНКО, <sup>1</sup>Е. Г. МОХОРТ

## ОЦЕНКА ЙОДНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ: 20 ЛЕТ ПРОГРЕССА

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>Белорусская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

<sup>3</sup>Международный государственный экологический университет им. А. Д. Сахарова, Минск, Беларусь,

<sup>4</sup>Научно-практический центр гигиены, Минск, Беларусь

*Проблема йодного дефицита в Беларуси остается актуальной, что обусловлено историческим пониманием дефицита йода в окружающей среде и его негативного влияния на здоровье населения. В статье отражены исторические факты в борьбе с йодным дефицитом. В Республике Беларусь разработана и внедрена стратегия ликвидации йодного дефицита среди населения. К настоящему времени достигнуты значительные успехи в борьбе с йодной недостаточностью, на что указывает адекватное потребление йода в продуктах питания и существенное снижение распространенности заболеваний щитовидной железы.*

**Ключевые слова:** йододефицитные заболевания, экскреция йода с мочой, щитовидная железа, йодный дефицит.

*The problem of iodine deficiency in Belarus remains topical due to the historical understanding of iodine deficiency in the environment and the negative impact of iodine deficiency on health. The article reflects the historical facts in the fight against iodine deficiency. A strategy for elimination of the iodine deficiency among the population has been developed and implemented in the Republic of Belarus. Currently, an adequate iodine consumption has been achieved. The prevalence of thyroid gland diseases caused by iodine deficiency has decreased significantly.*

**Key words:** iodine deficiency diseases, urine iodine excretion, thyroid, iodine deficiency.

HEALTHCARE. 2019; 9: 31—41.

EVALUATION OF IODINE SUFFICIENCY OF BELARUS POPULATION: 20 YEARS OF SUCCESS

T. V. Mokhort, N. D. Kolomiets, S. V. Petrenko, E. V. Fedorenko, A. G. Mokhort

Традиционное общественное мнение как медицинской общественности, так и населения в целом гласит о том, что Республика Беларусь является очагом зубной эндемии, обусловленной йодной недостаточностью. Это утверждение основано на историческом понимании факта сохраняющегося биогеохимического статуса территории современной Беларуси.

Организация медицинского факультета при Белорусском государственном университете в 1921 г. дала мощный импульс для изучения краевой патологии, к которой относился и эндемический зуб. Изучение этого заболевания в Беларуси началось в 1920-х гг., когда в результате исследования, проведенного под руководством профессора С. М. Рубашова в 1925—1928 гг., была выявлена средняя распространенность зоба среди школьников Минска на уровне 14%.

Из-за различий в применяемых методах и обследованных когортах пациентов в 1920—1930-е гг. показатели распространенности зоба среди населения республики варьировали в пределах от 2,5 по данным И. П. Драгун [1], до 20,0% — по результатам исследования, проведенного А. Л. Лапидус. Позднее, в ходе выездных экспедиций, были исследованы очаги эндемического зоба в Минской, Могилевской и Витебской областях, а в 1938 г. создана Республиканская противозобная станция, которую возглавил профессор А. А. Грейман. В результате выездных экспедиций Республиканской противозобной станции были выявлены обширные эндемические по зубу регионы

в белорусском Полесье и Поозерье, распространенность зоба в которых достигала 35%, а у 2,5% пациентов были выявлены гигантские зобы [2].

В послевоенные годы продолжилось обследование населения, по результатам которого наличие диффузной гиперплазии щитовидной железы (ЩЖ) было констатировано в 91,7%, узловой — в 8,3% случаев. Эндемические очаги зоба выявлялись чаще в болотистых и торфянистых местностях, в бассейнах рек Припять, Березина, Днепр (Гомельская, Минская, Могилевская области), Неман и Западная Двина (Гродненская и Витебская области). В 1950-е гг. наряду с не облигатным использованием йодированной соли началась групповая профилактика антиструмином, что привело к снижению выраженности проявлений зубной эндемии [3—5]. Проведение йодной профилактики регламентировалось Инструкцией по противозобной йодной профилактике (утверждена приказом Наркомздрава СССР от 29.07.1946 № 430), приказами Министерства здравоохранения БССР от 31.03.1955 № 23 «О мероприятиях по профилактике и лечению эндемической зубной болезни и дальнейшему улучшению специализированной эндокринологической помощи населению БССР» и Министерства здравоохранения СССР от 14.02.1956 № 37 «Об улучшении работы по борьбе с эндемическим зобом».

Несмотря на то что программа ликвидации йодного дефицита имела существенные объективные недостатки (отсутствие белорусских производителей

соли, дефицит йодированной соли в торговой сети в эндемичных по зобу регионах, нестабильность калия йодида как добавки в йодированную соль, нерегулярное использование антиструмина, слабая информационно-разъяснительная работа о пользе йодированной соли), проведенные мероприятия уже к началу 1960-х гг. позволили в целом улучшить ситуацию по йодной обеспеченности и значительно снизить заболеваемость эндемическим зобом. В начале 1960-х гг. распространенность эндемического зоба в Беларуси составляла уже менее 5%, однако в ряде сельских районов Гомельской области он все еще выявлялся у 14,3% взрослого населения, а в некоторых школьных коллективах его распространенность достигала 21,6% [6]. В те же годы проводились научные исследования по картированию почв и вод БССР на содержание в ней микроэлементов, в результате чего было установлено, что содержание йода в почвах варьировалось в пределах от 0,64 (дерново-подзолистые) до 9,23 мкг/кг (торфяно-болотные низинного типа), а в естественной луговой растительности оно составляло от 0,1 до 0,49 мкг/кг в зависимости от вида почвы [7].

Благодаря проводимым мерам отмечалась положительная динамика в снижении уровня заболеваемости эндемическим зобом, однако, согласно анализу, проведенному в период с 1970 по 1974 г. Республиканской санитарно-эпидемиологической станцией по поводу сохранности йодированной соли, пониженное содержания калия йодида выявлялось более чем в половине исследованных образцов поваренной соли. В этот период (до 1980 г.) оценка состояния зобной эндемии проводилась по следующим данным:

- количеству зарегистрированных случаев кретинизма;
- уровню распространенности зоба III—IV степени (по классификации О. В. Николаева) среди детей и подростков;
- выявлению более 10% случаев узлового зоба от общего числа случаев обследованных пациентов;

• значению коэффициента Ленца — Бауэра, то есть отношению числа мужчин с зобом III—V степени к числу женщин с зобом той же степени:

- легкой степени — 1:7—1:9,
- средней степени — 1:4—1:6,
- тяжелой степени — 1:1—1:3;

• распространенности зоба у сельскохозяйственных животных.

Стабилизация процесса не была проанализирована, что привело к снижению закупок антиструмина и принятию мер по улучшению качества йодированной соли.

Новый всплеск интереса к проблеме йодного дефицита в мире произошел в 1980-е гг., когда в 1983 г. австралийский ученый Б. Гетзель обосновал понятие «йододефицитные заболевания» (ЙДЗ). К ним автор отнес не только зоб и кретинизм, но и умственную отсталость, врожденные аномалии, задержку физического развития у детей, а также нарушение когнитивной (познавательной) функции у взрослых (табл. 1).

Благодаря научной работе Б. Гетзеля мировая общественность осознала масштабы проблемы и приняла тот факт, что дефицит йода негативно влияет на пренатальное развитие. Это привело к тому, что ВОЗ инициировала создание Международного совета по контролю за йододефицитными заболеваниями (The International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders). Впоследствии она была реорганизована в Глобальную сеть по йоду (Iodine Global Network), которая и определила основные международные стандарты оценки йодной обеспеченности населения. До 2018 г. в качестве таковых применялись:

- наличие закона о всеобщем йодировании соли, то есть об отсутствии нейодированной соли на рынке;
- увеличение доли домашних хозяйств, использующих качественную соль (20—40 мкг/кг йода), до 90%;
- уровень концентрации йода в моче — 100—199 мкг/л (при использовании церий-арсенитного метода), у беременных женщин — 150—249 мкг/л;
- наличие национальной межсекторальной коалиции, которая собиралась бы не реже 2 раз в год;

Таблица 1

## Спектр йододефицитной патологии (ВОЗ, 2001)

Возрастная группа	Патология
Внутриутробный период	Аборты, мертворождения Врожденные аномалии Повышение перинатальной и детской смертности Неврологический кретинизм: умственная отсталость, глухота, косоглазие Микседематозный кретинизм (гипотиреоз, карликовость): умственная отсталость, низкорослость, гипотиреоз Психомоторные нарушения
Новорожденные	Неонатальный гипотиреоз
Дети и подростки	Нарушения умственного и физического развития
Взрослые	Зоб и осложнения Йодоиндуцированный тиреотоксикоз
Любой возраст	Зоб Гипотиреоз Нарушения когнитивной функции Повышение поглощения йода при ядерных катастрофах



- включение расходов на программу по ликвидации ЙДЗ в национальный бюджет;
- регулярный (каждые 3 года) анализ проблемы йодного дефицита;
- доступность лабораторных исследований для измерения содержания йода в соли, моче и ЩЖ;
- создание программы информирования населения по проблеме йодного дефицита;
- доступность данных по содержанию йода в соли и моче при повторных обследованиях каждые 5 лет;
- постоянное сотрудничество с соляной промышленностью [8, 9].

Тем не менее на территории Беларуси оценка выраженности и распространенности йодного дефицита до 1990-х гг. проводилась с использованием косвенных критериев, отражающих не йодный дефицит, а распространенность зобной эндемии. Драматический период для Беларуси, связанный с аварией на ЧАЭС и загрязнением окружающей среды изотопами йода, привел к переосмыслению проблемы йодной недостаточности и осознанию факта негативного влияния потенциального йодного дефицита не только на риски развития ЙДЗ, но и на резкий всплеск заболеваемости раком ЩЖ [10]. В результате были инициированы ограниченные исследования по оценке йодной обеспеченности населения Республики Беларусь йодом, которые основывались на определении экскреции йода с мочой и подтверждали наличие йодного дефицита легкой и средней степени тяжести [11, 12].

Масштабное исследование, проведенное в Республике Беларусь под эгидой Европейского регионального бюро ВОЗ на базе Научно-исследовательского института радиационной медицины в 1997—1998 гг. по оценке йодной обеспеченности и распространенности зоба среди детского и подросткового населения страны определило актуальность разработки мероприятий, направленных на ликвидацию йодной недостаточности. В рамках этого исследования были обследованы 11 562 школьника, проживающие на территории республики [13]. Распространенность эндемического зоба по данным УЗИ ЩЖ в среднем по стране составила 17,2% (превышение по сравнению с возрастной нормой объема ЩЖ). Результаты изучения экскреции йода с мочой подтвердили наличие в Беларуси йодного дефицита легкой и средней степени тяжести (по результатам оценки среднее значение экскреции йода с мочой составило 44,5 [27,3—79,8] мкг/л. При этом постоянное употребление йодированной соли среди обследованных колебалось в пределах от 35,4 до 48,1% в зависимости от региона проживания. Приведенные результаты определили актуальность разработки Национальной стратегии ликвидации йодного дефицита, что соответствовало общемировым тенденциям, поскольку мировое сообщество поставило цель ликвидировать йододефицитные нарушения на планете к 2000 г.

Основным подходом в решении проблемы дефицита йода является увеличение его потребления путем фортификации (йодирования) наиболее часто употребляемых пищевых продуктов (соли, хлеба и т. д.)

и питьевой воды, применения фармакологических средств (йодсодержащих масляных капсул, минерально-витаминных комплексов, лекарственных препаратов).

Наиболее признанным способом для массовой профилактики является йодирование соли. Обусловлено это тем, что:

- соль — единственный минерал, который добавляется в пищу непосредственно, без специальной обработки;
- она используется всеми слоями общества независимо от социального и экономического статуса;
- потребление соли достаточно стабильно и составляет от 5 до 15 г/сут, не зависит от времени года, возраста и пола;
- при правильной технологии йодирования соли передозировка йодом невозможна;
- стоимость йодированной поваренной соли практически не отличается от нейодированной.

Проведенный анализ неблагополучной эпидемиологической ситуации по ЙДЗ или эндемическому зобу в Республике Беларусь выявил основные причины, которые к ней привели:

- недостаточное содержание йода в окружающей среде;
- наличие в торговой сети большого количества нейодированной соли и йодированной соли низкого качества;
- низкий уровень потребления йодированной соли среди сельского населения;
- недостаточный охват населения профилактическими осмотрами;
- недостаточное обеспечение диагностическими средствами (УЗИ, реактивы для определения содержания йода в моче и др.);
- сложности с обеспечением препаратами для профилактики и лечения ЙДЗ (антиструмин, тиреоидные препараты);
- непринятие частью населения знаний о вредном влиянии на здоровье дефицита йода и необходимости использования йодированной соли;
- недостаточное содержание йода в основных пищевых продуктах.

В результате в Республике Беларусь разработана и с 2000 г. реализована уникальная стратегия ликвидации йодного дефицита, основанная на использовании йодированной соли и фортификации продуктов питания. Отличием национальной стратегии является «развитие от обратного»: адекватная йодная обеспеченность достигнута в условиях отсутствия закона о всеобщем йодировании соли, что является рекомендованной и общепринятой стратегией, и базируется на принятии постановлений Главного санитарного врача от 21.03.2000 № 11 и Совета Министров Республики Беларусь от 06.04.2001 № 484, имевших одинаковое название — «О предупреждении заболевания, связанных с дефицитом йода». Указанные документы определяли изменение стандарта содержания йода в соли ( $40 \pm 15$  мг/кг соли), обязывали производителей использовать йодат калия вместо калия

йодида, определяли изменение технических нормативных правовых актов на производство пищевых продуктов с обязательным использованием йодированной соли, в том числе при приготовлении пищи на предприятиях общественного питания всех типов. В настоящее время йодированная соль используется при производстве большинства пищевых продуктов (за исключением сыров и сырных продуктов, продуктов переработки океанических рыб и морепродуктов). Таким образом, в Беларуси решение поставленной задачи — ликвидации йодного дефицита — обеспечено в результате внедрения подзаконных актов с последующим принятием закона о питании, что способствовало достижению адекватного уровня потребления йода с продуктами питания [14, 15].

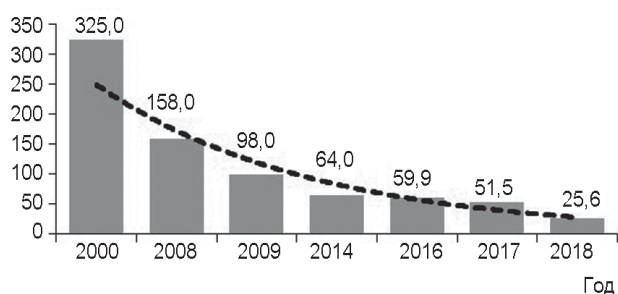
За период наблюдения проведено несколько разномасштабных исследований по оценке состояния йодной обеспеченности населения Республики Беларусь, свидетельствующих о достижении целевого уровня йодурии с 2003 г. (рис. 1). Несмотря на тот факт, что результаты репортировали международным экспертам, только в 2013 г. было признано, что в Республике Беларусь ликвидирована йодная недостаточность (рис. 2, цв. вклейка). Столь долгий период от момента «истины» до признания был продиктован отличиями национальной стратегии от рекомендованной, в основе которой было определено наличие закона о всеобщем йодировании соли и целого ряда других, менее значимых условий, которые при использовании подхода с фортификацией продуктов питания были не актуальны для нашего государства.

Тем не менее по результатам оценки реализации стратегии можно сделать следующие выводы: йодная обеспеченность у детского населения соответствует целевым значениям, уровень первичной заболеваемости простым нетоксическим зобом снизился как у детей, так и у взрослых, уровень первичной заболеваемости врожденным гипотиреозом уменьшился до средневропейского уровня (рис. 3, 4).

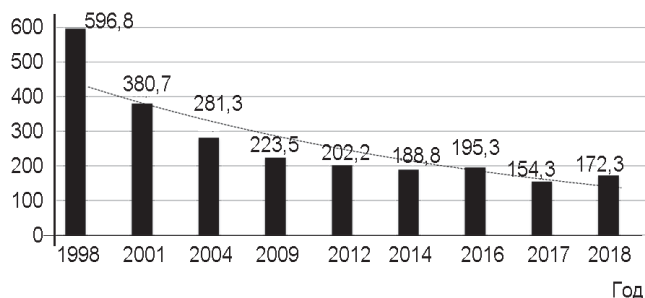
Доля продаж йодированной соли в Беларуси превысила 70% только после 2008 г. и достигла наивыс-

шего уровня (81,5%) в 2016 г. За последние 2 года уровень продаж йодированной соли относительно стабилизировался и составил 71,2—77,2% (рис. 5). Следует отметить, что в стране высококачественную йодированную соль производят солевые комбинаты в Мозыре и Солигорске, способные полностью покрывать потребность страны в этом продукте. Но традиционно низкий (28,8—43,2%) уровень продаж как йодированной, так и нейодированной соли отмечается в Минске, это может свидетельствовать о том, что какая-то часть потребителей покупает морскую и другие виды более дорогой соли, учет которых не ведется.

Для оценки потребления йода с пищевыми продуктами был проведен анализ поступления обсуждаемого микронутриента с готовыми пищевыми продуктами, изготовленными с использованием йодированной соли. В табл. 2 приведены результаты расчетной оценки потребления йода, которые свидетельствуют



а



б

Рис. 3. Первичная заболеваемость простым нетоксическим зобом (количество случаев на 100 000 населения): а — за 2000—2018 гг.; б — у детей



Рис. 1. Мониторинг экскреции йода с мочой в репрезентативных группах детей и подростков Беларуси (2002—2017 гг.)

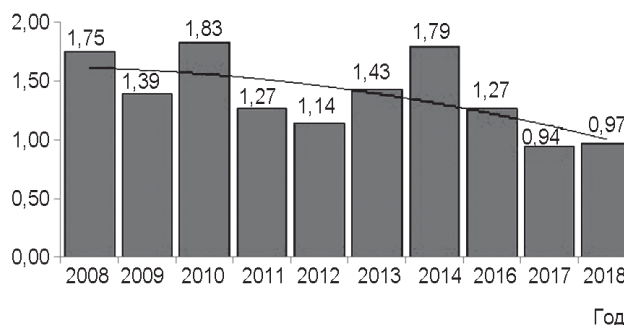


Рис. 4. Динамика первичной заболеваемости врожденным гипотиреозом (количество случаев на 100 000 населения)

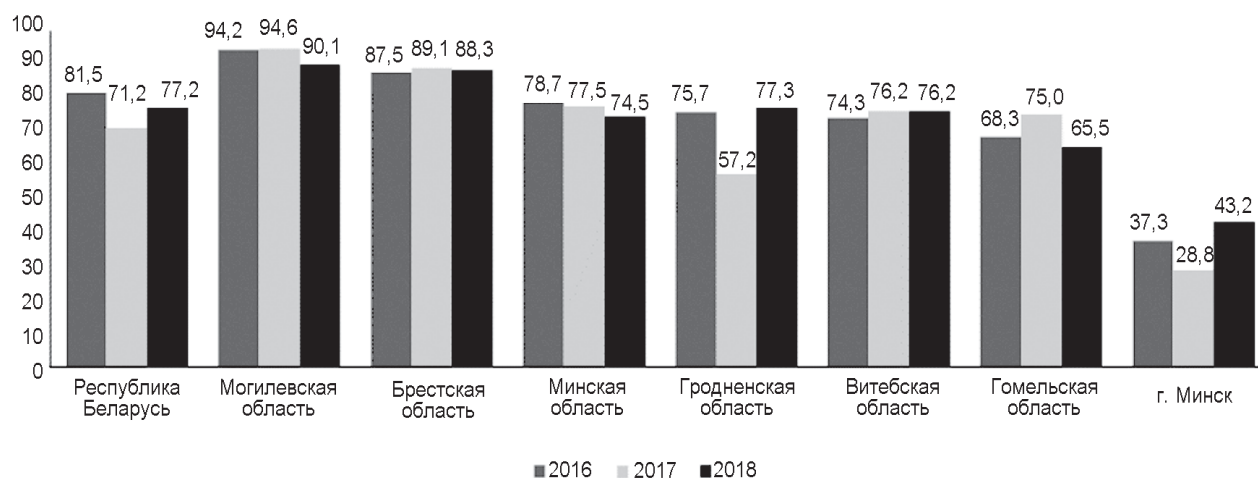


Рис. 5. Средний уровень продаж йодированной соли (%) в Республике Беларусь в 2016—2018 гг.

о том, что усредненный рацион обеспечивает поступление 222,0 мкг йода в сутки.

При обсуждении программ фортификации продуктов питания различными микроэлементами возникали опасения по поводу избыточного потребления йода. Данное обстоятельство побудило компетентные организации провести соответствующие расчеты для исключения избыточного потребления йода. По результатам расчетов были установлены предельно допустимые уровни потребления йода, которые колеблются в разных странах и составляют 600—1100 мкг/сут (табл. 3).

Согласно полученным данным, использование в составе рациона пищевых продуктов, в промыш-

ленных условиях обогащенных йодом, даже без учета объема йодированной соли, применяемого для досаливания пищи в домашних хозяйствах, физиологическая потребность (150 мкг/сут) в указанном микроэlemente для взрослых обеспечивается.

Кроме того, проводилась оценка различных моделей потребления продуктов — реалистичных и агрегированных, — при которых учитывалось дополнительное потребление пищевой продукции, например, обогащенной йодказеином (табл. 4). Согласно полученным результатам, агрегированная модель, допускающая потребление наряду с продуктами, содержащими йодированную соль, иных продуктов, дополнительно обогащенных этим микронутриентом,

Таблица 2

### Результаты расчетной оценки потребления йода с основными пищевыми продуктами

Группа продуктов	Суточное потребление, г/сут	Содержание йода, мкг/сут
Хлебопродукты	162,7	64,0
Колбасные продукты	50,0	64,1
Молочные продукты	280,0	54,1
Овощи	430,5	17,2
Крупы и макаронные изделия	162,7	10,2
Мясо всех видов	112,9	7,5
Картофель	98,3	4,9
<i>Всего</i>		222,0

Таблица 3

### Верхний допустимый уровень потребления йода, мкг/сут

Группа населения	Европейская комиссия /научный комитет по питанию (ВОЗ)	Институт медицины (Institute of Medicine, Academy of Sciences, USA),
Детское:		
1—3 года	200	200
4—6 лет	250	300
7—10 лет	300	600
11—14 лет	450	900
15—17 лет	500	—
Взрослое	600	1100
Беременные и лактирующие женщины	600	1100

обеспечивает поступление в организм 683,1 мкг йода в сутки при условии выбора максимального перцентиля потребления. Приведенные данные свидетельствуют о безопасности избранной стратегии и в свое время привели к ослаблению негативного отношения к использованию йодированной соли при промышленном изготовлении продуктов питания (см. табл. 4).

На этапе внедрения национальной стратегии возникли проблемы, обусловленные непониманием абсолютной необходимости достижения адекватного потребления йода с продуктами питания. Высказывалась точка зрения о «правах человека» на выбор вида используемой соли, о невозможности применения йодированной соли при домашнем консервировании. Однако благодаря проведению активной информационной кампании (листовки, баннеры, социальная реклама на телевидении и др.), подавляющее большинство населения приняло решение в пользу использования йодированной соли при наличии выбо-

ра. В настоящее время на рынке Республики Беларусь присутствует и нейодированная, и морская, и даже морская йодированная соль. Таким образом, население имеет возможность выбрать нужный продукт.

Результаты национального исследования по уровню йодной обеспеченности детского населения и беременных женщин Республики Беларусь при стабильно адекватном уровне экскреции йода с мочой у детей (табл. 5) указывают на недостаточное потребление йода беременными.

Согласно данным, представленным в табл. 5, среднее значение экскреции йода с мочой у детей в целом по Беларуси составило 191,3 мкг/л, наибольшее значение — в Могилевской области (287,5 мкг/л), наименьшее — в Брестской (117,0 мкг/л). Единичные случаи низких значений экскреции йода с мочой (ниже 20 мкг/л), которые обнаружены в некоторых населенных пунктах Брестской, Гомельской и Минской областей,

Таблица 4

#### Уровень йода (мкг/сут) в рационе взрослых с различным уровнем потребления пищевых продуктов

Уровень потребления	Поступление йода при потреблении пищевых продуктов			
	без обогащения	с долей обогащения		
		10%	50%	100%
Среднестатистический	92,0	161,7	197,5	242,3
Высокий (90 перцентилей)	234,2	470,6	565,0	683,1

Таблица 5

#### Распределение детей школьного возраста по уровню экскреции йода с мочой и содержанию йода в моче, %

Область, населенный пункт	Всего детей	Уровень экскреции йода с мочой, мкг/л						Содержание йода в моче, мкг/л
		<20	20—50	51—100	101—150	150—300	>300	
<b>Гродненская</b>	<b>150</b>	<b>0,7</b>	<b>4,7</b>	<b>17,3</b>	<b>16,7</b>	<b>86,7</b>	<b>15,3</b>	<b>171,4</b>
Слоним	50	0	4,0	22,0	24,0	80,0	6,0	150
Островец	50	2,0	4,0	22,0	8,0	90,0	26,0	186,8
Ошмяны	50	0	6,0	8,0	18,0	90,0	14,0	198,5
<b>Брестская</b>	<b>154</b>	<b>2,4</b>	<b>11,2</b>	<b>26,3</b>	<b>16,1</b>	<b>32,5</b>	<b>11,4</b>	<b>117,0</b>
Береза	50	0	8,0	18,0	14,0	42,0	18,0	183,3
Телеханы	104	4,8	14,4	34,6	18,2	23,0	4,8	97,2
<b>Гомельская</b>	<b>150</b>	<b>4,0</b>	<b>4,0</b>	<b>11,3</b>	<b>17,3</b>	<b>38,7</b>	<b>24,7</b>	<b>193,4</b>
Ветка	50	4,0	0	6,0	4,0	50,0	36,0	265
Корма	50	8,0	2,0	2,0	16,0	40,0	32,0	197,8
Наровля	50	0	10,0	26,0	32,0	26,0	6,0	133,1
<b>Могилевская</b>	<b>167</b>	<b>0,7</b>	<b>4,0</b>	<b>17,7</b>	<b>15,7</b>	<b>28,7</b>	<b>33,3</b>	<b>287,5</b>
Чериков	50	0	10,0	26,0	32,0	26,0	6,0	185,3
Славгород	67	0	0	15,0	15,0	30,0	40,0	249,5
Шклов	50	2,0	2,0	12,0	0	30,0	54,0	305,6
<b>Витебская</b>	<b>102</b>	<b>0</b>	<b>2,0</b>	<b>24,0</b>	<b>12,8</b>	<b>38,0</b>	<b>23,0</b>	<b>190,8</b>
Верхнедвинск	52	0	0	15,3	11,6	50,0	23,1	206,1
Лепель	50	0	4,0	34,0	14,0	26,0	22,0	144,3
<b>Минская</b>	<b>150</b>	<b>1,3</b>	<b>4,0</b>	<b>20,7</b>	<b>26,7</b>	<b>32,0</b>	<b>15,3</b>	<b>186,5</b>
Мядель	50	0	2,0	24,0	18,0	44,0	12,0	169,2
Любань	50	4,0	6,0	6,0	16,0	48,0	20,0	193,7
Минск	50	0	4,0	32,0	46,0	4,0	14,0	204,5
<b>Беларусь</b>	<b>873</b>	<b>1,5</b>	<b>5,0</b>	<b>19,4</b>	<b>17,6</b>	<b>35,9</b>	<b>20,5</b>	<b>191,3</b>

не позволяют сделать заключение о наличии йодного дефицита с учетом вариабельности данного показателя. Полученные сведения согласуются с данными, полученными при изучении распространенности зоба на основании индивидуальной морфометрии ЩЖ методом УЗИ и с использованием таблиц максимальных объемов железа. По результатам исследования выявлено, что размеры ЩЖ у детей соответствуют нормативным значениям (табл. 6).

В то же время результаты последнего исследования по оценке йодной обеспеченности беременных женщин (табл. 7) свидетельствуют о недостижении целевого уровня йодурии, рекомендуемого ВОЗ (149—249 мкг/л), как обеспечивающего адекватное развитие плода и оптимизацию исходов беременности [9].

Согласно приведенным результатам, значение медианы экскреции йода с мочой у беременных женщин составило 121,2 мкг/л со значимыми различиями по регионам: наибольшие значения зарегистрированы в Минске (151,5 мкг/л) и Могилевской области (147,0 мкг/л), в частности в Черикове (242,5 мкг/л); наименьшие — в Витебской и Гомельской областях

(соответственно 104,5 и 113,3 мкг/л). Выраженный дефицит йода обнаружен у беременных женщин Лепеля (73,5 мкг/л) и Кормы (85,0 мкг/л). Дисперсия полученных результатов свидетельствует о том, что только в нескольких регионах Республики Беларусь (Верхнедвинск, Островец, Береза, Чериков и Минск) отмечается адекватная йодная обеспеченность беременных. При этом не выявлено соответствие между йодурией и долей потребляемой йодированной соли. В то же время только 55,5% респондентов из беременных женщин Беларуси применяли йодосодержащие препараты, которые должны быть рекомендованы беременным (протоколы), то есть неадекватная йодная обеспеченность беременных обусловлена несоблюдением предписаний врачей-эндокринологов о приеме препаратов, содержащих йод (калия йодид и поливитаминовые минеральные комплексы), в условиях повышения физиологической потребности в йоде.

Во многих странах беременные не имеют адекватной йодной обеспеченности. Анализ данных, представленных National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) за 2005—2010 гг., показал, что

Таблица 6

**Объем (см<sup>3</sup>) щитовидной железы у обследованных детей в зависимости от возраста**

Пол	Возраст детей, лет			
	9	10	11	12
Девочки	4,288 (n=24)	5,385 (n=134)	5,701 (n=81)	5,885 (n=38)
Мальчики	4,267 (n=270)	5,060 (n=104)	5,763 (n=91)	6,528 (n=45)

Таблица 7

**Распределение (%) беременных по уровню экскреции йода с мочой, содержанию йода в моче и частоте употребления йодированной соли**

Область, населенный пункт	n	Уровень экскреции йода с мочой, мкг/л						Содержание йода в моче, мкг/л	Частота употребления йодированной соли, %
		<20	21—50	51—100	101—250	251—300	>300		
<b>Гродненская</b>	<b>100</b>	<b>2,0</b>	<b>15,0</b>	<b>24,0</b>	<b>39,0</b>	<b>5,0</b>	<b>15,0</b>	<b>124,4</b>	<b>75,0</b>
Слоним	50	4,0	24,0	24,0	40,0	4,0	4,0	100,0	76,0
Островец	50	0	6,0	24,0	38,0	6,0	26,0	159,5	74,0
<b>Брестская</b>	<b>50</b>	<b>0</b>	<b>12,0</b>	<b>26,0</b>	<b>20,0</b>	<b>18,0</b>	<b>24,0</b>	<b>159,7</b>	<b>96,0</b>
Береза	50	0	12,0	26,0	20,0	18,0	24,0	159,7	96,0
<b>Гомельская</b>	<b>150</b>	<b>5,3</b>	<b>12,0</b>	<b>41,3</b>	<b>31,3</b>	<b>2,7</b>	<b>6,7</b>	<b>113,3</b>	<b>66,0</b>
Ветка	50	14,0	0	30,0	38,0	4,0	14,0	127,8	78,0
Наровля	50	0	24,0	24,0	46,0	0	6,0	113,3	78,0
Корма	50	2,0	14,0	70,0	10,0	4,0	0	85,0	42,0
<b>Могилевская</b>	<b>150</b>	<b>0</b>	<b>15,3</b>	<b>24,0</b>	<b>26,0</b>	<b>12,0</b>	<b>22,7</b>	<b>147,0</b>	<b>77,3</b>
Славгород	50	0	10,0	40,0	6,0	16,0	28,0	106,8	60,0
Шклов	50	0	16,0	12,0	52,0	0	20,0	147,0	92,0
Чериков	50	0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	242,5	80,0
<b>Витебская</b>	<b>100</b>	<b>16,0</b>	<b>8,0</b>	<b>24,0</b>	<b>31,0</b>	<b>4,0</b>	<b>17,0</b>	<b>104,5</b>	<b>73,0</b>
Верхнедвинск	50	16,0	0	18,0	32,0	8,0	26,0	177,2	62,0
Лепель	50	16,0	16,0	30,0	30,0	0	8,0	73,5	84,0
<b>Минская</b>	<b>100</b>	<b>1,0</b>	<b>6,0</b>	<b>34,0</b>	<b>34,0</b>	<b>7,0</b>	<b>18,0</b>	<b>113,1</b>	<b>77,0</b>
Любань	50	2,0	12,0	26,0	54,0	0	6,0	110,8	88,0
Мядель	50	0	0	42,0	14,0	14,0	30,0	120,0	66,0
<b>Минск</b>	<b>50</b>	<b>0</b>	<b>4,0</b>	<b>32,0</b>	<b>46,0</b>	<b>4,0</b>	<b>14,0</b>	<b>151,5</b>	<b>62,0</b>
<b>Беларусь</b>	<b>700</b>	<b>3,9</b>	<b>19,0</b>	<b>29,9</b>	<b>31,9</b>	<b>7,0</b>	<b>16,1</b>	<b>121,2</b>	<b>74,1</b>

медиана йодурии у беременных, проживающих в США, составила 129 мкг/л, что свидетельствует о наличии легкой йодной недостаточности [16]. В Европе в 2015 г. только у 58% женщин отмечалось адекватное потребление йода во время беременности [17]. Исходя из приведенных фактов, для обеспечения целевых уровней йодурии всем беременным рекомендуется употреблять 250 мкг йода в сутки. С учетом поступления йода с пищей в большинстве регионов женщинам уже на этапе планирования беременности достаточно для профилактики принимать 150 мкг (в форме калия йодида), что соответствует не только национальным протоколам, но и международным рекомендациям [18].

В Беларуси продолжается работа по совершенствованию законодательной базы, определяющей использование йодированной соли при производстве пищевой продукции. Так, постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 5 марта 2019 г. № 146 утверждены и введены в действие 13 июня 2019 г. специфические санитарно-эпидемиологические требования к объектам промышленности по переработке сельскохозяйственной продукции, продовольственного сырья и производству пищевой продукции, в которых определено, что при производстве пищевой продукции (за исключением сыров и сырных продуктов, продуктов переработки океанических рыб и морепродуктов) должна использоваться только йодированная соль (ст. 10).

В 2018 г. были опубликованы новые рекомендации ЮНИСЕФ по мониторингу программ йодирования соли и оценке статуса йодной обеспеченности населения [19]. В них обращается внимание именно на важность достижения оптимального уровня содержания йода в продуктах питания, а не просто устранения йодного дефицита. При этом предложенная модель предусматривает использование йодированной соли при приготовлении домашней еды и производстве пищевых продуктов (в Республике Беларусь выполняется с 2000 г.). Кроме того, подчеркивается:

- необходимость мониторить не только качество йодированной соли, но и ее использование в домохозяйствах и в пищевой и хлебопекарной промышленности;

- важность знания источников получения йода и величины его потребления (мкг/сутки) для более полной оценки йодной обеспеченности населения;

- необходимость исследования уровня потребления йода в различных группах населения (отдельные регионы, городское/сельское, уровень достатка, подверженные йодной недостаточности (беременные и кормящие грудью женщины).

При этом не рекомендуется при оценке йодной обеспеченности населения распределять обследованных по уровням йодурии (доля лиц с пониженным, адекватным или избыточным потреблением йода). Диапазон оптимальной медианы йодурии у школьников расширен до 100—299 мкг/л, избыточный уровень — более 300 мкг/л.

Таким образом, белорусская национальная стратегия ликвидации йодного дефицита не только обеспечила достижение целевых уровней у населения, в том числе у детей, но и привела к снижению первичной заболеваемости основными ИДЗ ЩЖ, что было признано международными экспертами.

Ниже рассмотрим спорные вопросы, связанные с проблемой йодного дефицита.

**Риски избыточного потребления соли.** Не вызывает сомнений тот факт, что высокий уровень потребления соли повышает кардиоваскулярные риски. Это определило необходимость снижения к 2025 г. нормы потребления соли до менее 5 г/сут, что позволит уменьшить распространенность артериальной гипертензии на 25% (Резолюция ВОЗ 66.10). Беларусь относится к числу стран с высоким уровнем потребления соли, поэтому в нашем государстве разрабатываются и проводятся профилактические мероприятия, целью которых является снижение уровня использования соли в готовых к употреблению пищевых продуктах, являющихся основным источником соли в рационе. Глобальная сеть по йоду (Iodine Global Network) разработала рекомендации по возможному повышению содержания йода в соли по мере снижения ее потребления.

**Диагностика патологии ЩЖ, в том числе, обусловленной дефицитом йода.** Из-за совпадения клинических проявлений и отсутствия данных потребления йода в регионе проживания пациента существуют сложности с верификацией диагнозов «эндемический зоб» и «простой нетоксический зоб». До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о том, как поступать с пациентами, у которых диагноз был установлен до ликвидации йодного дефицита. Ответ на этот вопрос находится в компетенции врача (как правило, не используются наборы 3-го поколения, обеспечивающие высокую точность результата), значительно увеличивается доля пациентов с манифестным и субклиническим гипотиреозом. Кроме того, установление диагноза нарушения функции ЩЖ, особенно субклинического, по одному показателю — уровню тиреотропного гормона (ТТГ) — приводит к не всегда обоснованному назначению левотироксина натрия в дозах, которые существенно ниже терапевтических.

Требуется унификация региональных нормативов объема ЩЖ в учреждениях Республики Беларусь. Оценка объема ЩЖ по данным УЗИ позволяет узнать истинные размеры органа и избежать потенциальной ошибки, получаемой при пальпации, поскольку известно, что пальпаторное определение размеров часто завышает данные. Согласно международным нормативам, зоб диагностируется при объеме ЩЖ у женщин более 18 мл, у мужчин — более 25 мл. У детей данный показатель значительно варьируется. Доказана зависимость размеров ЩЖ от возраста (и у детей, и у взрослых), роста, веса, площади поверхности тела. Существующие региональные нормативы были разработаны при йодном дефиците и нуждаются в пересмотре с учетом достижения адекватной

йодной обеспеченности. Исследования в странах, где было достигнуто адекватное потребление йода с продуктами питания, доказывают, что нормативы ВОЗ по размерам ЩЖ не согласуются с медианой экскреции йода с мочой. Региональные нормативы демонстрируют меньшие объемы ЩЖ у детей [20, 21].

Возможности современного УЗИ позволяют выявлять минимальные изменения в структуре ЩЖ. Выполнение такого исследования не в рамках эпидемиологического исследования, а для динамического контроля или по желанию пациента, обусловленному онкологической настроженностью, увеличивает выявляемость микроузловых образований, включая микрокисты. Однако основная цель выявления узлового образования в ЩЖ — диагностика или исключение тиреоидного рака. С этой точки зрения в клиническую практику республики следует внедрять используемые в мире различные экспертные шкалы, основанные на классификации TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System), которые позволяют с достаточно высокой точностью по сонографическим признакам диагностировать рак ЩЖ и выделить группы риска, что оптимизирует диагностику и лечение [22—24]. Для решения поставленных вопросов необходимо объединить усилия специалистов по УЗ-диагностике и эндокринологов, но увы...

Еще одним проблемным вопросом является аутоиммунный тиреоидит. Несмотря на то что существуют строгие критерии диагностики, что большинство эндокринологов понимают, что диагноз не устанавливается только на основании данных пальпации ЩЖ или сонографического исследования, что необходимо наличие 3 «больших» диагностических признаков (первичный гипотиреоз — манифестный или стойкий субклинический, наличие антител к ткани ЩЖ и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии), гипердиагностика присутствует. При этом любое повышение уровня антитиреоидных антител является определяющим. Хочется надеяться, что новые национальные клинические протоколы диагностики и лечения заболеваний эндокринной системы, которые разрабатываются в настоящее время, изменят ситуацию.

**Неоднозначность влияния легкого йодного дефицита на течение, исходы беременности и коэффициент интеллекта у детей.** На данном этапе развития медицины специалисты находятся на стадии переосмысления влияния легкой степени йодной недостаточности на исходы беременности и интеллектуальное развитие ребенка. Общепринято, что у женщин с легкой (до умеренной) степенью йодного дефицита (среднее содержание йода в моче 50—150 мкг/л) во время беременности повышается риск развития зоба и тиреоидных дисфункций [25]. Легкий и умеренный дефицит йода у матерей также могут быть причиной дефицита внимания и гиперактивности у детей и когнитивных нарушений [26]. Более низкие уровни йодной обеспеченности ассоциированы с уменьшением плацентарного веса и окружности головы новорожденных [27]. В то же время доказано,

что в районах с адекватным диетическим потреблением йода, вариации концентрации экскреции йода у матери оказывают ограниченное влияние на результаты физического и психического развития [28]. Анализ когнитивной функции детей до 3 лет, рожденных от матерей с тиреоидной дисфункцией, не выявил различий в коэффициенте интеллекта в зависимости от использования левотироксина натрия [29]. Абсолютно аналогичные результаты были получены при анализе использования левотироксина при субклиническом гипотиреозе и гипотироксинемии у беременных и оценке отсутствия отличий когнитивной функции в течение 5 лет [30].

Приведенные результаты противоречат общепринятой точке зрения, но подкрепляются исследованием по использованию групповой йодной профилактики (200 мкг калия йодида) у беременных в регионе со средней степенью йодной недостаточности и оценкой развития детей до 5—6 лет, выполненной в лаборатории М. Циммермана [31]. В этом исследовании не показано преимущество йодных добавок при отсутствии негативного влияния на состояние детей. В исследовании, проведенном в умеренно йододефицитной популяции без внедренной программы йодирования соли, не выявлено связи между йодной обеспеченностью и исходами беременности или спонтанным прерыванием беременности [32]. В итоге, можно констатировать необходимость дальнейших исследований в этой области, учитывая их разнонаправленные результаты. Однозначно определенная безопасность йодных добавок позволяет не изменять подходы к ведению беременности и включать использование добавок калия йодида в дозе 100—150 мкг/сут.

**Селен и функция ЩЖ.** Данный микроэлемент впервые был описан в 1817 г. шведским химиком Дж. Берзелиусом. Селен играет особую роль в работе ЩЖ, так как тиреоидная ткань содержит наибольшее количество селена в пересчете на 1 г ткани в виде селенопротеинов, что определяет его потенциальную роль в развитии различных заболеваний ЩЖ. В результате проведения многочисленных исследований выявлена взаимосвязь селена и йода в метаболизме тиреоидных гормонов. Так, при тяжелом йодном дефиците, сопровождающемся повышением уровня ТТГ, отмечается одновременное увеличение концентрации эндогенной перекиси водорода и свободных радикалов, оказывающих цитотоксическое действие на тиреоциты. В условиях дефицита селена происходит ослабление действия селенопротеинов и защиты тиреоцитов, что определяет потенциальность их повреждения и развития тиреоидной патологии [33]. В 2003 г. нами были получены данные, свидетельствующие о том, что школьники в условиях дефицита селена чаще имели субклинический гипотиреоз [34]. В мировой литературе в последние годы активно обсуждается влияние дефицита селена, недостаточность которого в Республике Беларусь не вызывает сомнений, на формирование патологии ЩЖ, что также требует дополнительных исследований [35].

**Контактная информация:**

Мохорт Татьяна Вячеславовна — д. м. н., профессор, зав. кафедры эндокринологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220016, г. Минск. Сл. тел. +375 17 292-04-87.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Т. В. М., Н. Д. К., С. В. П., Е. В. Ф., Е. Г. М.  
Сбор и обработка материала: Т. В. М., Н. Д. К., С. В. П., Е. В. Ф., Е. Г. М.  
Статистическая обработка данных: Т. В. М., Н. Д. К., С. В. П., Е. В. Ф., Е. Г. М.  
Написание текста: Т. В. М., Н. Д. К., С. В. П., Е. В. Ф., Е. Г. М.  
Редактирование: Т. В. М., Н. Д. К., С. В. П., Е. В. Ф., Е. Г. М.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Драгун Б. Г. Материалы к вопросу о распространенности и характере зоба в Белоруссии (по данным обследования в г. Минске). *Бел. мед. думка*. 1927; 2: 46—56. [Dragun B. G. Materials to the issue of goiter occurrence and character in Belarus. *Bel. med. dumka*. 1927; 2: 46—56. (in Russian)]
2. Грейман А. А. К вопросу об эндемической зобной болезни в БССР. Сборник научных работ Минского медицинского института. 1955; 15: 217—27. [Greyman A. A. To the issue of endemic goiter disease in BSSR. *Collection of scientific works of Minsk Medical Institute*. 1955; 15: 217—27. (in Russian)]
3. Глускер М. С., Розенталь И. А. Эндемический зоб и функция щитовидной железы. *Здравоохранение Белоруссии*. 1978; 2: 56—7. [Glusker M. S., Rozental I. A. Endemic goiter and thyroid function. *Zdravookhranenie Belorussii*. 1978; 2: 56—7. (in Russian)]
4. Грейман А. А. Простой зоб, его профилактика и лечение. Минск; 1947. [Greyman A. A. *Simple Goiter, its Prevention and Management*. Minsk; 1947. (in Russian)]
5. Дразнин Н. М. К вопросу о зобной эндемии в Белоруссии. *Здравоохранение Белоруссии*. 1956; 7: 3—7. [Draznin N. M. To the problem of goiter endemics in Belarus. *Zdravookhranenie Belorussii*. 1956; 7: 3—7. (in Russian)]
6. Холодова Е. А., Федорова Л. П. Распространенность эндемического зоба в Беларуси. *Проблемы эндокринологии*. 1992; 38(6): 30—1. [Kholodova E. A., Fedorova L. P. Endemic goiter spread in Belarus. *Problemy endokrinologii*. 1992; 38(6): 30—1. (in Russian)]
7. Лукашов К. И., Комракова С. Г. Ландшафтно-геохимические исследования в Белорусской ССР в связи с эндемическим зобом. *Известия ВГО*. 1986; 118(1): 75—83. [Lukashov K. I., Komrakova S. G. Landscape and geochemical studies in Belorussian SSR in connection to endemic goiter. *Izvestiya VGO*. 1986; 118(1): 75—83. (in Russian)]
8. Dunn J. T., Crutchfield H. E., Gutekunst R., et al. Methods for measuring iodine in urine. A practical guide to the correction of iodine deficiency. *International Council for Control of iodine deficiency disorders (ICCIDD)*. 1994.
9. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. *World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Children's Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF)*. World Health Organization. Geneva; 2007.
10. Демидчик Е. П., Цыб А. Ф., Лушников Е. Ф. Рак щитовидной железы у детей: последствия аварии на Чернобыльской АЭС. Москва; 1996. 220 с. [Demidchik E. P., Tsyb A. F., Lushnikov E. F. *Childish Thyroid Cancer: Aftereffects of the disaster at Chernobyl AES*. Moscow: 1996; 220 s. (in Russian)]
11. Астахова Л. Н., Кобзев В. Ф., Митюкова Т. А. и др. Эндемический зоб. В кн.: Щитовидная железа у детей: последствия Чернобыля. Минск; 1996: 66—96. [Astakhova L. N., Kobzev V. F., Mityukova T. A. i dr. Endemic goiter. In: *Childish Thyroid: Chernobyl aftereffects*. Minsk; 1996: 66—96. (in Russian)]
12. Митюкова Т. А., Кобзев В. Ф., Асенчик Л. Д. Результаты динамического исследования йодной обеспеченности детей и подростков Гомельской области. В кн.: Чернобыльская катастрофа, прогноз, профилактика, лечение и медико-психологическая реабилитация пострадавших. Минск; 1995: 127—9. [Mityukova T. A., Kobzev V. F., Asenichik L. D. Results the dynamic study of the iodine supply in Gomel children and adolescents. In: *Chernobyl disaster, prognosis, prophylactics, treatment and medico-psychologic rehabilitation of exposed persons*. Minsk; 1995: 127—9. (in Russian)]
13. Аринчин А. Н., Гембицкий М., Петренко С. В. и др. Зобная эндемия и йодная недостаточность у детей и подростков Беларуси. *Здравоохранение*. 2000; 11: 25—30. [Arinchin A. N., Gembitskiy M., Petrenko S. V. i dr. Goiter endemics and iodine insufficiency in Belarus children and adolescents. *Zdravookhranenie*. 2000; 11: 25—30. (in Russian)]
14. Качан В. И., Мохорт Т. В., Коломиец Н. Д. и др. Стратегия устранения йодного дефицита в республике Беларусь: оценка результатов 10-летней работы. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая (Москва)*. 2010; 6(3):30-34. [Kachan V. I., Mokhort T. V., Kolomiets N. D. i dr. Strategy of iodine deficiency elimination in the Republic of Belarus: assessment of the 10-year work results. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya (Moscow)*. 2010; 6(3): 30—4. (in Russian)]
15. Мохорт Т. В., Коломиец Н. Д., Петренко С. В., и др. Йодный дефицит: где мы теперь? (Эффективность белорусской стратегии ликвидации йодного дефицита: 15-летний опыт). *Международный эндокринологический журнал*. 2015; 2(66): 13—9. [Mokhort T. V., Kolomiets N. D., Petrenko S. V., i dr. Iodine deficiency: Where are we today? (Effects of Belarus strategy of iodine deficiency elimination: 15-year experience). *Mezhdunarodny endokrinologicheskij zhurnal*. 2015; 2(66): 13—9. (in Russian)]
16. Caldwell K. L., Pan Y., Mortensen M. E., Makhmudov A., et al. Iodine status in pregnant women in the National Children's Study and in U.S. women (15—44 years), *National Health and Nutrition Examination Survey 2005—2010*. *Thyroid*. 2013; 23(8): 927—37.
17. Monahan M., Boelaert K., Joll K., et al. Costs and benefits of iodine supplementation for pregnant women in a mildly to moderately iodine-deficient population: a modelling analysis. *Lancet Diabet. Endocrinol*. 2015; 3(9): 715—22.
18. Erik K., Pearce E. N., Gregory A., et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017; 27(3): 310—89.
19. Guidance on the Monitoring of Salt Iodization Programmes and Determination of Population Iodine Status, 2018.



20. FooL C., Zulfiqar A., Nafikudin M., et al. Local versus WHO/International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders-recommended thyroid volume reference in the assessment of iodine deficiency disorders. *Eur. J. Endocrinol.* 1999; 140(6): 491—7.
21. Aydiner O., Aydiner E. K., Akpinar I., et al. Normative data of thyroid volume-ultrasonographic evaluation of 422 subjects aged 0—55 years. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2015; 7(2): 98—101.
22. Zhuang Y., Li C., Hua Z., et al. A novel TIRADS of US classification. *Biomed. Eng. Online.* 2018; 17(1): 82.
23. Han X. T., Yang Y., Peng B., et al. Thyroid nodule ultrasound image feature extraction technique based on TI-RADS. *Comput. Sci.* 2015; 42(S2): 126—30.
24. Duan H. M., Zhang T. S., et al. Diagnostic value of ultrasound TI-RADS classification of thyroid cancer. *Pract. Med.* 2015; 20: 3391—4.
25. Moreno-Reyes R., Glinoeer D., Van Oyen H., Vandevijvere S. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98(9): 3694—701.
26. Hynes K. L., Otahal P., Hay I., Burgess J. R. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. *J. Clin. Endocrinol.* 2013; 98(5): 1954—62.
27. Olivares J. L., Olivi G. I., Verdasco C., et al. Low iodine intake during pregnancy: relationship to placental development and head circumference in newborn. *Endocrinol. Nutr.* 2012; 59(5): 326—30.
28. Bath S. C., Steer C. D., Golding J., et al. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet.* 2013; 382(9889): 331—7.
29. Lazarus J. H., Jonathan P. B., Channon S., et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 493—501.
30. Casey B. M., Thom E. A., Peaceman A. M., et al. Network treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376: 815—25.
31. Gowachirapant S., Jaiswal N., Melse-Boonstra A., et al. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabet. Endocrinol.* 2017; 5(11): 853—63.
32. Torlinska B., Bath S. C., Janjua A., et al. Iodine status during pregnancy in a region of mild-to-moderate iodine deficiency is not associated with adverse obstetric outcomes; results from the Avon longitudinal study of parents and children (ALSPAC). *Nutrients.* 2018; 10(3): E291.
33. Wu Q., Rayman M. P., Lv H., et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2015; 100(11): 4037—47.
34. Холодова Е. А., Коломиец Н. Д., Мохорт Е. Г. Влияние дефицита селена на функцию щитовидной железы в подростковом возрасте. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая.* 2006; 2: 43—7. [Kholodova E. A., Kolomiets N. D., Mokhort E. G. Selenium deficiency effect on adolescent's thyroid function. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya.* 2006; 2: 43—7. (in Russian)]
35. Ventura M., Melo M., Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *Int. J. Endocrinol.* 2017; 2017: 1297658.

Поступила 14.05.2019.

Принята к печати: 28.06.2019.

В. И. ТЕРНОВ

## САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АУДИТ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ: СОСТОЯНИЕ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

*Рассматриваются современные возможности использования санитарно-эпидемиологического аудита в качестве дополнительного эффективного инструмента в деле реализации положений Закона Республики Беларусь «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения». Анализируется состояние такого аудита и высказывается мнение о том, что необходимо предпринять в организационно-методическом плане, чтобы этот метод получил развитие в Беларуси.*

**Ключевые слова:** аудит, санитарно-эпидемиологическое благополучие, риск-ориентированная модель, ведение санитарного надзора, гигиенический мониторинг.

*The article focuses on recent possibilities of the sanitary and epidemiological audit application as an additional effective tool in realization of the provisions of the Law of the Republic of Belarus «On Sanitary and Epidemiological Public Welfare». The author analyses the state of such an audit and makes a judgment concerning the measures that should be taken in respect of the organizational and methodological support for the method development in the Republic of Belarus.*

**Key words:** audit, sanitary and epidemiological welfare, risk-oriented model, sanitary control, hygienic monitoring.

HEALTHCARE. 2019; 9: 42—44.

SANITARY AND EPIDEMIOLOGICAL AUDIT IN REPUBLIC OF BELARUS: DEVELOPMENT STATE, PROBLEMS, AND FUTURE

V. I. Ternov

В Законе Республики Беларусь от 7 января 2012 г. № 340-З «О санитарно-эпидемиологическом благополучии» санитарно-эпидемиологический аудит определяется как независимая оценка соблюдения организациями или физическими лицами, в том числе индивидуальными предпринимателями, требований законодательства в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения и выдача рекомендаций по улучшению их деятельности. Этим же Законом определено, что санитарно-эпидемиологический аудит проводится в добровольном порядке за счет собственных средств организаций или физических лиц, в том числе индивидуальных предпринимателей.

Порядок проведения санитарно-эпидемиологического аудита определен Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 11 июля 2012 г. № 635 «О некоторых вопросах санитарно-эпидемиологического благополучия», в котором обозначено, что санитарно-эпидемиологический аудит проводится органами и учреждениями, осуществляющими государственный санитарный надзор, включенными Министерством здравоохранения Республики Беларусь в перечень организаций, уполномоченных на проведение санитарно-эпидемиологического аудита.

Порядок проведения санитарно-эпидемиологического аудита устанавливается положением, утвержденным Постановлением Минздрава от 16.07.2012 № 99 [1]. В этом положении дано определение понятий «аудиторский субъект», «заказчик санитарно-эпидемиологического аудита», «организация, осуществляющая санитарно-эпидемиологический аудит». Конкретизированы цели санитарно-эпидемиологического аудита, а именно: обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения, определение

путей и способа уменьшения риска вредного воздействия на здоровье населения хозяйственной и иной деятельности путем независимой оценки соблюдения организациями, физическими лицами, в том числе индивидуальными предпринимателями, требований законодательства в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения и выдача рекомендаций по улучшению их деятельности.

Таким образом, в Республике Беларусь создана основа для развития такого важного инструмента повышения эффективности организации и регулирования деятельности системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, как санитарно-эпидемиологический аудит.

Различные формы аудита в стране и мире развиваются и совершенствуются уже на протяжении нескольких столетий и доказали свою эффективность в различных сферах деятельности (бухгалтерский учет, экономическое законодательство, хозяйственная деятельность, выпуск продукции и т. д.). Аудит в области обеспечения безопасной, с точки зрения гигиены, среды обитания широко развит в ряде зарубежных стран. Так, прочная основа аудиторской деятельности создана в США и странах Евросоюза [2, 3]. При этом аудитом охвачены самые разные области хозяйствования — от бухгалтерского учета до медико-профилактической деятельности. Например, только в США аудиторскую деятельность осуществляют более 45 000 организаций. При этом деятельность аудиторских фирм большинства стран характеризуется достаточно выраженной степенью самостоятельности в подготовке, квалификации

результата, контроле добросовестности работы аудиторов и т. д. Доверие к результатам добровольного аудита довольно высокое [4]. Для всех аудиторов на Западе обязательно соблюдение стандартов GAAS (стандарты аудита), практикуются межгосударственные аудиты с обязательной публикацией результата [5, 6]. В настоящее время в странах Запада наиболее востребован аудит в сфере безопасности продуктов питания [7—9].

В Республике Беларусь объективно созданы условия для того, чтобы санитарно-эпидемиологический аудит стал необходимым инструментом в деле оптимизации всей системы санитарно-эпидемиологического надзора и мониторинга среды обитания населения. Особенно возрастает роль санитарно-эпидемиологического аудита в связи с глубоким преобразованием системы контрольно-надзорной деятельности, отраженной в соответствующих документах и направленной на повышение социальной ответственности и роста доверия к результатам контрольной деятельности субъектов хозяйствования, а также перевода функционирования всей системы санитарно-эпидемиологической службы на рельсы санитарно-гигиенического мониторинга и экспертизы.

Однако надо признать, что несмотря на очевидную востребованность санитарно-эпидемиологического аудита как дополнительного эффективного инструмента повышения эффективности управления в сфере обеспечения санитарного эпидемиологического благополучия, продвижения его в практику не происходит. Это обусловлено и тем, что приведенная выше организационно-правовая основа санитарно-эпидемиологического аудита не получает дальнейшего развития, оставляя этот метод декларативным. Вместе с тем следует иметь в виду, что он должен органично вписаться в модель риск-ориентированного надзора и обеспечить одновременно снижение административной нагрузки на субъекты хозяйствования и повышение степени законопослушания последних. Кроме того, санитарно-эпидемиологический аудит может стать мощным методом по оценке состояния уровня гигиенической безопасности не только в организациях, но и в среде проживания населения.

С нашей точки зрения, для того чтобы санитарно-гигиенический аудит стал реальным инструментом повышения эффективности работы по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения, необходимо сделать очередные шаги по разработке и внедрению в практику серии нормативных правовых документов, запускающих функционирование данного метода. На первом месте в ряду таких документов стоят регламенты, определяющие порядок аккредитации аудиторских структур. Целью такой аккредитации является обеспечение доверия в деятельности аудиторских организаций и аудитора на основе подтверждения и признания их компетентности по оказанию аудиторских услуг. При этом организация, претендующая на аккредитацию в сфере санитарно-эпидемиологического аудита, должна подтвердить:

- наличие базы данных официальных, законодательных, нормативных и справочных документов;
- использование официально установленных методов, правил исследований и измерений;
- наличие современной материально-технической базы, необходимой для проведения исследований на должном методологическом уровне;
- обеспечение аудиторской организации высококвалифицированными кадрами, способными осуществлять аудиторскую деятельность.

По нашему мнению, право аккредитации таких организаций должно быть предоставлено Минздраву с одновременным правом осуществления им внешнего контроля за качеством аудиторской деятельности.

С целью систематизации данных об аудиторской деятельности следует предусмотреть создание при Минздраве реестра аудиторских организаций, отдельных аудиторов, а также результатов аудиторской деятельности, которые могут быть с успехом использованы для подготовки аналитических материалов Минздрава по реализации закона «О санитарно-эпидемиологическом благополучии».

Создавая систему санитарно-эпидемиологического аудита, следует иметь в виду реализацию одного из главных организационных принципов — независимость ее от какого-либо административного влияния на результаты деятельности. Исходя из этого, наиболее оптимальным вариантом является создание совершенно автономных структур, не входящих в состав каких-либо организаций. Не исключен вариант создания аудиторских структур при центрах гигиены и эпидемиологии с обязательным выделением их в отдельную структуру со своим юридическим статусом.

Таким образом, санитарно-эпидемиологический аудит необходимо рассматривать как востребованную перспективную форму работы, качество которой должно обеспечиваться системой аккредитации, открытостью входной и отчетной документации, постоянным анализом Минздравом его деятельности. Государство должно создать условия для обеспечения высокого уровня этого вида услуг. Высокое качество аудита должно обеспечить и востребованность услуг, расширение сферы их применения и использование результатов аудита в аналитических материалах Минздрава по состоянию уровня санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Нельзя упустить и необходимость создания системы подготовки и повышения квалификации аудиторов.

Полагаем, что завершение создания в стране нормативно оформленной прозрачной, обеспеченной государственными гарантиями качества национальной системы санитарно-эпидемиологического аудита могло бы гармонично дополнить риск-ориентированную модель контрольно-мониторинговой деятельности санитарно-эпидемиологической службы и способствовать более эффективной реализации ее положений закона Республики Беларусь «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

**Контактная информация:**

Тернов Владимир Иванович — д. м. н., профессор, профессор кафедры гигиены и медицинской экологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования. Ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3, 220013, г. Минск. Сл. тел.: +375 17 292-48-23.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. *Постановление Минздрава Республики Беларусь от 16 июля 2012 года № 99 «Об утверждении Положения о порядке проведения санитарно-эпидемиологического аудита».* [Decree of the Ministry of Public Health of the Republic of Belarus № 99 of July 16, 2012 Concerning approval of the Regulations On Sanitary and Epidemiological Public Welfare (in Russian)]
2. *Аудит: Опыт США.* Available at: <http://window.edu.m/resource/853/69853/files/217.pdf>. [Audit: USA Experience (in Russian)]
3. Кучеров А. В., Козичева Я. М. Особенности аудита за рубежом. *Молодой ученый.* 2013; 5: 339—43. [Kuchеров A. V., Kozicheva Ya. M. Specific features of auditing abroad. *Molodoy ucheny.* 2013; 5: 339—43 (in Russian)]
4. Адамс Р. *Основы аудита.* Москва: Аудит, ЮНИТИ, 2009. 398 с. [Adams R. *Audit Basic Regulations.* Moscow: Audit, UNITI. 2009. 398 s. (in Russian)]
5. Иутин И. Г. *Экологический аудит: роль, сущность и вопросы, требующие правового регулирования.* Журнал российского права. 2008; 134(2): 94а—101. [Iutin I. G. *Ecological audit: role, essence, and aspects requiring legal regulation.* *Zhurnal rossiyskogo prava.* 2008; 134(2): 94а—101. (in Russian)]
6. *Evaluating the food safety system governing meat products exported to the United States of America. Final report of an audit conducted in Japan, September 24 through October 9, 2015.* Available at: <https://www.fsis.usda.gov/wps/wcm/connect/84d90db3-f3c3-4f30-8e79-930af8493b0f/Japan-2015-FAR.pdf?MOD=AJPERES>. Date of access: 14.05.2019.
7. *Evaluating the food safety systems governing meat products exported to the United States of America. Final report of an audit conducted in Italy, May 16 to June 3, 2016.* Available at: <https://www.fsis.usda.gov/wps/wcm/connect/d3590883-99f8-4e84-8e27-2125144cb81b/Italy-2016-FAR.pdf?MOD=AJPERES>. Date of access: 14.05.2019.
8. *Agreement on Sanitary Measures to Protect Public and Animal Health in Trade in Live Animals and Animal Products.* 1998. Annex I. USA-European Community. Available at: [http://eur-lex.europa.eu/pri/en/oj/dat/1998/l\\_118/l\\_11819980421en00030063.pdf](http://eur-lex.europa.eu/pri/en/oj/dat/1998/l_118/l_11819980421en00030063.pdf). Date of access: 14.05.2019.
9. Lupo L. *Sanitation Management: Auditing for Prevention. Quality Assurance & Food Safety.* 2012; 2. Available at: <http://www.qualityassurancemag.com/article/qa0212-food-sanitation-prevention>. Date of access: 14.05.2019.
10. Zacchea N. M. *Risk-based audit target selection can increase the probability of conducting value-added audits.* *J. Government Financial Management.* 2003; 52(1): 22.  
Поступила 22.06.2019.  
Принята к печати: 28.06.2019.

И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ

## ГЕСТАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

На основании многочисленных данных литературы проведен комплексный анализ проблемы гестационной лекарственной безопасности при антиретровирусной терапии (АРВТ) ВИЧ-инфицированных беременных женщин. Подчеркивается, что задача АРВТ при беременности состоит в том, чтобы, с одной стороны, предотвратить вертикальную передачу ВИЧ от матери ребенку, а с другой — обеспечить оптимальное лечение беременной с минимальным нежелательным действием лекарственных средств на организм матери и еще не родившегося ребенка. Беременность у ВИЧ-инфицированных женщин, несмотря на современные подходы к ее ведению, значительно отличается от таковой у ВИЧ-неинфицированных женщин. Персистенция вируса иммунодефицита человека в организме женщины оказывает значимое влияние как на течение беременности и родов, так и на здоровье ребенка. С позиций клинической фармакологии рассматриваются вопросы оптимального использования современных антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных женщин с максимальным соблюдением гестационной безопасности. Представленная информация имеет большое практическое значение для практикующих врачей.

**Ключевые слова:** клиническая фармакология, ВИЧ-инфицированные беременные женщины, антиретровирусная терапия беременных, гестационная лекарственная безопасность, практикующие врачи.

The article based on numerous literature data provides a comprehensive analysis of the problem of the gestational drug safety during antiretroviral therapy (ARVT) in HIV-infected pregnant women. It is emphasized that the ARVT goal during pregnancy is, on the one hand, in preventing HIV vertical transmission from mother to child, and on the other, ensuring the pregnant woman optimal treatment with the drug minimal undesirable effects on the mother's and the unborn child's bodies. Pregnancy in HIV-infected women, despite modern approaches to managing it, is significantly different from pregnancy in HIV-uninfected women. The HIV persistence in a woman's body has a significant impact on both the pregnancy and childbirth course and the child's health. As concerns the clinical pharmacology, the issues of optimal use of modern antiretroviral drugs in HIV-infected pregnant women are considered following the principle of maximum adherence to gestational safety. The information provided is of great practical importance for practitioners.

**Key words:** clinical pharmacology, HIV-infected pregnant women, antiretroviral therapy (ARVT) for pregnant women, gestational drug safety, medical practitioners.

HEALTHCARE. 2019; 9: 45—54.

GESTATIVE SAFETY OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN HIV-INFECTED PREGNANT WOMEN

I. V. Vasilevski

По данным ВОЗ, за последние десятилетия медикаментозная нагрузка на беременных женщин значительно возросла, что связано как с ухудшением здоровья населения в целом, включая женщин фертильного возраста, так и с повышением среднего возраста материнства. Следствием этого является необходимость лекарственного сопровождения предшествующих, а также возникших во время беременности болезней. Сложность проблемы безопасности применения лекарственных средств (ЛС) во время беременности связана с тем, что медикаменты могут воздействовать как на половые клетки, процессы их формирования и функционирования, так и на сам многоступенчатый процесс беременности, то есть на оплодотворение, имплантацию, эмбрио- и фетогенез [1—3]. Применение ЛС во время беременности остается одним из наиболее сложных и недостаточно изученных вопросов клинической фармакологии и практической медицины [4—7].

Особые требования к гестационной безопасности предъявляются при фармакотерапии ВИЧ-инфицированных беременных женщин [8—10]. Задача АРВТ при беременности состоит в том, чтобы, с одной сто-

роны, предотвратить вертикальную передачу ВИЧ от матери ребенку, а с другой — обеспечить оптимальное лечение беременной с минимальным нежелательным влиянием ЛС на организм матери и еще не родившегося ребенка [8,11,12]. Целью данного сообщения является анализ современных подходов к обеспечению гестационной безопасности при фармакотерапии ВИЧ-инфекции у беременных женщин.

Прежде всего следует подчеркнуть тот факт, что беременность у ВИЧ-инфицированных женщин, несмотря на современные подходы к ее ведению, значительно отличается от беременности у ВИЧ-неинфицированных женщин [11]. Персистенция вируса иммунодефицита человека в организме женщины оказывает значительное влияние как на течение беременности и родов, так и на здоровье ребенка [13, 14]. По данным Е. А. Иоанниди и соавт. [15], только у 8% пациенток из группы ВИЧ-инфицированных женщин выявлены нормальные показатели иммунного статуса в течение беременности и после родов, остальные женщины имели иммунодефицит различной степени выраженности. На наш взгляд, именно данное

обстоятельство объясняет высокую частоту развития сопутствующих ВИЧ-инфекции заболеваний у матерей в период беременности (86,1%) по сравнению с контрольной группой женщин без ВИЧ-инфекции (10,4%,  $p < 0,001$ ), на что указывает Ж. З. Трумова [16].

По данным Новосибирского городского перинатального центра, И. О. Маринкин и соавт. [17] выявили, что у 203 ВИЧ-инфицированных женщин течение беременности осложнилось плацентарной недостаточностью в 37,4% случаев, преждевременные роды отмечены у 32% женщин (у не имевших ВИЧ-инфекции этот показатель составил 9,5%,  $p < 0,05$ ), преэклампсия была диагностирована у 14,8% беременных с ВИЧ-инфекцией, синдром задержки роста плода выявлен в 18,2%, аномалии родовой деятельности осложнили течение родового акта у 50 (28%) рожениц (у женщин, не имевших ВИЧ-инфекцию, указанные осложнения отмечены лишь в 9,1% случаев,  $p < 0,05$ ).

Проведенный Д. С. Яценко [18] ретроспективный анализ историй родов 141 ВИЧ-инфицированной женщины (основная группа) за 3-летний период (2012—2014) показал, что наиболее частыми осложнениями беременности у них были гестоз — 23,5%, хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП) — 55%, анемия беременных — 23,7%, угроза прерывания беременности (УПБ) — 20%. В группе сравнения у беременных женщин без ВИЧ-инфекции изучаемые показатели соответственно составили 4, 5, 17 и 8%. Данная группа включала 30 здоровых женщин. В основной группе преждевременными родами закончили беременность в 2012 г. — 35%, в 2013 г. — 24%, в 2014 г. — 27% пациенток. В группе сравнения у всех пациенток беременность завершилась срочными родами. Исследование, проведенное в Армении [19], также показало, что частым осложнением беременности у ВИЧ-инфицированных женщин являлось невынашивание, сопровождающееся УПБ (27,3% случаев), преждевременные роды (9,1%), самопроизвольные выкидыши (13,6%), увеличение случаев перинатальной смертности.

У ВИЧ-серопозитивных беременных чаще возникают такие осложнения, как кольпит, плацентарная недостаточность различной степени выраженности, преэклампсия и эклампсия, преждевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, а в послеродовом периоде — гнойно-септические процессы. В качестве причины развития преэклампсии и эклампсии выделяют снижение скорости миграции трофобласта, сохранение маточными сосудами такой же структуры, как и при отсутствии беременности, вследствие чего быстро развивается эндотелиоз [13, 15, 17]. ВИЧ-инфицированные женщины заслуживают особого внимания не только в плане профилактики вертикальной передачи инфекции, но и в плане угрозы развития недостаточности плацентарного комплекса, преждевременных родов и септических осложнений в послеродовом периоде [20, 21].

На современном этапе изучения проблемы вертикальной передачи ВИЧ-инфекции и ее последствий

проводится все больше исследований, направленных на углубление имеющихся представлений о состоянии плода и новорожденного, выявление у них значимых морфологических и функциональных изменений [22—24]. ХВГП, чаще выявляемая у ВИЧ-инфицированных беременных, употребляющих наркотические вещества, является наиболее частым патологическим состоянием в антенатальном периоде. Это приводит к задержке внутриутробного развития плода, которое у ВИЧ-серопозитивных беременных отмечается гораздо чаще [13]. Следует отметить тот факт, что даже дети, у которых в дальнейшем не будет подтверждена ВИЧ-инфекция, могут в течение многих лет иметь функциональную несостоятельность иммунной системы в виде неадекватного ответа на инфекции, рецидивирующего характера течения многих заболеваний [18, 25].

Обращают на себя внимание данные С. В. Черкасовой [26] о состоянии плода и новорожденных детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. В частности, автор выявила, что у детей от ВИЧ-инфицированных матерей в 35 раз чаще наблюдалось перинатальное поражение центральной нервной системы (76,7% против 2,1% в контроле,  $p < 0,001$ ), родовой травматизм новорожденных регистрировался в 2 раза чаще (2,6% и 1,1% в контроле,  $p < 0,05$ ). Особенно часто (в 5 раз выше) родовые травмы в виде наличия кефалогематомы наблюдались у новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей с наркотической интоксикацией. Повышенный родовой травматизм новорожденных, как считает автор, связан с увеличением частоты стремительных родов у данного контингента женщин и состоянием внутриутробной гипоксии плодов [26].

Согласно международным документам, зарегистрированные показатели частоты передачи ВИЧ от матери ребенку в отсутствие антиретровирусного лечения составляют от 15 до 40 и более процентов [11, 27, 28]. Передача может происходить внутриутробно, во время родов и родоразрешения или в послеродовой период через грудное молоко. Предполагается, что в большинстве случаев передача происходит на последней стадии беременности и во время родов. Факторы, связанные с увеличением риска передачи, включают вирусные факторы, такие как вирусная нагрузка, генотип и фенотип, разнообразие штаммов и устойчивость вирусов; материнские факторы — клиническое и иммунологическое состояние и питание; поведенческие факторы — употребление наркотиков и сексуальная практика; акушерские факторы — продолжительность родов после разрыва плодной оболочки, способ родоразрешения и интранатальное кровотечение, а также младенческие факторы, преимущественно связанные с увеличенным риском передачи при грудном вскармливании [21, 29, 30].

Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку включает следующие этапы:

1) первичная профилактика ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста;

2) раннее выявление ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста;

3) назначение АРВТ ВИЧ-инфицированным женщинам, планирующим беременность;

4) назначение АРВТ всем ВИЧ-инфицированным беременным;

5) назначение АРВТ в родах;

6) назначение АРВТ ребенку [8].

Среди факторов, увеличивающих риск рождения инфицированного ВИЧ ребенка, выделяют:

1) большое количество вирусов в крови, особенно в последнем триместре беременности и во время родов;

2) низкий иммунный статус (ниже 200 кл./мл);

3) наличие коинфекций (гепатит С, вирус папилломы человека, генитальный герпес), а также инфекций, передаваемых половым путем (сифилис, кандидоз, бактериальный вагиноз);

4) обострение хронических заболеваний;

5) затяжные роды с длительным безводным периодом (более 4 ч);

6) патологические изменения в плаценте [9].

Антиретровирусные препараты (АРВП) — основные ЛС для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку. Потенциальная токсичность данного лечения является главным фактором, который должен учитывать врач, проводя АРВТ во время беременности. Выбор режима АРВТ у беременных женщин предусматривает наличие резистентности вирусного профиля, безопасность и эффективность ЛС для матери и плода, потенциальную возможность взаимодействия с другими ЛС и фармакокинетические особенности применяемых препаратов. Е. А. Сокова и соавт. [8] указывают, что АРВП, которые рекомендуются для приема в общей популяции, в ряде случаев не назначаются беременным женщинам в связи с ограниченностью опыта их применения. Таким образом, ВИЧ-инфицированным беременным женщинам следует назначать только те ЛС, которые испытаны многолетней практикой. В целом информация о безопасности ЛС во время беременности ограничена [3, 5, 6].

Анализируя возможные клиничко-фармакологические подходы к проведению АРВТ у беременных, необходимо напомнить о главных особенностях фармакокинетики ЛС у беременных женщин. Академик РАН В. Г. Кукес и соавт. [31] выделяют главные отличия фармакокинетики ЛС у беременных. Прежде всего — это особенности всасывания ЛС. Во время беременности снижены сократительная и секреторная функции желудка, что приводит к замедлению всасывания плохо растворимых ЛС. В то же время всасываемость других ЛС может быть повышена в результате увеличения времени нахождения в кишечнике за счет снижения его моторики.

Существенные отличия у беременных имеют особенности распределения ЛС. В частности, во время беременности изменение объема циркулирующей крови (ОЦК), количества воды, жира, клубочковой фильтрации, содержания белков в плазме влияют

на скорость и эффективность распределения ЛС. Так, увеличение объема внеклеточной жидкости, ОЦК, почечного кровотока и клубочковой фильтрации у беременной, а также поступление ЛС в организм плода и амниотическую жидкость приводят к снижению концентрации некоторых ЛС в плазме крови беременных по сравнению с небеременными. Во время беременности отмечено уменьшение связывания ЛС с белками плазмы (прежде всего с альбумином), что обусловлено снижением их количества. Указанное приводит к тому, что концентрация свободной фракции ЛС может значительно повышаться.

Во время беременности имеет место разнонаправленное изменение многих печеночных ферментов, осуществляющих 1-ю и 2-ю фазы метаболизма ЛС. Срок беременности влияет на особенности метаболизма. Например, активность изофермента цитохрома P-450 3A4 повышена в течение всего срока беременности, в то время как активность изофермента цитохрома P-450 1A2 снижается, что способствует кумуляции определенных ЛС. У беременных отмечается снижение дезинтоксикационной функции печени, которая играет чрезвычайно важную роль в поддержании гормонального равновесия, необходимого для вынашивания беременности. Результатом этого являются изменение чувствительности организма беременной к ЛС и значительное возрастание опасности возникновения синдрома гиперчувствительности [7, 32]. Следует помнить о том, что метаболизм ЛС в организме женщины при позднем гестозе, декомпенсированном пороке сердца, артериальной гипертензии, хронических заболеваниях печени и почек отличается, порой значительно, от их метаболизма в организме здоровой женщины [5]. Существенные отличия у беременных имеют процессы выведения ЛС. В связи со значительным увеличением скорости клубочковой фильтрации у беременных (70%) и снижением связывания с белками, элиминация ЛС возрастает [31, 32].

Поступление ЛС и его метаболитов из организма беременной к плоду может происходить либо трансплацентарно, либо параплацентарно (через плодные оболочки). Со второй половины беременности распределение ЛС осуществляется в системе «мать — плацента — плод — амниотическая жидкость» в основном трансплацентарным путем. Установлено, что большое значение для трансплацентарного перехода ЛС имеют: молекулярная масса ЛС; интенсивность маточно-плацентарного кровообращения; морфофункциональная зрелость плаценты; способность ЛС к ионизации и растворению в липидах; степень связывания с белками плазмы.

Известно 5 механизмов трансплацентарного обмена: пассивный перенос, активный транспорт, облегченная диффузия, фагоцитоз и пиноцитоз. Последние два механизма имеют относительное значение в транспорте ЛС в плаценте, а для большинства характерен активный транспорт. Активный транспорт ЛС через плацентарную мембрану характерен для ЛС, имеющих структурное сходство с эндогенными

веществами, и зависит не только от размера молекулы, но также от наличия транспортера. Активные транспортеры ЛС расположены либо на материнской части апикальной мембраны, либо на плодной части базальной мембраны, где они осуществляют транспорт ЛС в синцитиотрофобласт или из него [3, 31]. Известно, что используемые АРВП имеют разную степень транспортировки их через плаценту, так, наименьшей способностью обладает группа ингибиторов протеаз [12].

С практических позиций заслуживает большого внимания информация о состоянии плаценты. Как известно, плацента является ключевым регулятором созревания плода. Основные функции плаценты заключаются в обеспечении питания, дыхания и метаболизма плода. Экскреторная и эндокринная функции плаценты направлены на поддержание оптимального гомеостаза в системе «мать—плод» [1, 5]. При ВИЧ-инфекции плацентарная функция может быть нарушена [12, 17].

АРВТ при беременности имеет ряд специфических особенностей. ВИЧ-инфекцию у женщин все чаще впервые выявляют во время беременности. В таких случаях, а также, когда беременная уже знает о наличии у нее ВИЧ-инфекции, при принятии решения о проведении АРВТ следует учитывать состояние матери и плода. С одной стороны, необходимо предотвратить прогрессирование ВИЧ-инфекции у беременной и перинатальную передачу ВИЧ, а с другой — избежать неблагоприятного влияния АРВТ на здоровье плода и новорожденного. При этом должно существовать тесное сотрудничество между инфекционистом, наблюдавшим женщину до беременности (если таковой был), акушером и самой беременной. В соответствии с рекомендациями по лечению ВИЧ-инфицированных беременных не следует проводить такую терапию, при которой опасность осложнений у матери, плода или новорожденного перевешивает ожидаемый положительный эффект для женщины [10, 20, 30].

В докладе экспертной комиссии Национального института здоровья США по принципам лечения ВИЧ-инфекции в разделе о проведении АРВТ при беременности (принцип 8) подчеркивается, что при выборе АРВП врачу нужно помнить о коррекции дозировок из-за физиологических изменений, связанных с беременностью, о возможном влиянии препарата на плод и новорожденного (например, его способности проникать через плацентарный барьер, тератогенных, мутагенных и канцерогенных свойствах, выявленных в доклинической стадии испытаний). Поскольку наиболее уязвим в смысле тератогенного действия лекарственных препаратов I триместр беременности (с 1-й по 14-ю, а особенно с 1-й по 8-ю недели), по возможности, как указано в данном документе, АРВТ стоит начинать после 14-й недели. Однако многие специалисты с этим не согласны и рекомендуют руководствоваться едиными показаниями к началу АРВТ во всех случаях ВИЧ-инфекции, в том числе и на любом сроке беременности [30, 33].

В настоящее время существуют следующие группы АРВП: 1-я — нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ); 2-я — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ); 3-я — ингибиторы протеаз (ИП); 4-я — ингибиторы слияния; 5-я — ингибиторы интегразы (ИИ); 6-я — ингибиторы ко-рецепторов (антагонисты CCR5) [34, 35]. В табл. 1 представлена информация по категории действия на плод по FDA вышеуказанных групп антиретровирусных ЛС.

Как видно из представленных данных, ни один из АРВП не удовлетворяет требованиям FDA категории А по безопасности действия на плод. Тем не менее, АРВТ является стандартным лечением беременных женщин с ВИЧ, хотя информация о нежелательных эффектах и вреде АРВТ для плода и новорожденного окончательно не выяснена и,

Таблица 1

### Категории действия антиретровирусных ЛС на плод (Рекомендации EACS 9.0 [27] с дополнениями автора)

Антиретровирусные ЛС	Категория действия на плод
<b>НИОТ</b>	
Didanosine/ddI (Videx)	B
Emtricitabine (Emtriva)	B
Tenofovir (Viread)	B
Tenofovir+ Emtricitabine (Truvada)	B
Abacavir (Ziagen)	C
Lamivudine (EpiVir)	C
Stavudine/d4T (Zerit)	C
Zalcitabine (HIVID)	C
Zidovudine (Retrovir)	C
Zidovudine+ Lamivudine (Combivir)	C
Abacavir+ Lamivudine (Kivexa)	C
Zidovudine+ Lamivudine+ Abacavir (Trizivir)	C
<b>ННИОТ</b>	
Nevirapine (Viramune)	B
Delavirdine (Rescriptor)	C
Efavirenz (SUSTIVA)	D
<b>ИП</b>	
Atazanavir (REYATAZ)	B
Nelfinavir (VIRACEPT)	B
Ritonavir (Norvir)	B
Saquinavir (INVIRASE)	B
Tipranavir (Artivus)	C
Amprenavir (Agenerase)	C
Fosamprenavir (Telzir)	C
Indinavir (CRIXIVAN)	C
Lopinavir + Ritonavir (Kaletra)	C
Darunavir (Презиста)	C
<b>Ингибиторы слияния</b>	
Enfuvirtide (Fuzeon)	B
<b>ИИ</b>	
Долутегравир	B
Ралтегравир	C
<b>Антагонисты CCR5</b>	
Маравирок (Целзентри)	B



порой, является противоречивой [9, 36]. В табл. 2 представлены обобщенные данные литературы о токсических эффектах ряда АРВП, применяемых в схемах лечения ВИЧ-инфицированных беременных женщин.

Суммируя различные токсические проявления АРВП, следует особо выделить:

а) митохондриальную дисфункцию (лактат-ацидоз, гепатотоксичность, периферическая нейропатия, панкреатит);

Таблица 2

### Токсические эффекты антиретровирусных ЛС, применяемых у ВИЧ-инфицированных беременных женщин [37] (с дополнениями автора)

Антиретровирусное ЛС	Токсический эффект
<b>НИОТ</b>	
Zidovudine (Retrovir)	Тошнота, рвота, анорексия, боль в животе, головная боль, сыпь, лихорадка, миалгия, миопатия, парестезии, нейропатия, судороги, бессонница, слабость, астения, анемия, нейтропения, лейкопения, панцитопения (с гипоплазией костного мозга и редко тромбоцитопенией), пигментация ногтей, кожи, слизистой оболочки полости рта, нарушение функции печени
Didanosine/ddl (Videx)	Тошнота, диарея, сухость во рту, аллергические реакции, депигментация сетчатки (чаще у детей), панкреатит, периферическая нейропатия, бессимптомная гиперурикемия, сахарный диабет, острая почечная недостаточность
Lamivudine (EpiVir)	Тошнота, рвота, диарея, боль в животе, кашель, головная боль, бессонница, слабость, лихорадка, сыпь, алопеция, мышечно-суставные боли. Возможны аллергические реакции, периферическая нейропатия, панкреатит, нейтропения и анемия (в комбинации с зидовудином), тромбоцитопения, повышение активности АЛТ, АСТ и амилазы, лактат-ацидоз, тяжелая гепатомегалия со стеатозом
Stavudine/d4T (Zerit)	Тошнота, рвота, диарея, запор, анорексия, панкреатит, повышение активности печеночных ферментов и амилазы, головная боль, боль в груди, бессонница, астения, мышечно-суставные боли, гриппоподобный синдром, дозозависимая периферическая нейропатия, лимфаденопатия, неоплазия, нейтропения, тромбоцитопения, аллергические реакции
Abacavir (Ziagen)	Тошнота, головная боль, слабость, боль в животе, диарея, потеря аппетита, сыпь. Возможны лактат-ацидоз и тяжелая гепатомегалия со стеатозом, панкреатит. Примерно у 5% пациентов развиваются тяжелые аллергические реакции
<b>НИИОТ</b>	
Efavirenz (SUSTIVA)	Аллергические реакции (кожная сыпь, синдром Стивенса—Джонсона), тошнота, диарея, головокружение, головная боль, бессонница, повышенная утомляемость, сонливость, снижение концентрации внимания, поражение центральной нервной системы, повышение активности АЛТ, АСТ
Nevirapine (Viramune)	Аллергические реакции (кожная сыпь, синдром Стивенса—Джонсона, синдром Лайелла), гепатит, тошнота, головная боль, сонливость, усталость, лихорадка. Описаны тяжелые поражения печени (с летальным исходом), рабдомиолиз
<b>ИП</b>	
Saquinavir (INVIRASE)	Тошнота, рвота, диарея (тем более с мягкой гелевой рецептурой), изъязвления слизистой оболочки ротовой полости, головная боль, периферическая нейропатия, парестезии, головокружение, мышечно-суставные боли, астения, лихорадка, зуд, сыпь и другие поражения кожи. Редко: тромбоцитопения и гемолитическая анемия, синдром Стивенса—Джонсона, судороги, повышение активности АЛТ, АСТ, креатинкиназы, панкреатит, нефролитиаз
Ritonavir (Norvir)	Периоральные парестезии, тошнота, диарея, покраснение кожи
Indinavir (CRIVAN)	Тошнота, рвота, диарея, сухость во рту, нарушение вкуса, головная боль, головокружение, бессонница, миалгия, астения, парестезии, алопеция, нефролитиаз, дизурия, гематурия, протеинурия, кристаллурия, повышение активности печеночных ферментов, гипер-билирубинемия, гепатит, гемолитическая анемия, нейтропения, повышение уровня глюкозы и триглицеридов в плазме крови
Nelfinavir (VIRACEPT)	Наиболее часто диарея, а также: тошнота, боль в животе, метеоризм, кожная сыпь, астения, нейтропения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, кровотечение, спонтанная подкожная гематома, возможно повышение активности креатинкиназы, развитие гепатита и перераспределение жировых отложений
Amprenavir (Agenerase)	Диспептические явления, головная боль, утомляемость, повышение активности АЛТ, АСТ и уровня триглицеридов в плазме крови, аллергические реакции
Atazanavir (REYATAZ)	Тошнота, желтуха, головная боль, боль в животе, рвота, диарея, бессонница, периферические неврологические симптомы, липодистрофия, сыпь, повышение уровней билирубина, активности амилазы, креатинкиназы, АЛТ, АСТ, нейтропения
Все представители данной группы	Взаимодействие ЛС в системе цитохрома P450 (особенно ритонавир), спонтанное кровотечение при гемофилии

б) метаболические нарушения (липодистрофия, гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперлипидемия, остеопения, остеопороз, остеонекроз);

в) гематологические нарушения (миелосупрессия);

г) аллергические реакции (крапивница, синдром Стивенса—Джонсона);

д) гастроинтестинальные нарушения (тошнота, рвота, боли в животе, диарея).

В табл. 3 представлены основные проявления митохондриальной токсичности, вызываемые применением НИОТ и ННИОТ. Митохондриальная токсичность — это повреждение клеток, в результате которого уменьшается внутриклеточное количество митохондрий. В итоге сокращается количество вырабатываемой энергии, необходимое для жизнедеятельности клеток, что приводит к гибели клеток и соответствующих органов. В норме митохондрии функционируют с помощью фермента гамма-полимеразы, которая очень похожа на фермент обратной транскриптазы ВИЧ. К сожалению, АРВП, используемые для подавления активности фермента обратной транскриптазы ВИЧ, могут также по принципу конкурентного антагонизма подавлять активность гамма-полимеразы и приводить к митохондриальной токсичности [34, 38].

В обстоятельном систематическом обзоре по сравнительной безопасности и эффективности перинатальной АРВТ для ВИЧ-инфицированных женщин и их детей А. А. Veroniki и соавт. [39] не указывают на факт выявления значимого увеличения врожденных пороков развития у новорожденных. Однако были обнаружены некоторые нежелательные эффекты при применении АРВТ. Так, прием зидовудина совместно с ламивудином и индинавиром связан с повышенным риском преждевременных родов; прием зидовудина, вводимого с неврирапином, — с повышенным риском мертворождений; прием ламивудина, вводимого со ставудином и эфавирензом, — с повышенным риском низкой массы тела у детей при рождении.

Многие исследователи указывают на то, что ламивудин и зидовудин считаются препаратами первой линии для лечения ВИЧ-инфекции во время беременности. Данные ЛС хорошо проникают через плаценту к плоду, быстро поступают в грудное молоко (индекс молоко/плазма составляет 2,56 для ламивудина и 0,4 — для зидовудина). Следует отметить, что бе-

ременность не изменяет в значительной степени фармакокинетические параметры указанных АРВП.

В плане гестационной безопасности следует учитывать ряд важных нежелательных эффектов АРВП. В частности, на фоне приема зидовудина может усиливаться митохондриальная токсичность, которая характерна и для самой ВИЧ-инфекции. Возникновение гипербилирубинемии у новорожденных детей также является потенциально грозным осложнением АРВТ. Показано, что ее использование увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний посредством множества механизмов, включая ВИЧ-опосредованную иммунную дисфункцию, стимуляцию процессов воспаления и тромбообразования, повреждение сосудов и изменение липидного профиля [40]. Проведение высокоактивной АРВТ (ВААРВТ) увеличивает риск возникновения преэклампсии, послеродовых кровотечений, нередко являющихся причиной материнской смертности [41—43].

Исследования, представленные на конференции IAS 2017, обосновывают тот факт, что ИИ (ралтегравир и долутегравир) эффективны и безопасны при беременности, а в обновленных Рекомендациях EACS 9.0 2017 г. [27] они занимают лидирующие позиции для использования у беременных в составе терапии первой линии для быстрого снижения вирусной нагрузки (ВН ВИЧ) и достижения неопределяемой ВН ВИЧ к моменту родов. С позиций клинической фармакологии и гестационной безопасности для плода следует, тем не менее, указать, что ралтегравир (RAL) по FDA относится к С-категории действия на плод и только долутегравир (DTG) — к категории В, что указывает на более предпочтительное использование его на практике.

Введение в клиническую практику ВА АРВТ позволило модифицировать естественное течение ВИЧ-инфекции у беременных женщин. Им рекомендуется использовать комбинацию схем, состоящую по крайней мере из трех АРВП [35]. Согласно применяемым схемам лечения на практике чаще всего используются препараты с различными механизмами противовирусной активности. Эти схемы включают два НИОТ ВИЧ в сочетании с одним ННИОТ или ИП вируса. Сочетание нескольких АРВП позволяет уменьшить возможность формирования генетической изменчивости и лекарственной устойчивости ВИЧ к проводимой терапии [29, 44, 45]. В настоящее время основные

Таблица 3

### Известные и возможные проявления митохондриальной токсичности при применении НИОТ и ННИОТ [37]

Поражаемый орган/система	Клинические проявления	ЛС
Мышцы	Усталость, миалгия, проксимальная слабость	Zidovudine (ZDV)
Сердце	Дилатационная кардиомиопатия	Zidovudine (ZDV)
Нервы	Дистальная боль, онемение, парестезия, сниженные рефлексy / сниженная сила	Zalcitabine (ddC) = Stavudine (d4T) > Didanosine (ddl) > Lamivudine (3TC)
Печень	Гепатомегалия, тошнота, асцит, отек, одышка, энцефалопатия	Все, кроме Lamivudine (3TC) и Abacavir (ABC)
Поджелудочная железа	Боль в животе	Didanosine (ddl) > Lamivudine (3TC) / Zalcitabine (ddC)
Жировая ткань	Периферическая липоатрофия	Stavudine (d4T) > другие

требования, предъявляемые к АРВП, это: приемлемая стоимость, хорошая переносимость и удобство приема, хорошая долгосрочная переносимость и высокий барьер к резистентности [46—48]. В плане гестационной безопасности следует учитывать возможные нежелательные эффекты АРВП как при воздействии на организм беременной, так и на развивающийся плод, а также взаимодействие с другими ЛС, назначенными беременным по сопутствующим показаниям (подробно представлено в Рекомендациях EACS 9.0, 2017) [27].

Ведущие специалисты по данному вопросу подчеркивают, что проблема перинатальной ВИЧ-инфек-

ции имеет свои особенности. До настоящего времени полностью не раскрыты закономерности вирусной персистенции в тканях эмбриона и плода, не изучены особенности специфической и неспецифической резистентности, а также тератогенез, последствия вирусной инфекции. Крайне необходимы дальнейшие исследования по оценке генетического фона и других факторов, которые провоцируют, инициируют и поддерживают вирусную инфекцию у матери, эмбриона и новорожденного [49, 50].

С целью широкого информирования практических врачей считаем целесообразным в табл. 4 представить

Таблица 4

## Лечение ВИЧ-инфицированных беременных женщин

Цель лечения беременных женщин: полная супрессия ВН ВИЧ не позднее, чем к началу последнего триместра беременности и особенно к моменту родов. В некоторых случаях риск передачи составляет от 0 до <0,5%.	
Тестирование на резистентность: так же, как для небеременных, то есть перед началом АРВТ и в случае вирусологической неудачи.	
Критерии начала АРВТ у беременных женщин	Объем и характер проводимой АРВТ
Женщины, которые во время АРТ собираются забеременеть	Продолжать АРТ, если схема лечения не имеет противопоказаний для применения во время беременности: ddI (диданозин) + d4Т (ставудин), тройные комбинации НИОТ
Женщины, забеременевшие во время приема АРТ	Продолжать АРТ, если схема лечения не имеет противопоказаний для применения во время беременности: ddI (диданозин) + d4Т (ставудин), тройные комбинации НИОТ
Женщины забеременевшие, которые все еще не принимают АРТ	Настоятельно рекомендуется начинать АРТ как можно раньше и не позднее начала 2-го триместра беременности
Женщины, которые начинают наблюдаться в конце второго или в третьем триместре	Начать АРТ незамедлительно, и в случае высокой ВН рассмотреть возможность добавления ингибиторов интегразы (ИИ) в качестве препарата предпочтительного выбора для быстрого снижения ВН и достижения неопределяемой ВН ВИЧ к моменту родов
Женщины, у которых можно определить ВН ВИЧ в третьем триместре беременности	Провести тест на резистентность и рассмотреть вопрос о смене схемы или о добавлении ИИ (если его нет в схеме) для быстрого снижения ВН
Схемы АРТ во время беременности	Такие же, как для небеременных
	Если в схему входит RAL (ралтегравир), EVG/c (элвитегравир), DTG (допутегравир), RPV (рилпивириин) или DRV/r (дарунавир), можно продолжать
	Из ИП/р (ингибитор протеазы, фармакологически бустированный ритонавиром) предпочтительным препаратом является ATV/r (атазанавир)
	EFV (эфавиренз) является подходящей альтернативой для беременных женщин, которым необходимо начать лечение. Возможно продолжение использования EFV (эфавиренза), если применение было начато до беременности
	NVP (невирапин) не назначается, если он не входил в схему ранее, но если лечение этим препаратом было начато перед беременностью, то его можно продолжать
Препараты, противопоказанные во время беременности	Ограниченное количество данных по использованию TAF (тенофовир) и COBI (кобицистат) у беременных: не назначать в схемах начала терапии
	ddI (диданозин) + d4Т (ставудин), тройные комбинации НИОТ
Внутривенное введение зидовудина в родах	Только если ВН ВИЧ >50 копий/мл на 34—36-й неделе гестации
Однократная доза NVP (невирапина) в родах	Не рекомендуется
Кесарево сечение	Только если ВН ВИЧ >50 копий/мл на 34—36-й неделе гестации
Грудное вскармливание	Грудное вскармливание не рекомендовано. В случае, если женщина настаивает на грудном вскармливании, рекомендовано усиленное наблюдение за клиническими и вирусологическими показателями как матери, так и младенца

вариант рекомендаций по лечению ВИЧ-инфицированных беременных женщин в соответствии с обновленным в 2017 г. документом EACS (European AIDS Clinical Society), версия 9.0 [27].

С учетом результатов исследований о влиянии ВААРТ на акушерские условия необходимой стратегией фармакотерапии ВИЧ-инфицированных беременных женщин является усиление эпиднадзора за побочными явлениями, связанными с ее использованием у данных женщин, мониторинг уровня РНК ВИЧ и числа лимфоцитов CD4+ у них, а также выявление патологических отклонений у плодов и новорожденных, максимальное соблюдение принципов гестационной безопасности [51—55].

#### Контактная информация:

Василевский Игорь Вениаминович — д. м. н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 208-27-71.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Островская А. В., Шер С. А. Проблемы лекарственной безопасности плода. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 1: 25—8. [Ostrovskaya A. V., Sher S. A. Problems of fetal drug safety. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2010; 1: 25—8. (in Russian)]
2. Василевский И. В. Клиническая фармакология и педиатрическая практика. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2014; 6: 5—23. [Vasilevski I.V. *Clinical pharmacology and pediatric practice. Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorovie*. 2014; 6: 5—23. (in Russian)]
3. Астахова А. В., Лепяхин В. К. Беременность и лекарства. *Безопасность лекарств и фармаконадзор*. 2009; 2: 3—22. [Astakhova A.V., Lepakhin V. K. *Pregnancy and medication. Bezopasnost lekarstv i farmakonadzor*. 2009; 2: 3—22. (in Russian)]
4. Решетько О. В., Луцевич К. А., Санина И. И. Фармакологическая безопасность при беременности: систематический обзор применения потенциально тератогенных лекарственных средств. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 2: 127—41. [Reshetko O. V., Lutsevich K. A., Sanina I. I. *Pharmacological safety in pregnancy: a systematic review of the use of potentially teratogenic drugs. Pediatricheskaya farmakologiya*. 2017; 2: 127—41. (in Russian)]
5. Островская А. В., Шер С. А. Особенности фармакокинетики лекарственных препаратов при беременности. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 5: 44—7. [Ostrovskaya A.V., Sher S.A. *Features of pharmacokinetics of drugs during pregnancy. Pediatricheskaya farmakologiya*. 2010; 5: 44—7. (in Russian)]
6. Цогоева Л. М. Клиническая фармакотерапия беременных (избранные вопросы). *Новости медицины и фармации. Справочник специалиста*. 2009; 1—2: 267—8. [Tsogoyeva L.M. *Clinical pharmacotherapy of pregnant women (selected aspects). Novosti meditsiny i farmatsii. Spravochnik spetsialista*. 2009; 1—2: 267—8. (in Russian)]
7. Василевский И. В. Применение антиаллергических лекарственных средств во время беременности: фокус на гестационную безопасность. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=80471>. Дата доступа: 20.10.2018. [Vasilevski I. V. *Use of antiallergic drugs during pregnancy: focus on gestational safety. [Electronic resource]. Access mode: http://www.medlinks.ru/article.php?sid=80471. Access date: 10/20/2018. (in Russian)]*
8. Сокова Е. А., Мазеркина И. А., Демидова О. А., Александрова Т. В. Особенности клинической фармакологии лекарственных средств, применяемых для фармакотерапии ВИЧ-инфекции во время беременности. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017; 7(3): 150—4. [Sokova E. A., Mazerkina I. A., Demidova O. A., Aleksandrova T. V. *Features of clinical pharmacology of drugs used for the pharmacotherapy of HIV infection during pregnancy. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2017; 7(3): 150—4. (in Russian)]
9. Taylor G. P., Low-Beer N. *Antiretroviral therapy in pregnancy: a focus on safety. Drug Saf.* 2001; 24: 683—702.
10. Minkoff H., Augenbraun M. *Antiretroviral therapy for pregnant women. Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 176: 478—89.
11. ВИЧ при беременности — обзор. ЮНЭЙДС/ВОЗ. 1999; 68 с. [HIV in pregnancy — a review. UNAIDS/WHO. 1999; 68 s. (in Russian)]
12. Gulati A., Gerk P. M. Role of placental ATP-binding cassette (ABC) transporters in antiretroviral therapy during pregnancy. *J. Pharmaceut. Sci.* 2009; 98(7): 2317—35.
13. Алехина А. Г., Блесманович А. Е., Петров Ю. А. Беременность, роды, состояние плода и новорожденного у матерей с ВИЧ-инфекцией. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; 3: Раздел: Медицинские науки. [Alekhina A. G., Blesmanovich A. E., Petrov Yu. A. *Pregnancy, childbirth, the condition of the fetus and newborn in mothers with HIV infection. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 3: Razdel: Meditsinskie nauki. (in Russian)]
14. Williams P. L., Crain M. J., Yildirim C., Hazra R. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatr.* 2015;169: 48—55.
15. Иоаниди Е. А., Морозова Н. А. Особенности клинического течения ВИЧ-инфекции у беременных. *Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН*. 2006; 1: 6—7. [Ioannidi E. A., Morozova N. A. *Features of the clinical course of HIV infection in pregnant women. Byulleten Volgogradskogo nauchnogo tsentra RAMN*. 2006; 1: 6—7. (in Russian)]
16. Трумова Ж. З. Клиническая характеристика детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2010; 2: 128—31. [Trumova Zh. Z. *Clinical characteristics of children born by HIV-infected women. Vestnik Kazakhskogo Natsionalnogo Meditsinskogo Universiteta*. 2010; 2: 128—31. (in Russian)]
17. Маринкин И. О., Поздняков И. М., Лузан О. Д. и др. Особенности течения беременности и родов у ВИЧ-серопозитивных женщин. *Медицина и образование Сибири*. 2015; 3: 71—8. [Marinkin I.O., Pozdnyakov I.M., Luzan O.D. i dr. *Features of the course of pregnancy and childbirth in HIV-seropositive women. Meditsina i obrazovanie Sibiri*. 2015; 3: 71—8. (in Russian)]

18. Яценко Д. С. Течение беременности, родов и состояние новорожденных у женщин, инфицированных ВИЧ-инфекцией. Бюллетень Международной интернет-конференции. 2015; 5(5): 448. [Yatsenko D. S. The course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns in women infected with HIV. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2015; 5(5): 448. (in Russian)]
19. Джонсон Д. Особенности беременности при ВИЧ-инфекции. Медицинская наука Армении. НАН РА. 2012; 1: 116—24. [Jonson D. Features of pregnancy with HIV infection. Meditsinskaya nauka Armenii. NAN RA. 2012; 1: 116—24. (in Russian)]
20. Рекомендации Министерства здравоохранения и социального обеспечения США (DHHS) по использованию антиретровирусных средств во время беременности (по редакции от 26 октября 2016 года). [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://arvt.ru/treatment/pregnancy/DHHS-pregnancy-2012.html> [Recommendations of the US Department of Health and Human Services (DHHS) on the use of antiretroviral drugs during pregnancy (edited October 26, 2016). [Electronic resource] Access mode: <https://arvt.ru/treatment/pregnancy/DHHS-pregnancy-2012.html> (in Russian)]
21. Sebitloane H. M., Moodley D. The impact of highly active antiretroviral therapy on obstetric conditions: A review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 210: 126—31.
22. El Beitune P., Duarte G. Antiretroviral agents during pregnancy: consequences on hematologic parameters in HIV-exposed, uninfected newborn infant. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006; 128: 59—63.
23. Mamatha M. L., Merchant R. H. Principles of Perinatal and Pediatric HIV. *AIDS.* 2011; Medical. 626 p.
24. Prieto L. M., Gonzalez-Tome M. I., Mucoz E., Fernandez-Ibieta M. Birth defects in a cohort of infants born to HIV-infected women in Spain, 2000—2009. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 700.
25. Богадельников И. В. ВИЧ-экспонированные незащищенные дети. *Международный неврологический журнал.* 2014; 7: 107—12. [Bogadelnikov I.V. HIV-exposed uninfected children. *Mezhdunarodny neurologichesky zhurnal.* 2014; 7: 107—12. (in Russian)]
26. Черкасова С. В. Состояние плода и новорожденных детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. *Практическая медицина.* 2005; 5: 24—5. [Cherkasova S. V. The state of the fetus and newborns born to HIV-infected mothers. *Prakticheskaya meditsina.* 2005; 5: 24—5. (in Russian)]
27. EACS (European AIDS Clinical Society). Октябрь 2017. Рекомендации. Версия 9.0. Русский язык. 103 с. [EACS (European AIDS Clinical Society). Oktyabr 2017. Rekomendatsii. Versiya 9.0. Russky yazyk. 103 s. (in Russian)]
28. ВОЗ: Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Обновленный перевод. 2014. Женева. 314 с. [WHO: Comprehensive guidance on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Updated translation. 2014. Geneva. 314 s. (in Russian)]
29. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. Москва: Человек. 2014. 288 с. [Bobkova M.R. HIV drug resistance. Moskva: Chelovek. 2014. 288 s. (in Russian)]
30. Report of the NIH Panel to define principles of therapy of HIV infection. *Ann. Intern. Med.* 1998;128: 1057—78.
31. Кукес В. Г. Особенности клинической фармакологии у беременных, кормящих матерей, новорожденных и пожилых. В кн.: *Клиническая фармакология.* Москва. 2008: 190—209. [Kukes V. G. Features of clinical pharmacology in pregnant women, nursing mothers, newborns and the elderly. In: *Clinical Pharmacology.* Moskva. 2008: 190—209. (in Russian)]
32. *Клиническая фармакология: учебное пособие.* Под ред. проф. Кевры М. К. Минск: Вышэйшая школа, 2015. 574 с. [Clinical Pharmacology: a training manual. Ed. prof. Kevra M. K. Minsk: Vyshsheyshaya shkola, 2015. 574 s. (in Russian)]
33. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Downloaded from <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 4/29/2019.
34. Кравченко А. В., Рафальский В. В. Антиретровирусные препараты. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2003; 5(4): 360—79. [Kravchenko A. V., Rafalskiy V. V. Antiretroviral drugs. *Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2003; 5(4): 360—79. (in Russian)]
35. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство. Покровский В. В. (редактор). Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2013. 608 с. [HIV infection and AIDS: national guide. Ed. Pokrovsky V. V. Moskva: GEOTAR-Media. 2013. 608 s. (in Russian)]
36. Delicio A. M., Lajos G.J., Amaral E., et al. Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: a cohort study. *Reprod. Health.* 2018; 15: 76.
37. Carr A., Cooper D.A. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet.* 2000; 356: 1423—30.
38. Moren C., Noguera-Julian A., Garrabou G., et al. Mitochondrial disturbances in HIV pregnancies. *AIDS.* 2015; 29: 5—12.
39. Veroniki A. A., Antony J., Straus S. E., et al. Comparative safety and effectiveness of perinatal antiretroviral therapies for HIV-infected women and their children: Systematic review and network meta-analysis including different study designs. *PLoS One.* 2018; 13: e0198447.
40. Журавлева М. В., Прокофьев А. Б., Подымова А. С. и др. Контроль за нежелательными реакциями при проведении антиретровирусной терапии ВИЧ/СПИД при применении взаимозаменяемых лекарственных препаратов. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2017; 5: 126—32. [Zhuravleva M. V., Prokofiev A. B., Podymova A. S. i dr. Control of undesirable reactions during antiretroviral therapy for HIV / AIDS with the use of interchangeable drugs. *Bezopasnost i risk farmakoterapii.* 2017; 5: 126—32. (in Russian)]
41. British HIV Association. BHIVA guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum. 2018.
42. Phoswa W. N., Naicker T., Ramsuran V., Moodley J. Pre-eclampsia: the role of highly active antiretroviral therapy and immune markers. *Inflamm. Res.* 2019; 68: 47—57.
43. Chetty T., Thorne C., Coutsooudis A. Preterm delivery and small-for-gestation outcomes in HIV-infected pregnant women on antiretroviral therapy in rural South Africa: Results from a cohort study, 2010—2015. *PLoS One.* 2018; 13: e0192805.
44. Воронин Е. Е., Афонина Л. Ю., Латышева И. Б. и др. ВИЧ-инфекция у детей. *Клинические рекомендации.*

- Москва, 2017. 34 с. [Voronin E. E., Afonina L. Yu., Latysheva I. B. *i dr. HIV infection in children. Clinical Recommendations. M. 2017. 34 s. (in Russian)*]
45. Бартлетт Д., Галлант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Москва: Р. Валент. 2012. 528 с. [Bartlett D., Gallant D., Fam P. *Clinical Aspects of HIV Infection. Moskva: R.Valent. 2012. 528 p. (in Russian)*]
46. Еременко Н. Н., Губенко А. И., Зебрев А. И., Лыскова И. В. Современные подходы в лечении ВИЧ-инфицированных больных. Вестник НЦЭСМП. Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал. 2014; 2: 40—5. [Eremenko N. N., Gubenko A. I., Zebrev A. I., Lysikova I. V. *Modern approaches to treatment of HIV-infected patients. Vedomosti NTsESMP. Ezhekvaralniy retsenziruemy nauchno-prakticheskiy zhurnal. 2014; 2: 40—5. (in Russian)*]
47. Кевра М. К., Сиденко В. М. ВИЧ-инфекция и антиретровирусные средства. Часть 1. Здравоохранение. 2018; 7: 32—42. [Kevra M. K., Sidenko V. M. *HIV infection and antiretrovirals. Part 1. Zdravookhranenie. 2018; 7: 32—42. (in Russian)*]
48. Кевра М. К., Сиденко В. М. ВИЧ-инфекция и антиретровирусные средства. Часть 2. Здравоохранение. 2018; 8: 18—29. [Kevra M. K., Sidenko V. M. *HIV infection and antiretrovirals. Part 2. Zdravookhranenie. 2018; 8: 18—29. (in Russian)*]
49. Сухих Г. Т., Баранов И. И. Репродуктивное здоровье и ВИЧ-инфекция. 2009. 208 с. [Sukhikh G. T., Baranov I. I. *Reproductive Health and HIV Infection. 2009. 208 s. (in Russian)*]
50. Макаров И. О., Шеманаева Т. В. Современный взгляд на ведение беременности на фоне ВИЧ-инфекции. Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2012; 6(2): 31—4. [Makarov I. O., Shemanaeva T. V. *Modern view on the management of pregnancy on the background of HIV infection. Akusherstvo. Ginekologiya. Reproduktsiya. 2012; 6(2): 31-4. (in Russian)*]
51. Williams P. L., Huo Y., Rutstein R., Hazra R. Trends in neonatal prophylaxis and predictors of combination antiretroviral prophylaxis in US Infants from 1990 to 2015. *AIDS Patient Care STDS. 2018; 32: 48—57.*
52. Management of HIV Infection during Pregnancy in the United States. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4967680/Rimawi B.N.> 2016.
53. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией». Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 01.06.2017. № 41. [Clinical protocol “Diagnosis and treatment of patients with HIV infection”. Resolution of the Ministry of Public Health of the Republic of Belarus 01.06.2017. No. 41 (in Russian)]
54. Василевский И. В. Гестационная безопасность при фармакотерапии ВИЧ-инфекции у беременных женщин: позиция клинического фармаколога / Международная науч. прак. конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции», Санкт-Петербург. Материалы. 2019. 325 с. [Vasilevski I. V. *Gestational safety of the pharmacotherapy of HIV infection in pregnant women: the position of the clinical pharmacologist. Mezhdunarodnaya nauch. prakt. konferentsiya «Aktualnye voprosy VICH-infektsii», Sankt-Peterburg. Materialy. 2019. 325 s. (in Russian)*]
55. Bailey H., Zash R., Rasi V., Thorne C. HIV treatment in pregnancy. *Lancet HIV. 2018; 5(8): e457—e467.*

Поступила 05.06.2019.

Принята к печати 28.06.2019.

<sup>1</sup>С. А. КРАСНЫЙ, <sup>2</sup>И. С. АБЕЛЬСКАЯ, <sup>2</sup>А. А. ПЕТКЕВИЧ, <sup>3</sup>И. В. РЕБЕКО, <sup>1</sup>Ф. В. ЕРЗИНКЯН, <sup>1</sup>О. Г. СУКОНКО

## СКРИНИНГ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОЛОНОСКОПИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

<sup>1</sup>РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>РКМЦ Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь,

<sup>3</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

**Цель работы.** Повысить эффективность выявления ранних форм колоректального рака (КРР) и предопухолевых заболеваний (полипов) путем разработки алгоритма и внедрения скрининга и профилактики КРР.

**Материал и методы.** Объектом исследования являлись мужчины и женщины от 45 до 70 лет без серьезной сопутствующей патологии. Основную целевую группу, так называемую основную группу испытуемых, составили пациенты в возрасте 50—70 лет, кроме того, в исследование включена дополнительная группа лиц в возрасте 45—49 лет.

Тотальная видеокOLONOSКОПИЯ (ВКС) проводилась в эндоскопическом кабинете при наличии необходимого анестезиологического оборудования. Осматривалась вся толстая кишка (до Баугиниевой заслонки). Полипы размером около и более 0,6 см удаляли и отправляли на плановое гистологическое исследование. В случае подозрения на малигнизацию отдельно брали биопсию края отсечения слизистой оболочки кишки. Подозрительные полипы меньшего размера удаляли. При подозрении на рак выполняли биопсию и оценивали возможность эндоскопического удаления. Если опухоль эндоскопически радикально не удалима или ее удаление имело высокий риск развития осложнений, для выработки дальнейшей тактики привлекали врача-хирурга и врача-онколога. В протоколе эндоскопического исследования указывали локализацию, длину по колоноскопу, размеры полипов до 0,6 см и более при их количестве около 2,0 и более.

**Результаты.** Скринингу подлежали 1933 участника в возрасте от 45 до 70 лет. В рамках программы скрининга на данном этапе проведено 602 ВКС. Охват скринингом за 5 лет составил 31,1%, а при выполнении ВКС 1 раз в 10 лет — 62,2%. У 332 (55,1%) человек из 602 пациентов выявлены полипы в количестве 630.

В возрастной группе 45—49 лет скринингу подлежало 540 участников, из них у 122 выполнена ВКС. Охват скринингом за 5 лет составил 22,5%, а при выполнении ВКС 1 раз в 10 лет составил — 45,1%.

В возрастной группе 50—70 лет скрининг провели у 1393 участников, из них у 480 пациентов выполнена ВКС. Охват скринингом за 5 лет составил 34,4%, а при выполнении ВКС 1 раз в 10 лет составил — 68,9%.

Вследствие выявления и удаления аденоматозных полипов размером более 0,6 см, опасных для малигнизации, доля предотвращенных случаев КРР в обеих группах составила 8,8%.

При проведении разработанного алгоритма скрининга и вторичной профилактики КРР у лиц в возрасте 50—70 лет установлены 3 (0,63%) случая КРР, 2 случая КРР в стадии 0 (TisN0M0) и 1 случай в IIa стадии (T3N0M0) (ранний рак).

Пятилетний опыт скрининговой колоноскопии показал отсутствие рецидивов после полипэктомий, что свидетельствует о высоком уровне проведения ВКС.

**Ключевые слова:** аденоматозный полип, медицинская профилактика рака, колоректальный рак, скрининг, видеокOLONOSКОПИЯ.

**Objective.** To increase the efficiency of detecting early forms of colorectal cancer (CRC) and precancerous diseases (polyps) by developing an algorithm and introducing screening and secondary prevention of CRC.

**Materials and methods.** The objects of the research were men and women aged 45 to 70 years without serious concomitant pathology. The main target group consisted of 50—70 years old patients and an additional group of people aged 45—49 was included in the research. The total colonoscopy was performed in the endoscopy room supplied with the necessary anesthetic equipment. The entire colon was examined. The polyps  $\geq 0.6$  cm large were removed and sent for routine histological examinations. In case of suspected malignancy, biopsy material from the mucous cut-off edge was taken separately. The smaller and suspicious polyps were removed, if cancer was suspected a biopsy was performed and the possibility of endoscopic removal was assessed. In case the tumor could not be radically removed endoscopically or its removal was associated with a high risk of complications a surgeon and an oncologist were involved in the further tactics development. The endoscopic protocols indicated the localization, the length of the colonoscopies, the sizes and the number of polyps up to 0.6 cm and  $\geq 0.6$  cm for the polyps the number being  $\geq 2$ .

**Results.** 1933 participants aged 45 to 70 years were subject to screening. As part of the screening program, 602 colonoscopies were conducted at this stage. Screening coverage for 5 years was 31.1% and when performing a colonoscopy once in 10 years it was 62.2%. In 332 (55.1%) people out of 602 patients, polyps were revealed. Totally, 630 polyps were detected. In the group of 45—49 years old persons, 540 participants had to be screened, 122 of whom underwent colonoscopies. Screening coverage for 5 years was 22.5% and when performing colonoscopies once in 10 years, it would be 45.1%. In the group of 50—70 years old persons, 1393 participants were to be screened, 480 of whom underwent

colonoscopies. The coverage by screening for 5 years was 34.4% and when performing colonoscopies once in 10 years it would be 68.9%. Due to the detection of adenomatous polyps that could become malignant (more than 0.6 cm large) and their removal the proportion of the prevented cases of colorectal cancer in both groups was 8.8%. When carrying out screening and secondary prevention of CRC according to the developed algorithm in the group of 50—70 years three (0.63%) cases of colorectal cancer, two cases of CRC in stage 0 (TisN0M0) and one case in stage IIa (T3N0M0) (early cancer) were identified.

**Conclusion.** Five years of experience of practicing screening colonoscopy showed no recurrence after polypectomy indicating at the colonoscopy high level.

**Key words:** adenomatous polyp, medical cancer prevention, colorectal cancer, screening, colonoscopy.

HEALTHCARE. 2019; 9: 55—61.

#### COLORECTAL CANCER SCREENING WITH COLONOSCOPY IN THE REPUBLIC OF BELARUS

S. A. Krasny, I. S. Abelskaya, A. A. Piatkevich, I. V. Rebeko, F. V. Erzinkian, O. G. Sukonko

Колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространенных смертельных онкологических заболеваний. В мире в структуре смертности от злокачественных новообразований КРР занимает второе место среди женщин и третье среди мужчин. Ежегодно в мире от КРР умирают более 600 000 человек [1]. Рак толстой кишки редко встречается в возрасте до 40 лет. Риск заболеть КРР повышается на 3,7 на 1000 населения на каждый год жизни до 80 лет. Риск заболеть КРР в течение всей жизни имеет 5% населения при среднем популяционном риске. Рак толстой кишки в 90% случаев регистрируется в возрасте старше 50 лет. По данным Белорусского канцер-регистра, в структуре онкопатологии количество КРР неуклонно растет и за последние 10 лет оно увеличилось в 1,3 раза. В структуре заболеваемости в Республике Беларусь КРР вышел на первое место и занимает третью позицию в структуре смертности от злокачественных опухолей. Кроме этого, несмотря на достигнутые успехи в лечении, смертность от КРР не снижается. За последние 5 лет на долю КРР в стадиях II—IV приходится 90% случаев, из них III—IV стадия выявляется у 40% пациентов. Прогноз для этих пациентов значительно хуже, а затраты на лечение значительно больше. Общая 5-летняя выживаемость пациентов при КРР I—II стадии составляет 90%, а при IV стадии — 11,4%. По сравнению с США, в Республике Беларусь общая 5-летняя выживаемость пациентов, страдающих раком ободочной кишки, меньше на 39%, при раке прямой кишки — на 45% [2].

В большинстве случаев КРР развивается из аденоматозных полипов, которые растут от маленьких до больших (более 1,0 см), затем через каскад диспластических изменений превращаются в рак [3]. Средняя продолжительность периода перерождения аденомы в рак составляет 10 лет. Аденомы выявляются у 25% мужчин и у 15% женщин и составляют 2/3 всех полипов. Частота возникновения полипов увеличивается с возрастом [4]. В исследовании National Polyp Study Work group у 1418 пациентов при ВКС были удалены один и более полипов. При наблюдении пациентов в течение 6 лет число случаев КРР было на 88—90% меньше, чем в исследованиях, где при ВКС полипы не удалялись, и на 76% меньше, чем в общей популяции [5]. Таким образом, одним из важнейших путей снижения смертности от КРР и заболеваемости КРР является выявление

ние полипов и их удаление, что является методом профилактики заболевания.

Идеального метода для скрининга не существует. Выбор метода или их сочетания зависит от многих факторов (доля снижения смертности от КРР, безопасность, готовность к использованию, комфорт, доступность, стоимость, стоимость в расчете на сохраненные годы жизни и др.).

Кроме того, одним из важнейших аспектов внедрения программ скрининга является показатель эффективности/стоимости. Большинство экспертов приводят данные о том, что при увеличении частоты проведения скрининговых тестов резко возрастают затраты, а эффективность повышается незначительно. Однако в отношении КРР на опыте других стран продемонстрирована рентабельность скрининга, который обеспечивает значительный социальный и экономический эффект [6—9].

Несмотря на широкомасштабное применение скрининговых программ за рубежом, в Республике Беларусь остаются нерешенными ряд серьезных проблем. Одна из них заключается в более низкой продолжительности жизни населения и большой разнице между продолжительностью жизни мужчин и женщин, эпидемиологических особенностях населения [10]. Известные программы скрининга основаны на четком соблюдении рекомендаций, что часто не применимо в нашей стране.

Концепция скрининга злокачественных новообразований была разработана Д. Папаниколау в 1920—1930-е годы XX в. Ограниченный доступ населения к информации о патологии, отсутствие профилактики, недостаточно раннее выявление, малоэффективное лечение на запущенных стадиях развития опухолей привели, в конечном счете, к высоким показателям смертности от злокачественных новообразований даже при современных методах терапии.

В структуре онкологических заболеваний КРР относится к четырем нозологиям, смертность от которых возможно снизить благодаря применению скрининга. Скрининг КРР направлен на выявление рака в ранних стадиях у лиц без симптомов этого заболевания, а медицинская профилактика — на обнаружение предопухолевых заболеваний (полипов) и их лечение.

Учитывая хорошо изученный патогенез sporadического КРР (аденома→метаплазия→рак) и возможность



его доклинической диагностики, рак толстой кишки является заболеванием, отвечающим критериям Wilson & Jungner для проведения скрининга. А выявление аденоматозных полипов и их удаление при ВКС — наиболее эффективный метод профилактики данного заболевания.

Универсального метода и единой программы скрининга КРР в настоящее время нет. Свои программы скрининга предлагают American college of gastroenterology (ACG), The United States Preventive Services Task Force (USPSTF), единый протокол American Cancer Society и United States Multi-society Task Force on Colorectal Cancer (ACS-MSTF) and National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Эти программы продемонстрировали значительный социальный и экономический эффект. Так, в течение последних 10—15 лет в США заболеваемость КРР и смертность от него снижаются. Во многом это достигнуто благодаря широкому внедрению программ скрининга КРР. Согласно результатам расчета микросимуляционной модели MISCAN-colon, объединяющей сведения о факторах риска КРР с 1987 г., доля скрининга в снижении смертности от этой патологии достигает 53% [8, 16].

В настоящее время проводится единственное многоцентровое проспективное исследование по скринингу КРР, которое объединяет семь крупнейших клиник в США и Северной Европе (The Northern-European Initiative on Colorectal Cancer (NordICC)). В исследование включены 65 000 испытуемых, одной половине из которых проводят скрининг только ВКС с интервалом в 10 лет, а другой скрининг не проводится. Результаты будут представлены только в 2035 г., по истечении 15 лет исследования [11, 17, 18].

В большинстве стран, где применяются скрининговые программы, 90% случаев КРР выявляются у лиц в возрасте старше 50 лет. Поэтому большинство программ скрининга начинаются с 50 лет для обоих полов и продолжаются до возраста 70—75 лет в зависимости от предполагаемой средней продолжительности жизни населения (чаще более 75—80 лет) [12—14].

Применение ВКС в скрининговых программах позволило впервые говорить о предотвращении развития КРР за счет выявления и удаления полипов, что было доказано S. J. Winawer и соавт. [5]. Таким образом, одним из важнейших путей снижения смертности от КРР и заболеваемости КРР является скрининг, направленный на выявление рака толстой кишки в ранних стадиях, а также медицинская профилактика, которая выражается в диагностике предопухолевых заболеваний (полипов).

В качестве метода скрининга и профилактики КРР в Республике Беларусь предложено выполнение тотальной ВКС как метода, показавшего наибольшую эффективность в скрининговых программах, в первую очередь за счет высокой чувствительности, а также возможности выявления и одновременного удаления полипов толстой кишки при проведении ВКС.

Частота развития осложнений при колоноскопии является дополнительным показателем качества ее

проведения и организации. Для исследования поставленной задачи был проведен поиск популяционных исследований в базах данных Pubmed, Embase, Cochrane library (2001—2015 гг.), в которых говорилось о развитии постколоноскопических осложнений в течение 30 сут после процедуры. К осложнениям относили развитие перфорации, кровотечений (после колоноскопии и полипэктомии) и смертность. Для финального анализа было отобрано 21 исследование. Распространенность перфорации, постколоноскопических кровотечений, смертность составили 0,5 на 1000 колоноскопий (95% ДИ (0,4—0,7)); 2,6 на 1000 (95% ДИ (1,7—3,7)); 2,9 на 100 000 колоноскопий (95% ДИ (1,1—5,5)) соответственно. Колоноскопии с полипэктомией были ассоциированы с частотой перфораций 0,8 на 1000 колоноскопий (95% CI (0,6—1,0)) и частотой кровотечений 9,8 на 1000 (95% CI (7,7—12,1)). Частота осложнений ниже в группе скрининговых исследований по сравнению с группой пациентов, у которых исследование носило диагностический характер. Обращало на себя внимание снижение частоты кровотечений с 6,4 до 1,0 на 1000 колоноскопий в период с 2001 по 2015 г., при этом частота перфораций и показатель смертности оставались без изменений [15].

С целью определения эффективности скрининга КРР в Республике Беларусь в 2014—2018 гг. проведен пилотный проект, в котором у всех испытуемых выполнено исследование кала на скрытую кровь с использованием Fecal Immunochemical Test (FIT) — иммунохимического экспресс-теста для качественного обнаружения скрытой крови в фекалиях. Затем, независимо от полученного результата, всем участникам пилотного проекта выполняли тотальную колоноскопию под анестезией с удалением всех выявленных полипов. В данной статье проанализированы результаты только колоноскопического скрининга КРР.

## Материал и методы

Объектом исследования являлись мужчины и женщины в возрасте от 45 до 70 лет без серьезной сопутствующей патологии. В основную целевую группу вошли лица в возрасте 50—70 лет, так называемая основная группа испытуемых. Кроме того, в исследование включили дополнительную группу пациентов в возрасте 45—49 лет.

Критерием включения в исследование были отрицательные ответы на нижеуказанные вопросы:

- Был ли у вас когда-нибудь КРР или аденоматозные полипы?
- Страдаете ли вы неспецифическими воспалительными заболеваниями толстой кишки (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит)?
- Были ли у ваших близких родственников (родителей, сибсов, детей) случаи КРР и аденоматозных полипов. Если да, то у скольких и в каком возрасте?

При хотя бы одном положительном ответе человека относили к группе повышенного риска, что требовало консультации онколога и гастроэнтеролога и исключения из программы пилотного скрининга, такие

пациенты наблюдались по индивидуальной программе.

Критерии включения в основную группу испытуемых:

- мужчины и женщины разного возраста (от 50 до 70 лет) на момент начала скрининга;
- отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний (под тяжелыми сопутствующими заболеваниями подразумеваются заболевания, которые с высокой вероятностью приведут к смерти в ближайшие 10 лет, например, распространенное злокачественное новообразование, инфаркт миокарда с застойной сердечной недостаточностью, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, алкоголизм, цереброваскулярные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких с дыхательной недостаточностью, цирроз печени и т. д.);
- отсутствие рентгенологических (ирригоскопия или колонография за последние 5 лет) и эндоскопических методов обследования толстой кишки (сигмоскопия за последние 5 лет, ВКС за последние 10 лет) и проведение анализов кала на скрытую кровь за последние 12 мес.

Критерии включения в дополнительную группу испытуемых:

- мужчины и женщины в возрасте 45—49 лет включительно на момент начала скрининга;
- отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний;
- отсутствие ВКС и проведения анализов кала на скрытую кровь в анамнезе.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- симптомы заболеваний нижнего отдела желудочно-кишечного тракта, включающие более одного эпизода выделения крови в кале за последние 6 мес, а также документированной железодефицитной анемии и значительная потеря веса без обоснованной причины за последние 6 мес;
- положительный ответ хотя бы на один из трех поставленных выше вопросов;
- резекция толстой кишки в анамнезе;
- беременность;
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (см. выше);
- неконтролируемое нарушение гемокоагуляции;
- наличие аллергии или непереносимости лекарственных средств для анестезии.

Лица, подлежащие проведению ВКС, в плановом порядке на основе равномерного потока приглашались специалистами участковой службы для выполнения исследования. Всем пациентам выполняли ВКС под анестезией. Процедуру проводили в эндоскопическом кабинете при наличии необходимого анестезиологического оборудования. Перед процедурой с участником беседовали врач-анестезиолог и врач-эндоскопист. После процедуры пациент наблюдался в течение 1—2 ч в стационаре одного дня.

Общим правилом при проведении анестезиологического обеспечения являлась необходимость добиваться минимального эффективного уровня седации.

Использовали следующие общепринятые схемы анестезии:

Схема № 1. Пероральный прием мидазолама в дозе 5—10 мг за 1—2 ч до исследования или внутривенное введение мидазолама в той же дозе непосредственно перед проведением исследования.

Схема № 2. Мидазолам в дозе 5—10 мг внутривенно или внутрь + фентанил в дозе 100—400 мкг внутривенно под контролем дыхания и SpO<sub>2</sub>.

Схема № 3. Фентанил в дозе 50—100 мкг внутривенно + пропופол в дозе 1 мг/кг внутривенно (загрузочная доза), далее по необходимости (под контролем дыхания и SpO<sub>2</sub>).

Схема № 4. Мидазолам в дозе 5—10 мг внутрь или внутривенно + пропופол в дозе 1 мг/кг внутривенно, далее по необходимости (от 0,05 до 0,1 мг/кг/мин).

Схема № 5. Ремифентанил внутривенно (начальная доза от 0,1 мкг/кг/мин до 0,5 мкг/кг/мин) под контролем дыхания и SpO<sub>2</sub>.

Схема № 6. Пропопол внутривенно в дозе 1 мг/кг (загрузочная доза), далее по необходимости (от 0,05 до 0,1 мг/кг/мин) под контролем дыхания и SpO<sub>2</sub>. При комбинации с ремифентанилом дозы обоих лекарственных средств снижают вдвое.

Дозу всех лекарственных средств уменьшали у лиц со сниженным ИМТ, при возрасте старше 55 лет, уровне ASA III, IV.

В ходе колоноскопии осматривали всю толстую кишку (до Баугиниевой заслонки). Полипы размером 0,6 см и более удаляли и отправляли на плановое гистологическое исследование. В случае подозрения на малигнизацию отдельно выполняли биопсию края отсечения слизистой оболочки кишки. Подозрительные полипы меньшего размера удаляли. При подозрении на рак выполняли биопсию и оценивали возможность эндоскопического удаления. Если опухоль эндоскопически радикально не удалима или ее удаление имело высокий риск осложнений, для разработки дальнейшей тактики привлекали врача-хирурга и врача-онколога.

В протоколе эндоскопического исследования указывали локализацию, длину по колоноскопу, размеры полипов до 0,6 см и более при их количестве 2 и более. Описание злокачественной опухоли включало размеры, локализацию, форму роста (экзофитную, блюдцеобразную, язвенную и инфильтративную), наличие осложнений (кровотечение или непроходимость). Если не удалось осмотреть всю толстую кишку, указывалась причина (плохая подготовленность, наличие опухоли, выраженная деформация толстой кишки и т. д.). В случае неполной ВКС выполняли повторную процедуру после дополнительной подготовки в плановом порядке.

Весь биопсийный материал и удаленные полипы подлежали плановому гистологическому исследованию. Проводили учет злокачественных опухолей, полипов размером 0,6 см и более, подозрительных полипов размером менее 0,6 см, краев отсечения малигнизированных полипов размером 0,6 см и более.

Тактику ведения в зависимости от результатов исследования определяли следующим образом:

- ВКС без патологии. Показана ВКС через 10 лет.

- При ВКС выявлены полипы. Дальнейшее наблюдение проводится врачом-хирургом и врачом-эндоскопистом с интервалом 3—12 мес для ВКС в зависимости от количества и размеров полипов согласно таблице.

- При ВКС выявлена одна злокачественная опухоль или несколько, а также при подозрении на злокачественную или неудалимую эндоскопически опухоль требуется консультация врача-онколога и дальнейшее лечение в специализированном онкологическом стационаре.

Консультацию врача-онколога проводили при выявлении злокачественной опухоли по результатам биопсии. Пациента приглашали для консультации по телефону, письмом или при личном контакте. Врач-онколог выполнял весь комплекс согласно Приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 258 от 11.03.2012 г. «Об утверждении клинических протоколов “Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований”», и пациента направляли в специализированный онкологический стационар.

Критерии эффективности скрининга определяли по конечным точкам: *первичная конечная точка* — частота выявления аденоматозных полипов размером более 0,6 см, опасных для малигнизации, и доля предотвращенных случаев КРР в обеих группах вследствие их удаления; *вторичные конечные точки* — количество выявленных случаев КРР в ходе скрининга; прирост заболеваемости КРР в целевой группе; распределение по стадиям всех впервые выявленных случаев в целевой группе; распределение по видам лечения всех впервые выявленных случаев в целевой группе; количество обследованных пациентов, охват скринингом; количество осложнений, выявленных в ходе скрининга.

## Результаты и обсуждение

На первом этапе была определена общая целевая группа, включившая 1933 участника в возрасте от 45 до 70 лет из контингента обслуживания РКМЦ Управления делами Президента Республики Беларусь. В рамках программы пилотного скрининга в период с января 2014 по ноябрь 2018 г. проведено 602 ВКС. Охват скринингом за 5 лет составил 31,1%, а при выполнении ВКС 1 раз в 10 лет расчетный показатель будет в 2 раза выше и составит 62,2%.

В возрастной группе 50—70 лет скрининг проведен у 1393 участников, из них у 480 выполнена ВКС. Охват скринингом за 5 лет составил 34,4%, а при выполнении ВКС 1 раз в 10 лет составит 68,9%.

В возрастной группе 45—49 лет скринингу подлежало 540 участников, из них 122 пациентам выполнена ВКС. Охват скринингом за 5 лет составил 22,5%, а при выполнении ВКС 1 раз в 10 лет составит 45,1%.

При подготовке пациентов к исследованию, проведении колоноскопии в ближайшем периоде после процедуры, в ходе скрининговых мероприятий осложнения не выявлены. Пятилетний опыт скрининговых колоноскопий показал отсутствие рецидивов после полипэктомий, что свидетельствует о высоком уровне проведения ВКС.

У 332 (55,1%) человек из 602 выявлены полипы, мужчин было 143 (43,0%), женщин — 189 (57,0%). Всего выявлено 630 полипов: 286 (45,4%) — у мужчин и 344 (54,6%) — у женщин. В группе пациентов в возрасте 45—49 лет полипы обнаружены у 52 (42,6%), у лиц в возрасте 50—70 лет — у 280 (58,3%).

Все обнаруженные полипы удалены в ходе колоноскопии. Изучена их гистологическая структура. Среди удаленных при скрининговой ВКС полипов были гиперпластические и аденоматозные (опасные в отношении малигнизации). Гетерогенные по своей структуре зубчатые и сосочкоподобные полипы как потенциально опасные для малигнизации учитывали вместе с аденоматозными полипами. При гистологическом исследовании аденоматозные полипы

### Сроки колоноскопического контроля после полипэктомии

Варианты распространения полипов	Колоноскопический контроль
Отсутствие полипов и опухоли	Через 10 лет
Выявленные и удаленные гиперпластические полипы следует считать вариантом нормы	Через 10 лет
Множественные гиперпластические полипы — гиперпластический полипоз (полипы в количестве от 6 до 100).	Через 3 мес, затем исключить генетические синдромы (семейный аденоматозный полипоз, наследственный неполипозный КРР, синдром Пейтца—Иегерса, МҮН-ассоциированный полипоз)
Одна или две тубулярные аденомы (менее 1 см), включая аденомы с низкой степенью дисплазии	Через 5 лет
Аденомы от 3 до 10, аденомы размером 1 см и более, аденомы с ворсинчатым компонентом, а также с высокой степенью дисплазии	Через 3 года
Более 10 аденом, обнаруженных при одном исследовании	Через 3 года
Полипы на широком основании, возможно поэтапное удаление	Через 3 мес

обнаружены у 214 (35,5%) пациентов. Аденоматозные полипы более 0,6 см выявлены в 53 (8,8%) случаях, у мужчин — 21 (39,6%), у женщин — 32 (60,3%). В группе 45—49 лет полипы от 0,6 см до 1,0 см диагностированы у 7 (5,7%) пациентов, при этом полипы размером более 1,0 см в данной группе не выявлены. В группе 50—70 лет полипы более 0,6 см обнаружены у 46 (9,6%) пациентов. У 15 (3,1%) пациентов аденоматозные полипы были более 1,0 см в диаметре.

Вследствие выявления и удаления аденоматозных полипов размером более 0,6 см доля предотвращенных случаев КРР в обеих группах составила 8,8%. Таким образом, для предотвращения возникновения 1 случая КРР необходимо выполнить 11 скрининговых колоноскопий (в возрастной группе 50—70 лет — 10) с удалением всех выявленных полипов.

При проведении колоноскопического скрининга КРР диагностирован в 3 (0,63%) случаях, которые относятся к возрастной категории 50—70 лет. Из них в 2 (66,7%) случаях установлена стадия 0 опухолевого процесса (pTisN0M0), у обоих пациентов опухоль радикально удалена с использованием эндоскопической подслизистой резекции в ходе колоноскопии. Еще у 1 пациента (33,3%) установлена IIa стадия (pT3N0M0), в данном случае проведено радикальное хирургическое лечение с применением лапароскопической операции резекции сигмовидной кишки. Все выявленные в ходе скрининга случаи КРР относятся к ранним формам, при которых достаточно проведения только радикального хирургического лечения без использования химио- и лучевой терапии. При этом все пациенты излечены с применением эндоскопических технологий. Для выявления 1 случая КРР необходимо провести 200 колоноскопий (в возрастной группе 50—70 лет — 160).

Грубый интенсивный показатель заболеваемости КРР в группе скрининга составил 625,0 на 100 000 населения, в то время как искомым показателем в Республике Беларусь составляет 109,6 на 100 000 для населения в возрасте 50—70 лет (то есть увеличение заболеваемости в группе скрининга составило 5,7 раз).

Таким образом, пилотный проект скрининга КРР продемонстрировал высокую эффективность ВКС как метода скрининга и профилактики рака толстой кишки применительно к Республике Беларусь.

Расчетный показатель охвата подлежащего населения при выполнении ВКС 1 раз в 10 лет составит 62,2%. Колоноскопия в 100% случаев проводилась под анестезией. Осложнений в ходе подготовки пациента к исследованию, при проведении колоноскопии и в ближайшем периоде после процедуры, в ходе скрининговых мероприятий не выявлено.

Частота выявления полипов составила 55,1%, аденоматозных полипов (Adenoma detecting rate) — 35,5%. Все полипы удалены в ходе скрининговых колоноскопий. Аденоматозные полипы более 0,6 см (опасные в отношении малигнизации) выявлены и удалены в 8,8% случаев, в возрастной группе 45—49 лет этот показатель составил 5,7%, в группе

50—70 лет — 9,6%. Для предотвращения возникновения 1 случая КРР необходимо в среднем выполнить 11 скрининговых колоноскопий.

Частота выявления КРР в возрастной группе 50—70 лет составила 0,63%, для выявления 1 случая заболевания необходимо провести 160 колоноскопий. В 100% случаев КРР выявлялся в ранних стадиях опухолевого процесса (0—IIa стадии). Всем пациентам проведено радикальное хирургическое лечение с использованием эндоскопических технологий без применения химио- и лучевой терапии. В возрастной категории 45—49 лет КРР не выявлен.

В группе скрининга увеличение грубого интенсивного показателя заболеваемости КРР по сравнению с искомым показателем в Республике Беларусь для населения в возрасте 50—70 лет составило 5,7 раза.

На основании анализа полученных данных ВКС под анестезией с удалением всех выявленных полипов может быть рекомендована в качестве метода медицинской профилактики КРР для мужчин и женщин в возрасте 45—70 лет и метода скрининга данного заболевания в возрасте 50—70 лет с кратностью его выполнения 1 раз в 10 лет.

#### Контактная информация:

Красный Сергей Анатольевич — член-корр. НАН Беларуси, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе. ГУ РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. Агр. гор. Лесной, 223040, Минский район. Сл. тел. +375 17 389-95-05.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: О. Г. С., С. А. К., И. С. А., А. А. П., И. В. Р.

Сбор и обработка материала: С. А. К., И. С. А., А. А. П., Ф. В. Е.

Написание текста: С. А. К., Ф. В. Е., А. А. П.

Редактирование: С. А. К., Ф. В. Е.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jemal A., Bray F., Center M. M., et al. *Global cancer statistics*. *C. A. Cancer J. Clin.* 2011; 61: 69.
2. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф. *Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2002—2011)*. Под ред. О. Г. Суконко. Минск, РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2012. 333 с. [Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F. *Cancer statistics in the Republic of Belarus (2002—2011)*. Pod red. O. G. Sukonko. Minsk: RNPTS OMR im. N. N. Aleksandrova, 2012. 333 s. (in Russian)]
3. Fearon E. R., Vogelstein B. A. *Genetic model for colorectal tumorigenesis*. *Cell*. 1990; 61(5): 759—67.
4. Winawer S. J., Fletcher R. H., Miller L., et al. *Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale*. *Gastroenterology*. 1997; 112: 594.
5. Winawer S. J., Zauber A. G., Ho M. N., et al. *Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy*. *The National Polyp Study Workgroup*. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1977.
6. Kohler B., Ward E., McCarthy B. J., et al. *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975—2007, featuring tumors of the brain and other nervous system*. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103: 714.
7. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: Colorectal cancer screening, incidence, and mortality—United States, 2002—2010*. *Morb. Mortal Wkly. Rep.* 2011; 60: 884.

8. Edwards B. K., Ward E., Kohler B. A., et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975—2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*. 2010; 116: 544.

9. Winawer S., Fletcher R., Rex D., et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—Update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003; 124: 544.

10. Brenner H., Altenhofen L., Hoffmeister M. Sex, age, and birth cohort effects in colorectal neoplasms: a cohort analysis. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152: 697.

11. Электронный ресурс. Международная база данных UpToDate. Режим доступа: <https://www.uptodate.com/contents/tests-for-screening-for-colorectal-cancer-stool>. [Elektronnyj resurs: Mezhdunarodnaya baza dannykh UpToDate. Rezhim dostupa: <https://www.uptodate.com/contents/tests-for-screening-for-colorectal-cancer-stool>. Data dostupa: 05.12.2018]

12. Электронный ресурс. Международная база данных UpToDate. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01754896>. [Elektronnyj resurs: Mezhdunarodnaya baza dannykh klinicheskikh issledovani. Rezhim dostupa: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01754896>. Data dostupa: 05.12.2018]

13. Электронный ресурс. Международная база данных UpToDate. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01397747>. [Elektronnyj resurs: Mezhdunarodnaya baza dannykh klinicheskikh issledovani. Rezhim dostupa: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01397747>. Data dostupa: 05.12.2018]

14. Kronborg O., Fenger C., Olsen J., et al. Randomized study of screening for colorectal cancer with fecal-occult-blood test. *Lancet*. 1996; 348: 1467.

15. Ankie R., Rondagh E. J., MinkeBakker C., et al. Post-Colonoscopy Complications: A Systematic Review, Time Trends, and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Am. J. Gastroenterol.* 2016; 111: 1092—101.

16. Hardcastle J. D., Chamberlain J. O., Robinson M. H., et al. Randomized controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*. 1996; 348: 1472.

17. Laiyemo A. O., Murphy G., Albert P. S., et al. Postpolypectomy colonoscopy surveillance guidelines: predictive accuracy for advanced adenoma at 4 years. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148: 419.

18. Triantafillidis J. K., Vagianos C., Malgarinos G. Colonoscopy in Colorectal Cancer Screening: Current Aspects. *Indian J. Surg. Oncol.* 2015; 3: 237—50.

Поступила 24.05.2019.

Принята к печати 28.06.2019.

## Читайте в следующих номерах:

### Клиническая медицина

- ✓ *О. М. Жерко* Давление наполнения левого желудочка как гемодинамический механизм прогрессии хронической сердечной недостаточности

### Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ *А. К. Епифанова, М. Ю. Сурмач* Управляемые факторы качества жизни женщин во время беременности

### Лекции и обзоры

- ✓ *Ю. К. Абаев* Хороший доктор. Часть 3. Лечить болезнь или больного?

### Обмен опытом

- ✓ *А. В. Букач* Применение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток в лечении полнослойных повреждений хряща коленного сустава

### Круглый стол

- ✓ Государственная и частная медицина

### Случаи из практики

- ✓ *М. А. Аксельров и соавт.* Редкое наблюдение гангрены Фурнье полового члена у ребенка

<sup>2</sup>В. В. СЛИЗЕНЬ, <sup>1</sup>Л. К. СУРКОВА, <sup>1</sup>Г. Л. ГУРЕВИЧ

## ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* ГЕНОТИПА BEIJING И ЕГО ПОДТИПА B0/W148 НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

<sup>1</sup>РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь,<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Изучить частоту выявления генотипа *Beijing* и его подтипа B0/W148 в популяции *Mycobacterium tuberculosis* и определить их связь с клиническими формами и устойчивостью к противотуберкулезным лекарственным средствам.

**Материал и методы.** Использован экспресс-метод мультиплексной ПЦР в реальном времени с парными флюоресцирующими зондами, меченными флюорофорами R6G (для детекции генотипа *Beijing*) и FAM (для суммарной детекции других генотипов). Для выявления подтипа B0/W148 применяли стандартную ПЦР с праймерами INS1, Rv2665R, W139F2.

**Результаты.** Установлено, что доминирующим генотипом *M. tuberculosis*, циркулирующим среди пациентов с туберкулезом легких на территории Республики Беларусь, являлся генотип *Beijing*, частота выявления которого составила 61,7% среди впервые выявленных пациентов. Частота выделения генотипа *Beijing* в Минской, Могилевской, Гомельской и Гродненской областях составляла 51,85±9,62, 66,27±10,38, 85,71±15,93, 55±23,28% изолятов соответственно. Установлена высокая степень ассоциации микобактерий туберкулеза генотипа *Beijing* с туберкулезом, имеющим преширокою лекарственную устойчивость (пре-ШЛУ,  $p < 0,05$ ), неэффективным лечением (первым и повторным,  $p < 0,05$ ).

Частота выделения подтипа B0/W148 генотипа *Beijing* составила 22,82±5,41% (среди всех изолятов) и 37,93±8,29% (среди изолятов генотипа *Beijing*). Генетический клон B0/W148 зарегистрирован в Минской, Могилевской, Гомельской и Гродненской областях, где на его долю среди изолятов генотипа *Beijing* приходилось 44,64±13,22, 23,64±13,48, 33,33±24,33 и 72,73±33,59% соответственно. Генетический вариант B0/W148 характеризуется высоким уровнем трансмиссии (53,22%) преимущественно среди мужского населения ( $p < 0,05$ ), неработающих, инвалидов 2-й группы, пенсионеров, большей частотой выделения в Минской и Гродненской областях ( $p < 0,05$ ), более высокой лекарственной устойчивостью (все штаммы либо пре-ШЛУ, либо ШЛУ) и к более широкому спектру противотуберкулезных лекарственных средств.

**Ключевые слова:** микобактерии туберкулеза, генотип *Beijing*, генетическая линия B0/W148.

**Objective.** To evaluate the prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* related to the *Beijing* genotype and its B0 / W148 subtype in Belarus and to determine their clinical and epidemiological significance.

**Materials and methods.** An express multiplex real time PCR method with dual hydrolysis probes was used to differentiate between *Beijing* and non-*Beijing* genotypes of *M. tuberculosis*. The standard PCR with INS1, Rv2665R, W139F2T primers was applied to identify the B0/W148 lineage of *Beijing* genotype.

**Results.** The study provided evidences of the *Beijing* genotype dominance among the circulating *M. tuberculosis* strains in Belarus patients with pulmonary tuberculosis. The proportion of *Beijing* genotype among the patients with primary diagnosed TB was 61.7% (29/47). The *Beijing* genotype isolation frequencies in Minsk, Mogilev, Gomel, and Grodno regions were 51.85±9.62, 66.27±10.38, 85.71±15.93, 55±23.28%, respectively. The data demonstrated a high degree of the *Beijing* genotype association with pre-XDR tuberculosis ( $p < 0.05$ ) and ineffective treatment (primary and repeated, ( $p < 0.05$ )). The B0/W148 lineage accounted for 22.82±5.41% of all isolates and 37.93±8.29% of the *Beijing* genotype isolates. The genetic B0/W148 clone was registered in Minsk, Mogilev, Gomel, and Grodno regions. Its proportion among the *Beijing* genotype isolates accounted for 44.64±13.22, 23.64±13.48, 33.33±24.33, 72.73±33.59%, respectively. The genetic B0/W148 variant was characterized by a high level of transmission (53.22%) mainly among the male population ( $p < 0.05$ ), unemployed, people with the 2nd group disability, pensioners, by a dominant spread in Minsk and Grodno regions ( $p < 0.05$ ), by a higher frequency of drug resistance (all strains are either pre-XDR or XDR) and by resistance to a wider range of anti-TB drugs.

**Key words:** *Mycobacterium tuberculosis*, *Beijing* genotype, B0/W148 lineage.

HEALTHCARE. 2019; 9: 62—70.

PREVALENCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS RELATED BEIJING GENOTYPE AND ITS B0/W148 SUBTYPE IN THE REPUBLIC OF BELARUS

V. V. Slizen, L. K. Surkova, G. L. Gurevich

В условиях снижения показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза и эффективной реализации современных программ противодействия туберкулезу проблема распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза как среди впервые выявленных пациентов, так и ранее леченых, в Респуб-

лике Беларусь остается актуальной. В последние 10 лет на фоне стойкого снижения общей численности бактериовыделителей отмечался рост удельного веса пациентов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) — с 44,8% в 2008 г. до 79,9% в 2017 г.

В структуре лекарственно-устойчивого туберкулеза значительное место занимает преширокая (пре-ШЛУ) и широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) [1]. Изучение молекулярной эпидемиологии туберкулеза до последнего времени было затруднено и весьма несовершенно из-за отсутствия достоверных методов типирования штаммов, позволяющих оценивать гетерогенность популяции, определять ареал распространения, пути миграции и филогеографию, расшифровывать пути передачи и оценивать направление эволюции МБТ [2, 3]. Выполненные с помощью методов сполиготипирования, MIRU-VNTR, IS6110-ПДРФ, полногеномного секвенирования научные исследования в области молекулярной биологии возбудителя свидетельствуют об эволюции МБТ в направлении возникновения и распространения его лекарственно-устойчивых форм [4]. Высокие показатели МЛУ и ШЛУ туберкулеза могут быть связаны с распространением МБТ генотипа Beijing [5, 6]. Исходы инфицирования микобактериями и развития заболевания, клинические проявления туберкулеза, формирование МЛУ могут быть ассоциированы с генотипом МБТ [7]. По данным литературы, с клинической и эпидемиологической точек зрения МБТ генотипа Beijing являются наиболее неблагоприятными [3, 5, 6]. По сравнению с МБТ других генетических линий, генотип Beijing характеризуется более выраженной тенденцией к распространению и накоплению в популяции людей, в результате чего этот генотип стал доминирующим во многих регионах мира. Дальнейшее распространение МБТ данного генотипа представляет серьезную угрозу в связи с их высокой вирулентностью, ассоциацией с МЛУ, с более выраженными гистологическими изменениями и повышенной смертностью [8, 9]. МБТ генотипа Beijing подразделяются на 4 монофилетические группы на основании различий в регионах RD105, RD181, RD150 и RD142 [10].

В многочисленных исследованиях показано, что несмотря на то, что МБТ отличаются гетерогенностью, среди них доминируют изоляты генетического семейства Beijing, частота встречаемости которых варьирует в широких пределах в зависимости от географических территорий, что позволило стратифицировать регионы в зависимости от распространенности этого генотипа и выделить территории с высоким уровнем циркуляции генотипа Beijing (страны Азии, кроме Индии, страны бывшего СССР — Россия, Украина, Казахстан, Узбекистан, Туркменистан, Киргизия, Азербайджан, Латвия, Эстония, Армения, Грузия), с повышенным — дальневосточные страны, со средним уровнем — США и Куба, с низким уровнем — Латинская Америка, Турция, Западная Европа, страны Ближнего Востока [11—18].

Доминирование штаммов МБТ, относящихся к семейству Beijing на территории Республики Беларусь, в том числе в пенитенциарном секторе, отмечалось ранее другими исследователями [13, 19, 20]. По данным Н. В. Василенко [13], на территории республики наиболее распространенными были генотип Beijing

(43,8%) и генотип T (34,0%). Ответственными за подавляющее число всех случаев МЛУ-туберкулеза были МБТ семейства Beijing (40,7%) и T1 (30,0%) [20].

Данные последних лет свидетельствуют о негативной тенденции в динамике распространенности МБТ генотипа Beijing на территории республики.

В проведенном В. В. Слипень и соавт. [21] исследовании к семейству Beijing отнесено 58,0±5,5% штаммов МБТ, TUR — 16,0±4,4%, Haarlem — 23,0±5,1% и 3,0±2,1 изолятов МБТ не были типированы.

В последние годы внимание исследователей приковано к подтипу B0/W148 генотипа Beijing. У МБТ генотипа Beijing подтипа B0/W148 описаны точечные мутации в генах системы репарации 3R — LigC, MutT2, что увеличивает их адаптационные возможности за счет более выраженной мутационной изменчивости [22, 23]. Постепенно накапливается информация об эпидемиологическом и клиническом значении случаев туберкулеза, вызванного эпидемическим клоном B0/W148 генотипа Beijing, среди которого с высокой частотой встречаются МЛУ и ШЛУ МБТ [5, 24]. Для B0/W148 характерен существенно более быстрый (в 10,6 раза) рост распространения по сравнению с остальной популяцией генотипа Beijing [24]. Среди российских изолятов в Северо-Западном регионе распространенность кластера B0/W148 составляет от 6,7 до 19,2% штаммов генотипа Beijing [16]. Изучение частоты распространенности подтипа B0/W148 генотипа Beijing среди популяций МБТ, циркулирующих на территории РБ, не проводилось.

Цель исследования — изучить частоту выявления генотипа Beijing и его подтипа B0/W148 в популяции *Mycobacterium tuberculosis* и определить их связь с клиническими формами и устойчивостью к противотуберкулезным лекарственным средствам.

## Материал и методы

Для оценки удельного веса генотипа Beijing и его генетической подлинии B0/W148 в этиологической структуре заболеваемости туберкулезом была исследована 241 культура МБТ, из них 108 выделены в г. Минске и Минской области, 83 — в Могилевской, 21 — в Гомельской, 20 — в Гродненской, 9 — в Брестской областях и 1 культура — в Витебске; 7 культур изолированы от мужчин без определенного места жительства. Гендерная принадлежность культур была следующей: от мужчин выделено 172 (71,4±3,4%) культуры, от женщин — 69 (28,6±5,44%) изолятов.

С целью ретроспективного изучения особенностей клинических проявлений туберкулеза легких и вариантов лекарственной устойчивости МБТ в группах с разными генотипами анализировали материал Государственного регистра «Туберкулез» для 124 пациентов с туберкулезом легких в возрасте от 20 до 83 лет (мужчин — 91 (73,38%), женщин — 33 (26,61%)), постоянно проживающих на территории Республики Беларусь и проходивших стационарное лечение в клинике ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2017—2018 гг. Впервые выявленных пациентов было 47 человек, с рецидивом туберкулеза — 11, после

первого неэффективного лечения — 27, после повторного неэффективного лечения — 18, после перерыва в лечении — 4, после перевода из других категорий — 3, других, в том числе не получавших этиотропного лечения, — 14 пациентов. Клинические формы туберкулеза легких в большинстве случаев представлены инфильтративным туберкулезом — 88 (70,96%) пациентов, диссеминированным — 15 (12,1%), фиброзно-кавернозным — 13 (10,5%). Другие формы (туберкулема, кавернозный, туберкулезный плеврит) встречались в единичных случаях у 8 (6,45%) пациентов.

Определение лекарственной чувствительности штаммов МБТ осуществляли с использованием: унифицированного метода абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна—Йенсена в жидкой питательной среде в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960, согласно «Руководству по лабораторной диагностике туберкулеза» (приказ Минздрава Республики Беларусь от 22.03.2013 г. № 377); молекулярно-генетического метода (ПЦР в режиме реального времени; тест Xpert MTB/Rif (Cepheid)) и линейной гибридизации типоспецифическими зондами (LPA HAIN LifeScience, Германия); тест-системы для молекулярно-генетической диагностики туберкулеза и определения чувствительности к фторхинолонам ТУ ВУ 600052478.002 — 2015 (ИМ-7.102973, регистрационное удостоверение Мн-7.118156-1412, ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»), тест-системы для молекулярно-генетической диагностики туберкулеза и определения чувствительности к рифампицину (ИМ-7.97674, регистрационное удостоверение Мн7.114557-0909, ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»).

**ПЦР-исследования.** Для выявления генотипа Beijing использован экспресс-метод мультиплексной ПЦР в реальном времени, для выявления подтипа В0/W148 — стандартной ПЦР.

Для определения МБТ, принадлежащих к генотипу Beijing, готовили реакционную смесь, содержащую прямые и обратные праймеры для генотипа Beijing и не Beijing, по 20 пкмоль каждого (BjF 5'-CTCGGCA-GCTTC-CTCGAT-3, BjR 5'-CGAACTCGAGGCTGCC-TACTAC-3, nBjF 5'-AAGCATTCCCTTGACAGTCGAA-3 nBjR 5'-GGCGCATGACTCGAAAGAAG-3), зонд для детекции генотипа Beijing, меченный R6G, и не Beijing генотипов, меченных FAM, по 10 пкмоль каждого (BjTM 5'-R6G-ACGCCAGAGACCAGCCGCCGGCT-BHQ1-3', nBjTM 5'-FAM —TCCAAGAGGGTCTTTG BHQ1-3'), MgCl<sub>2</sub> — 3 мМ, дНТФ (2 мМ дАТФ, дЦТФ, дГТФ, дТТФ) — 5 мкл, 10X Taq буфер с (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> — 5 мкл, бетаин — 5М, воду деионизованную — add 40 мкл, изучаемую ДНК — 10 мкл, Taq полимеразу — 2,5 ед. Температурный цикл амплификации был следующим: 95°C — 10 мин; 50 циклов (95°C — 45 с, 60°C — 1 мин 20 с) [25]. В качестве отрицательного контроля использовали ДНК референтных штаммов *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923. В качестве положительного контроля не Beijing применяли *M. tuberculosis* H37Rv, в качестве контроля Beijing генотипа — штаммы, типированные методом MIRU-VNTR [21].

Определение МБТ, принадлежащих к подтипу В0/W148 генотипа Beijing, проводили с помощью стандартной ПЦР с праймерами INS1 5'-CGTGAGGGCATCGA-GGTGGC-3', Rv2665R5'-CTCGGCCGTACGGACGACGATC-3', W139F2 5'-GCGTTCCAACGGTTCGGGCC-3', взятыми в концентрации 20 пкмоль. Температурный цикл амплификации был следующим: 95°C — 5 мин; 6 циклов (94,5°C — 45 с, 66°C — 45 с, 72°C — 1 мин 20 с), 34 цикла (95°C — 45 с, 67°C — 45 с, 72°C — 1 мин 20 с); 72°C — 8 мин. В процессе амплификации в пробах с МБТ генотипа Beijing сублинии В0/W148 образуются ампликоны размером 1018 нт. Если в пробах присутствуют МБТ, принадлежащие к другим генетическим клонам генотипа Beijing или к другим генотипам, то в процессе ПЦР образуются ампликоны размером 410 нт (рис. 1) [26].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10,0 и Microsoft Excel.

## Результаты и обсуждение

**Региональные особенности выявления генотипа Beijing и сублинии В0/W148.** Из 241 изолята МБТ 145 относились к генотипу Beijing (60,17±6,31%), 55 — к сублинии В0/W148, удельный вес этого генетического варианта составил 22,82±5,41% среди всех изолятов и 37,93±8,29% среди МБТ генотипа Beijing. Изучение частоты встречаемости генотипов МБТ у пациентов, независимо от типа туберкулезной инфекции у них, позволило установить, что генотип Beijing доминировал в этиологии туберкулеза и частота его выявления была выше в сравнении с данными по распространенности этого генотипа в Европе, но сопоставима со многими регионами России и странами бывшего СССР [5, 14, 18]. Данные по частоте выявления МБТ генотипа Beijing и его сублинии В0/W148 в разных регионах республики обобщены на рис. 2.

Микобактерии генотипа Beijing присутствовали и доминировали в структуре изолятов МБТ, выделенных в Минской, Могилевской, Гомельской, Гродненской областях, где на их долю приходилось соответственно 51,85±9,62, 66,27±10,38, 85,71±15,93, 55±23,28%. Достоверно более высокая частота генотипа Beijing выявлена в Могилевской и Гомельской областях. У 7 бомжей 5 культур МБТ относились к генотипу Beijing, но не к его клону В0/W148. Из 9 культур из Брестской области 5 изолятов МБТ относились к генотипу Beijing, 2 из которых были генетическим вариантом В0/W148. Общность регионов республики — экономическая, социальная, этническая — обуславливает сходное распределение генетических вариантов МБТ.

Генетический клон В0/W148 также регистрировался в Минской, Могилевской, Гомельской и Гродненской областях. На его долю среди всех изолятов приходится 23,15±8,12, 15,66±7,98, 28,57±20,56, 40±22,93% соответственно (p>0,05), среди изолятов Beijing — 44,64±13,22, 23,64±13,48, 33,33±24,33, 72,73±33,59%. Доля В0/W148 среди изолятов Beijing статистически выше в Минской и Гродненской областях.



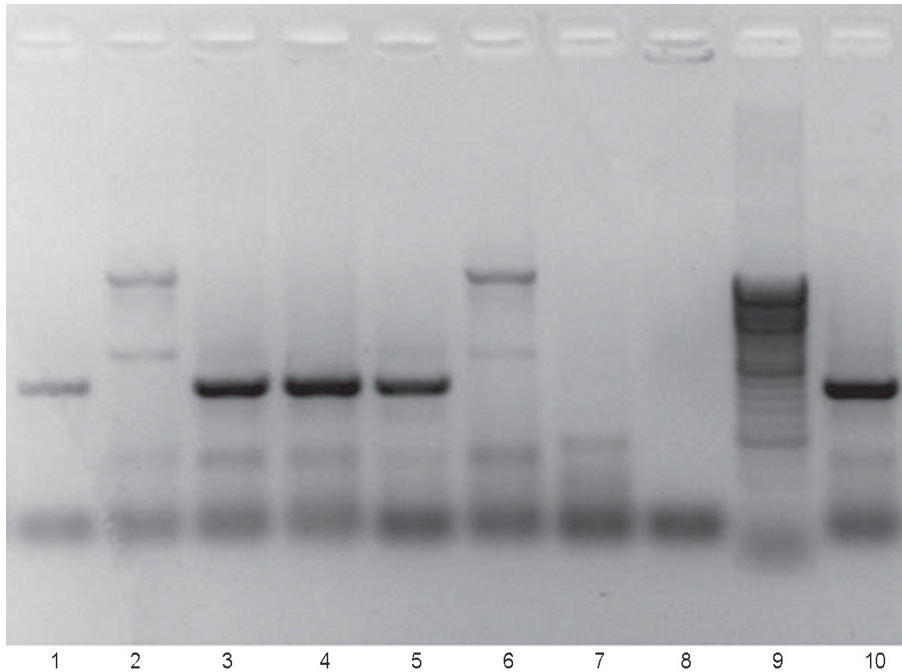


Рис. 1. Результаты детекции генетического клона Beijing B0/W148 *M. tuberculosis*: треки 1, 3, 4, 5, 10 — МБТ, не относящиеся к генетическому клону B0/W148 (культуры 14939, 12840, 7945, 10931, H37RV); треки 2, 6 — *M. tuberculosis* Beijing генетического клона B0/W148 (культуры 14243, 1095); трек 7 — нетуберкулезные микобактерии; трек 8 — отрицательный контроль без ДНК; трек 9 — ДНК лестница 50 bp

Региональные различия в частоте МБТ генотипа Beijing и его клона B0/W148 среди мужчин и женщин, проживающих в Минской, Могилевской, Гомельской и Гродненской областях, не выявлены. Однако существуют различия в частоте выделения генотипа Beijing

и его клона B0/W148 между мужчинами и женщинами. МБТ генотипа Beijing и его клона B0/W148 достоверно чаще выявляют у мужчин в Минской (Beijing —  $42,59 \pm 9,52$ ) против  $9,26 \pm 5,58\%$  у женщин, ( $p < 0,05$ ); B0/W148 —  $21,3 \pm 7,88$  против  $1,85 \pm 2,59\%$  ( $p < 0,05$ )),

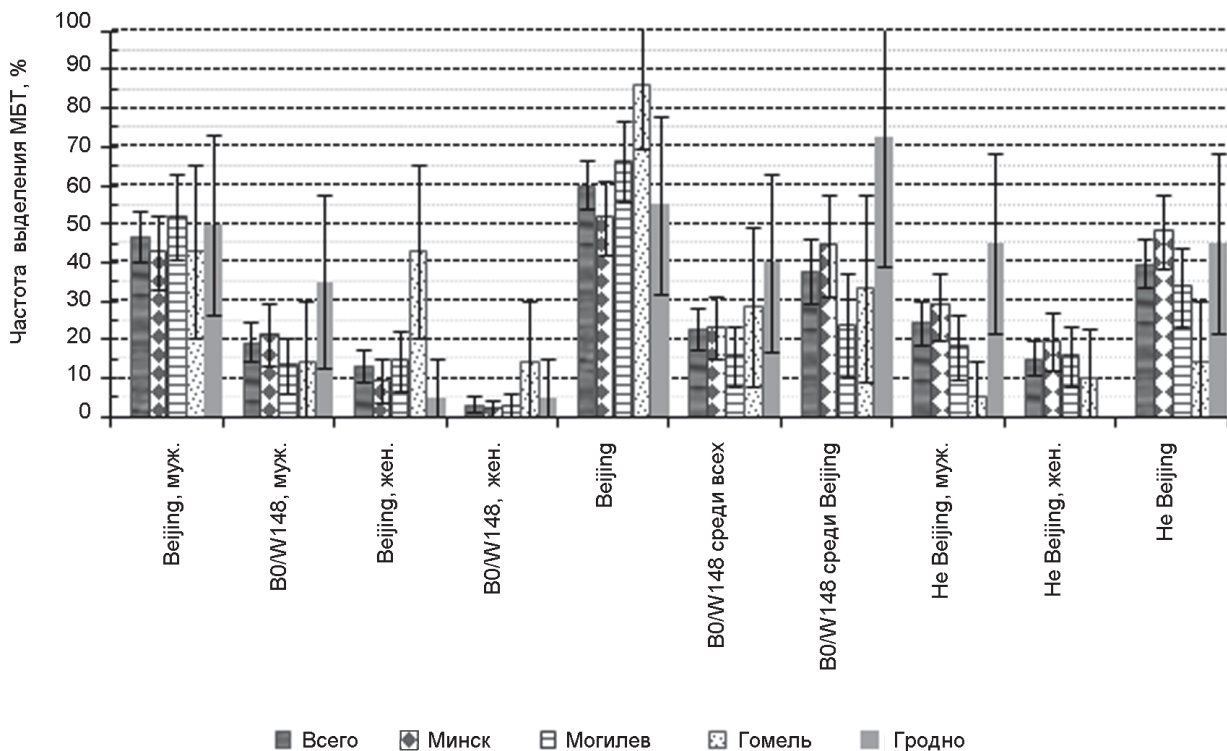


Рис. 2. Частота выявления генотипа Beijing и его подтипа B0/W148 в регионах: г. Минск и Минская область ( $n=108$ ); Могилевская ( $n=83$ ); Гомельская ( $n=21$ ); Гродненская ( $n=20$ ) области и суммарно во всех регионах ( $n=241$ )

и Могилевской областях ( $51,81 \pm 10,97$  против  $14,46 \pm 7,72\%$  у женщин и  $13,25 \pm 7,44$  против  $2,41 \pm 3,37\%$  у женщин ( $p < 0,05$ )) соответственно. Гродненская область не включена в проведение анализа, поскольку только 1 из 20 исследованных культур была выделена у женщины.

Таким образом, трансмиссия генотипа Beijing более активна в Гомельской и Могилевских областях, а клона B0/W148 — в Минской и Гродненской областях, при этом передача генотипа Beijing и его клона B0/W148 активнее происходила среди мужчин (Минская и Могилевская области).

**Клинико-эпидемиологические особенности генотипа Beijing и его клона B0/W148.** Для сравнения клинических особенностей течения туберкулеза легких в зависимости от генотипа пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная), в состав которой вошли 83 пациента, у которых определяли МБТ генотипа Beijing, включая подтип B0/W148 (17 человек); 2-я, или группа сравнения, состояла из 41 пациента, у которых выявляли МБТ других генотипов. Установлено, что доля генотипа Beijing в структуре впервые выявленного туберкулеза составляла  $61,7 \pm 7,1\%$ . Во включенной в оценку клинических особенностей течения туберкулеза выборке МБТ отмечалась высокая частота встречаемости подтипа B0/W148, на долю которого приходилось  $20,48\%$  ( $n=17$ ) изолятов генотипа Beijing. Другие генотипы, не относящиеся к Beijing, зарегистрированы в  $33,1 \pm 4,2\%$  случаев ( $41/124$ ). МБТ генотипа Beijing подтипа B0/W148 в 3,3 раза чаще ( $24,1$  против  $7,3\%$ ) по сравнению с другими генотипами, не относящимися к Beijing, выделялись у мужчин в возрасте старше 55 лет. Достоверных различий в социальном статусе пациентов, у которых выделяли МБТ, не относящиеся к подтипу B0/W148, не выявлено. Среди пациентов, у которых выделяли МБТ подтипа B0/W148 генотипа Beijing, преобладали неработающие, инвалиды 2-й группы, пенсионеры.

Структура клинических форм туберкулеза легких у пациентов 1-й и 2-й групп достоверно не различалась. Удельный вес инфильтративного туберкулеза легких у пациентов, у которых выделяли МБТ генотипа Beijing, включая его подтип B0/W148, составил

$72,29 \pm 9,83$  ( $60/83$ ), другие генотипы (не Beijing) —  $68,29 \pm 14,53$  ( $28/41$ ).

Установлена более высокая частота выявления МБТ генотипа Beijing, включая подтип B0/W148, у пациентов с хроническими деструктивными формами туберкулеза легких. МБТ генотипа Beijing, включая подтип B0/W148, чаще встречались у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких —  $13,25\%$  ( $11/83$ ) против  $4,88\%$  ( $2/41$ ) пациентов в группе сравнения ( $p > 0,05$ ). На долю диссеминированного туберкулеза легких в группе пациентов с генотипом Beijing приходилось  $9,63\%$  ( $8/83$ ) в сравнении с  $17,07\%$  ( $7/41$ ) пациентов, выделявших МБТ других генотипов, не относящихся к генотипу Beijing ( $p > 0,05$ ).

Частота выделения генотипа Beijing и его подтипа B0/W148 в различных группах пациентов приведена в табл. 1.

Частота выделения генотипа Beijing среди впервые выявленных пациентов составила  $61,70\%$  ( $29/47$ ) и была незначительно выше, чем суммарная частота выделения других генотипов —  $38,30\%$  ( $18/47$ ) ( $p > 0,05$ ). Наиболее высокая частота встречаемости МБТ генотипа Beijing выявлена в группах пациентов после первого ( $70,37\%$ ) ( $19/27$ ) и повторного ( $77,78\%$ ) ( $14/18$ ) неэффективного лечения ( $p < 0,05$ ) по сравнению с частотой выделения МБТ других генотипов в указанных группах (соответственно  $29,63\%$  ( $8/27$ ) ( $p < 0,01$ ) и  $22,22\%$  ( $4/18$ ) ( $p < 0,05$ )).

Генотипирование МБТ, выделенных из образцов мокроты, и определение принадлежности к генотипу Beijing и его подтипу B0/W148 может явиться перспективным критерием раннего прогнозирования неблагоприятного исхода лечения.

Изучение спектра лекарственной устойчивости МБТ к ПТЛС показало, что суммарно штаммы МБТ с МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ достоверно чаще ( $75/83$ ) встречались среди популяции микобактерий генотипа Beijing ( $90,36 \pm 6,48\%$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с микобактериями не Beijing ( $70,73 \pm 14,21\%$ ) ( $29/41$ ). Среди штаммов МБТ других генотипов лекарственно-чувствительные штаммы встречались чаще и их доля составляла  $29,26\%$  ( $12/41$ ) по сравнению с  $3,61\%$  ( $3/83$ ) у МБТ генотипа Beijing ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

## Частота встречаемости генотипа Beijing и других генотипов в различных группах пациентов

Группа пациентов	1-я группа			2-я группа			P <sub>1-2</sub>
	абс. число	%	95% ДИ	абс. число	%	95% ДИ	
Впервые выявленные	29	61,70	47,8—75,6	18	38,3	24,4—52,2	>0,05
Рецидив	7	63,64	31,32—95,96	4	36,36	4,32—68,68	>0,05
После первого неэффективного лечения	19	70,37	52,31—88,43	8	29,63	11,57—47,69	<0,05
После повторного неэффективного лечения	14	77,78	57,1—98,46	4	22,22	1,54—42,9	<0,05
После перерыва	3	—	—	1	—	—	—
После перерыва из других категорий	2	—	—	1	—	—	—
Другие, в том числе не получавшие лечение	9	64,29	36,23—92,35	5	35,71	7,65—63,77	>0,05

Частота встречаемости МБТ генотипа Beijing была выше среди пациентов с пре-ШЛУ туберкулезом ( $31,33 \pm 10,18$  против  $19,51 \pm 12,38\%$ ,  $p < 0,05$ ), при этом все изоляты В0/W148 (100%) относились либо к ШЛУ, либо пре-ШЛУ (табл. 2).

Циркуляция МБТ подтипа В0/W148 генотипа Beijing, способных вызывать заболевание с неблагоприятными клинико-эпидемиологическими проявлениями и риском неблагоприятного исхода лечения, представляет значительную эпидемиологическую опасность.

Установлены различия в спектре и частоте устойчивости МБТ к ПТЛС в зависимости от генотипа МБТ (рис. 3). У пациентов с генотипом Beijing регистрировали более высокую частоту устойчивости к Н, R, E, Am, Cm, Lfx по сравнению с группой пациентов, у которых выделяли не Beijing МБТ. У пациентов с генетическим подтипом В0/W148 генотипа Beijing

была зарегистрирована более высокая частота лекарственной устойчивости и к более широкому спектру ПТЛС (H, R, Cm, Lfx, Ofx, Mfx, Z).

Результаты изучения генетической структуры популяции МБТ у пациентов с туберкулезом легких на территории Республики Беларусь в период 2017—2018 гг. показали, что МБТ генотипа Beijing доминировали в этиологической структуре туберкулеза и их доля составляла  $61,7 \pm 7,1\%$  среди впервые выявленных и  $60,17 \pm 6,31\%$  среди всех случаев, независимо от клинических форм, что выше по сравнению с данными, полученными ранее другими исследователями как в республике, так и в странах Центральной и Западной Европы [13, 20, 21], но сопоставимы с частотой встречаемости этого генотипа в России и других странах бывшего СССР [27—31]. Частота встречаемости подтипа В0/W148 генотипа

Таблица 2

## Характеристика лекарственной резистентности МБТ в зависимости от генотипа

МБТ	Beijing (n=83)		В0/W148 (n=17)		Не Beijing (n=41)		Всего n=124		P <sub>1-3</sub>
	1		2		3				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Лекарственно-чувствительные	3	3,61±4,1	0	—	12	29,27±14,21	15	12,1±5,86	$p < 0,05$
Монорезистентные	4	4,82±4,7	0	—	0	—	4	3,23±3,17	—
Полирезистентные	1	1,2±2,4	0	—	0	—	1	0,81±1,61	—
Пре-ШЛУ	26	31,33±10,18	9	52,94±24,21	8	19,51±12,38	34	27,42±8,01	$p < 0,05$
ШЛУ	41	49,4±10,98	8	47,06±24,21	18	43,9±15,5	59	47,58±8,97	$p > 0,05$
МЛУ	8	9,64±6,48	0	0±0	3	7,32±8,13	11	8,87±5,11	$p > 0,05$
Всего лекарственно-резистентных	80	96,39±4,1	17	100	29	70,73±14,21	109	87,9±5,86	$p < 0,05$

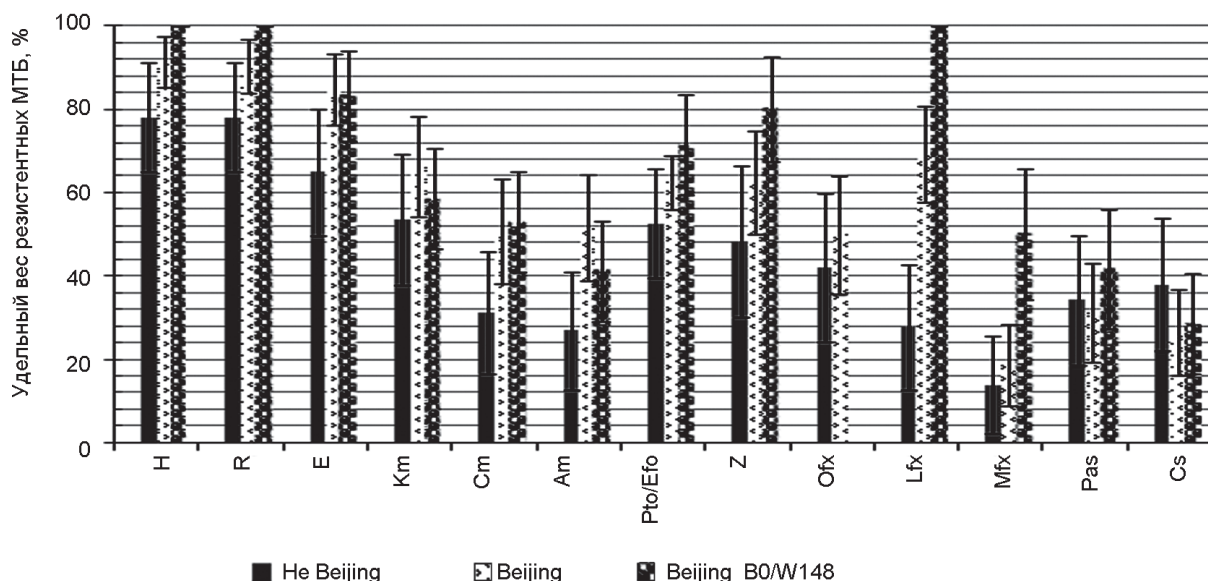


Рис. 3. Спектр лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* генотипа Beijing, его подтипа В0/W148 и других генотипов: Н — изониазид; R — рифампицин; E — этамбутол; Km — канамицин; Cm — капреомицин; Am — амикацин; Pto/Eto — протиионамид/этионамид; Z — пиазинамид; Ofx — офлоксацин; Lfx — левофлоксацин; Mfx — моксифлоксацин; Pas — ПАСК; Cs — циклосерин. Различия между не Beijing и Beijing достоверны для E, Cm, Am, Lfx ( $< 0,05$ ). Различия между не Beijing и Beijing B0/W148 достоверны для E, Cm, Am, Lfx ( $< 0,05$ ); различия между не Beijing и Beijing B0/W148 достоверны для H, R, Mfx, Lfx, Z ( $< 0,05$ ); различия между Beijing и Beijing B0/W148 достоверны для Lfx ( $p < 0,05$ ). Все исследованные культуры МБТ Beijing B0/W148 (n=5) были устойчивы к Ofx

Beijing составила  $22,82 \pm 5,41\%$  от всех изолятов ( $37,93 \pm 8,29\%$  изолятов генотипа Beijing), что согласуется с данными ряда авторов по другим регионам [32]. В то же время имеется сообщение о более высокой частоте встречаемости B0/W148 генотипа Beijing в Пермском крае Российской Федерации [33].

По результатам ретроспективного исследования установлено, что штаммы МБТ генетического семейства Beijing достоверно чаще регистрировали у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких. Полученные нами данные позволили установить высокодостоверную степень ассоциации генотипа Beijing и его подтипа B0/W148 с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ туберкулезом, что согласуется с данными многих исследований, в которых были выявлены значимо более высокие уровни лекарственной устойчивости МБТ среди пациентов с генотипом Beijing [34—37].

Для определения интенсивности заражения людей штаммом *M. tuberculosis* исследуемого семейства W. Bishai и соавт. [38] предложили методический подход с определением коэффициента активности трансмиссии (КАТ), величина которого отражает процент случаев туберкулеза в популяции, возникших вследствие недавнего заражения штаммом определенного семейства, но не за счет эндогенной реактивации [32, 38].

КАТ для генетической линии B0/W148 генетического семейства Beijing, определенного нами по формуле W. Bishai и соавт. [38], составил  $53,22\%$ :

$$\text{КАТ} = \frac{(A1 - N) \times 100\%}{A} = 53,22\%$$

где A1 — всего Beijing среди исследованных штаммов;

N — число штаммов подтипа B0/W148;

A — всего исследованных штаммов.

Полученные данные свидетельствуют о значительном вкладе подтипа B0/W148 генетического семейства Beijing *M. tuberculosis* в появление новых случаев заражения туберкулезом в Республике Беларусь.

Экспресс-метод выявления генотипа Beijing и его подтипа B0/W148 с использованием ПЦР в реальном времени показал высокую практическую значимость для проведения динамического эпидемиологического надзора за наиболее эпидемически неблагополучным генотипом Beijing и его подтипом B0/W148, циркулирующим на территории республики.

Длительная циркуляция МБТ генотипа Beijing и высокий уровень трансмиссии B0/W148 приводят к сохранению высокого распространения среди пациентов МЛУ, пре- и ШЛУ туберкулеза, неэффективности первого и повторного лечения, что диктует необходимость усиления мер, лимитирующих распространение генотипа Beijing и его генетического варианта B0/W148.

## Выводы

1. На территории Республики Беларусь частота встречаемости МБТ генотипа Beijing среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом составила

$61,7 \pm 7,1\%$ . Циркуляция данного генотипа зарегистрирована в Минской, Могилевской, Гомельской, Гродненской областях, где на его долю приходится  $51,85 \pm 9,62$ ,  $66,27 \pm 10,38$ ,  $85,71 \pm 15,93$ ,  $55 \pm 23,28\%$  изолятов соответственно, с преобладанием в Могилевской и Гомельской областях ( $p < 0,05$ ).

2. Установлена высокая степень ассоциации МБТ генотипа Beijing с туберкулезом пре-ШЛУ ( $p < 0,05$ ), неэффективным лечением (первым и повторным,  $p < 0,05$ ).

3. Частота выявления подтипа B0/W148 генотипа Beijing составляет  $22,82 \pm 5,41\%$  среди всех изолятов и  $37,93 \pm 8,29\%$  среди изолятов генотипа Beijing. Генетический клон B0/W148 зарегистрирован в Минской, Могилевской, Гомельской, Гродненской областях, где на его долю среди изолятов генотипа Beijing приходится  $44,64 \pm 13,22$ ,  $23,64 \pm 13,48$ ,  $33,33 \pm 24,33$ ,  $72,73 \pm 33,59\%$  соответственно.

4. Генетический вариант B0/W148 характеризуется высоким уровнем трансмиссии ( $53,22\%$ ) преимущественно среди мужского населения ( $p < 0,05$ ), неработающих, инвалидов 2-й группы, пенсионеров, большей частотой выявления в Минской и Гродненской областях ( $p < 0,05$ ), более высокой частотой лекарственной устойчивости (все штаммы либо пре-ШЛУ, либо ШЛУ) и к более широкому спектру ПТЛС.

5. Экспресс-метод выявления эпидемического штамма МБТ генетического семейства Beijing и его подтипа B0/W148 с использованием ПЦР позволяет осуществлять динамический эпиднадзор за эпидемически неблагополучными генетическими вариантами МБТ.

*Выражаем благодарность Белорусскому республиканскому фонду фундаментальных исследований за финансовую поддержку работы (грант № M17-079).*

### Контактная информация:

Слизень Вероника Вячеславовна — к. м. н.  
Белорусский государственный медицинский университет  
пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.  
Сл. тел. +375 29 571-37-49.

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. В. С., Л. К. С., Г. Л. Г.  
Сбор информации и обработка материала: В. В. С.  
Статистическая обработка данных: В. В. С.  
Написание текста: В. В. С., Л. К. С.  
Редактирование текста: Л. К. С.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Гуревич Г. Л., Скрыгина Е. М., Калечиц О. М. и др. *Туберкулез в Беларуси: от эпидемии до контролируемой управляемой инфекции. Современные направления развития респираторной медицины и фтизиатрии. Сб. научн. трудов Первого съезда фтизиатров и пульмонологов Республики Беларусь. Минск; 2018: 77—84.* [Gurevich G. L., Skryagina Y. M., Kalechits O. M., et al. *Tuberculosis in Belarus: from epidemic to controlled manageable infection. Current trends in the development of respiratory medicine and phthisiatry. Collection of scientific materials of the first congress of Belarus phthisiatrists and pulmonologists. Minsk; 2018: 77—84. (in Russian)*]
- Мокроусов И. В., Нарвская О. В., Вязовая А. А. и др. *Геноидентификация эпидемиологически и клинически*

- значимого варианта *Mycobacterium tuberculosis Beijing B0/W148*. Туберкулез и болезни легких. 2012; 89 (10): 33—6. [Mokrousov I. V., Narvskaya O. V., Vyazovaya A. A., et al. *Geno-identification of epidemiologically and clinically significant Beijing B0 / W148 variant of Mycobacterium tuberculosis. Tuberkulioz i bolezni liogkikh. 2012; 89(10): 33—6. (in Russian)*]
3. Mokrousov I. Emerging clones of *Mycobacterium tuberculosis* in Russia and former Soviet Union countries: Beijing genotype and beyond. *Int. J. Mycobacteriol.* 2016; 5(5): 69—70.
4. Савилов Е. Д., Жданова С. И., Огарков О. Б. и др. Генотип *LAM Mycobacterium tuberculosis* в Бурятии. Сибирский медицинский журнал. 2013; 6: 140—2. [Savilov Ye. D., Zhdanova S. I., Ogarkov O. B., et al. *The LAM genotype of Mycobacterium tuberculosis in Buryatia. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2013; 6: 140—2. (in Russian)*]
5. Хромова П. А., Корнилов М. С., Жданова С. И. и др. Выявление эпидемических подтипов генотипа *Beijing Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в Приморском крае. *Acta Biomedica Scientifica.* 2018; 3(5): 154—8. [Khromova P. A., Kornilov M. S., Zhdanova S. I., et al. *Identification of epidemic subtypes of the genotype Beijing of Mycobacterium tuberculosis in the Primorsky Region. Acta Biomedica Scientifica. 2018; 3(5): 154—8. (in Russian)*]
6. Скорняков С. Н., Умпелева Т. В., Вязовая А. А. и др. Генотипирование уральских изолятов *Mycobacterium tuberculosis*. Фундаментальные исследования. Раздел биологические науки. 2014; 9(11): 2485—8. [Skornyakov S. N., Umpeleva T. V., Vyazovaya A. A., et al. *Genotyping of the Uralic isolates of Mycobacterium tuberculosis. Fundamentalnyye issledovaniya. Razdel biologicheskiye nauki. 2014; 9(11): 2485—8. (in Russian)*]
7. Жданова С. Н., Огарков О. Б., Винокурова М. К. и др. Моделирование эпидемического распространения генотипа *Beijing Mycobacterium tuberculosis* в республике Саха (Якутия). Туберкулез и болезни легких. 2011; 95(7): 40—7. [Zhdanova S. N., Ogarkov O. B., Vinokurova M. K., et al. *Modelling of the epidemic spread of the Beijing genotype of Mycobacterium tuberculosis in the Sakha Republic (Yakutia). Tuberkulioz i bolezni legkikh. 2011; 95(7): 40—7. (in Russian)*]
8. Синьков В. В., Савилов Е. Д., Огарков О. Б. Эпидемиология туберкулеза в России: молекулярные и исторические доказательства в пользу сценария распространения «пекинского» генотипа *M. tuberculosis*. Туберкулез и болезни легких. 2012; 3: 57—67. [Sinkov V. V., Savilov E. D., Ogarkov O. B. *The epidemiology of tuberculosis in Russia: molecular and historical evidence supporting the scenario of the distribution of the «Beijing» genotype M. tuberculosis. Tuberkulioz i bolezni legkikh. 2012; 3: 57—67. (in Russian)*]
9. Савилов Е. Д., Синьков В. В., Огарков О. Б. Эпидемиология туберкулеза на Евроазиатском континенте: оценка глобального движения штаммов генотипа «Пекин». Иркутск: РИО ТБОУ ДПО ИГМАПО; 2013. 120 с. [Savilov E. D., Sinkov V. V., Ogarkov O. B. *The epidemiology of tuberculosis on the Euro-Asian continent: an assessment of the global migration of the Beijing genotype strains. Irkutsk: RIO TBOU DPO IGMAPO; 2013. 120 s. (in Russian)*]
10. Parwati I., van Crevel R., van Soolingen D. Possible underlying mechanisms for successful emergence of the *Mycobacterium tuberculosis Beijing* genotype strains. *Lancet Infect. Dis.* 2010; 10 (2):103—11.
11. Ramazanzadeh R., Sayhemiri K. Prevalence of Beijing family in *Mycobacterium tuberculosis* in world population: systematic review and meta-analysis. *Intl. J. Mycobacteriol.* 2014; 3(1): 41—5.
12. Умпелева Т. В. Молекулярно-генетическая характеристика клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом в Уральском федеральном округе Российской Федерации: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Екатеринбург; 2014. 20 с. [Umpeleva T. V. *Molecular genetic characteristics of clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis isolated from patients with tuberculosis in the Ural Federal District of the Russian Federation: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Yekaterinburg; 2014. 20 s. (in Russian)*]
13. Василенко Н. В., Вязовая А. А., Мокроусов И. В. и др. Споллиготипирование лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих на территории Беларуси. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2006; 4: 70—4. [Vasilenko N. V., Vyazovaya A. A., Mokrousov I. V., et al. *Spoligotyping of drug-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis circulating in Belarus. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2006; 4:70—4. (in Russian)*]
14. Пасечник О. А., Дымова М. А., Стасенко В. П. и др. Генетическое разнообразие лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в Омской области. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95(7): 33—9. [Pasechnik O. A., Dymova M. A., Stasenkov V. P., et al. *Genetic diversity of drug-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis in the Omsk Region. Tuberkulioz i bolezni legkikh. 2017; 95(7): 33—9. (in Russian)*]
15. Матракишин А. Г., Месько Е. М., Белякова Н. Н. и др. Генетическая характеристика штаммов *M. tuberculosis* из республики Тыва. Проблемы туберкулеза. 2004; 3: 37—41. [Matrakshin A. G., Mesko E. M., Belyakova N. N., et al. *Genetic characteristics of M. tuberculosis strains from the Republic of Tyva. Problemy tuberkuleza. 2004; 3: 37—41. (in Russian)*]
16. Вязовая А. А., Герасимова А. А., Старкова Д. А. и др. Клональные комплексы *Mycobacterium tuberculosis* генотипа *Beijing* на территориях Северо-Запада России, граничащих со странами Европейского Союза. Сб. трудов междунар. науч.-практ. конф. Минск; 2018: 187—8. [Vyazovaya A. A., Gerasimova A. A., Starkova D. A., et al. *Clonal complexes of the Beijing genotype of Mycobacterium tuberculosis at the North-West territories of Russia bordering the countries of the European Union. Collection of materials of the international scientific and practical conference. Minsk; 2018: 187—8. (in Russian)*]
17. Дымова М. А. Выявление генетического разнообразия *Mycobacterium tuberculosis* на территории СНГ: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Екатеринбург; 2001. 19 с. [Dymova M. A. *Identification of the Mycobacterium tuberculosis genetic diversity on the CIS territory: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Ekaterinburg; 2001. 19 s. (in Russian)*]
18. Кожамкулов У., Ахметова А., Ассатова Б. и др. Генотип *M. tuberculosis* выделенного клинически в Казахстане. Сб. трудов междунар. науч.-практ. конф. Минск; 2018: 186—7. [Kozhamkulov U., Akhmetova A., Assatova B. et al. *Genotypes of clinical isolates of M.tuberculosis in Kazakhstan. Collection of materials of the international scientific and practical conference. Minsk 2018, 27-28 of September. Minsk; 2018: 186—7. (in Russian)*]
19. Черноусова Л. Н., Кривонос П. С., Андреевская С. Н. и др. Актуальные проблемы пенитенциарной медицины. Матер. междунар. науч.-практ. конф. Минск; 2001: 48—50. [Chernousova L. N., Krivonos P. S.,

- Andreyevskaya S. N., et al. Actual problems of penitentiary medicine. Materials of the international scientific and practical conference. Minsk; 2001: 48—50. (in Russian)]
20. Залуцкая О. М., Вийкандер М. Ю., Скрягина Е. М. и др. Молекулярная характеристика штаммов *M. tuberculosis* в Минске. Туберкулез и болезни легких. 2013; 90(11): 47—51. [Zalutskaya O. M., Viykander M. Yu., Skryagina E. M., et al. Molecular characteristics of *M. tuberculosis* strains in Minsk. Tuberkulioz bolezni legkikh. 2013; 90(11): 47—51. (in Russian)]
21. Слипень В. В., Суркова Л. К., Залуцкая О. М. Анализ результатов изучения генотипов *Mycobacterium tuberculosis* с лекарственной устойчивостью. Мед. панорама. 2015; 9 (162): 46—51. [Slizen V. V., Surkova L. K., Zalutskaya O. M. Analysis results of genotypes detection of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Med. panorama. 2015; 9 (162): 46—51. (in Russian)]
22. Dos Vultos T., Mestre O., Tonjum T. et al. DNA repair in *Mycobacterium tuberculosis* revisited. FEMS Microbiol. Rev. 2009; 33(3): 471—87.
23. Мокроусов И. В. Методологические подходы к генотипированию *Mycobacterium tuberculosis* для эволюционных эпидемиологических исследований. Инфекция и иммунитет. 2012; 2(3): 603—14. [Mokrousov I. V. Methodological approaches to *Mycobacterium tuberculosis* genotyping for evolutionary and epidemiological research. Infektsiya i immunitet. 2012; 2(3): 603—14. (in Russian)]
24. Merker M., Blin C., Mona S., et al. Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. Nat. Genet. 2015; 47 (3): 242—9.
25. Hillemann D., Warren R., Kubica T., et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype strains by real-time PCR. J. Clin. Microbiol. 2006; 44 (2): 302—6.
26. Mokrousov I., Narvskaya O., Vyazovaya A., Russian «successful» clone B0/W148 of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: a multiplex PCR assay for rapid detection and global screening. J. Clin. Microbiol. 2012; 50 (11): 3757—9.
27. Сапожникова Н. В. Особенности течения туберкулеза легких в зависимости от биологических свойств возбудителя: автореф. дис. ... канд. мед. наук, СПб.; 2003. 22с. [Sapozhnikova N. V. Features of pulmonary tuberculosis depending on the biological properties of the pathogen: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, SPb.; 2003. 22 s. (in Russian)]
28. Салина Т. Ю., Морозова Т. И. Клинико-эпидемиологическое значение разных генотипов *M. tuberculosis* и динамика их распространения в Саратовской области за четырехлетний период наблюдения. Туберкулез и болезни легких. 2018; 96(4): 32—7. [Salina T. Yu. Morozova T. I. The clinical and epidemiological significance of different genotypes of *M. tuberculosis* and the dynamics of their distribution in the Saratov region for four-year observation period. Tuberkulioz i bolezni legkikh. 2018; 96(4): 32—7. (in Russian)]
29. Орлова Е. А., Бадлеева И. В., Баасансүрэн Э. и др. Филогеография *Mycobacterium tuberculosis* в центральной и пограничной Монголии. Acta Biomedica Scientifica. 2017; 2(5—1 (117)): 180—5. [Orlova E. A., Badleyeva I. V., Baasankuren E., et al. *Mycobacterium tuberculosis* phylogeography in the central and bordering Mongolia. Acta Biomedica Scientifica. 2017; 2(5—1 (117)): 180—5. (in Russian)]
30. Огарков О. Б., Жданова С. И., Зарубаев А. Н. и др. Полиморфизм *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом в пенитенциарной системе Бурятии: высокая распространенность генотипа «Пекин». Сибирский медицинский журнал. 2012; 113(6): 54—7. [Ogarkov O. B., Zhdanova S. I., Zarubayev A. N., et al. Polymorphism of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from patients with tuberculosis in the penitentiary system of Buryatia: the high prevalence of the Beijing genotype. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2012; 113(6): 54—7. (in Russian)]
31. Хасанова Р. Р., Воронкова Г. В., Уразова О. И., и др. Эпидемиологические и иммунопатологические особенности Beijing туберкулеза. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011; 3: 4—10. [Khasanova R. R., Voronkova G. V., Urazova O. I., et al. Epidemiological and immunopathological features of Beijing tuberculosis. Epidemiologiya i vaksino profilaktika. 2011; 3: 4—10. (in Russian)]
32. Андреевская С. Н., Черноусова Л. Н., Смирнова Г. Г. и др. Трансмиссия штаммов микобактерий туберкулеза, обусловленная миграционными процессами в Российской Федерации (на примере миграции населения из Кавказского региона в Москву и Московскую область). Пробл. туберкулеза и болезни легких. 2006; 1: 29—34. [Andreyevskaya S. N., Chernousova L. N., Smirnova G. G., et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* strains due to migration processes in the Russian Federation (on the example of population migration from the Caucasus region to Moscow and the Moscow Region). Probl. tuberkulioza i bolezni legkikh. 2006; 1: 29—34. (in Russian)]
33. Микова О. Е., Жданова С. Н., Сергеевнин В. И. и др. Высокая распространенность генотипа B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis* у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, в Пермском крае и Иркутской области. Acta Biomedica Scientifica. Бюллетень ВСЦН СО РАМН. 2016; 1(5(111)): 142—4. [Mikova O. E., Zhdanova S. N., Sergevnin V. I., et al. The high prevalence of the *Mycobacterium tuberculosis* B0 / W148 genotype in patients with HIV infection associated with tuberculosis in the Perm district and Irkutsk Region. Acta Biomedica Scientifica. Byulleten VSTSN SO RAMN. 2016; 1 (5 (111)): 142—4. (in Russian)]
34. Левашев Ю. Н. Клиническое значение штаммов *Mycobacterium tuberculosis* различных генотипов, циркулирующих на Северо-Западе России. Медицинский академический журнал. 2004; 4 (1): 56—61. [Levashev Yu. N. The clinical significance of *Mycobacterium tuberculosis* strains of various genotypes circulating in North-West Russia. Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal. 2004; 4(1): 56—61. (in Russian)]
35. Mathuria S. P., Srivastava G. N., Sharma P., et al. Prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype and its association with drug resistance in North India. J. Infect. Public Health. 2017; 10 (4): 409—14.
36. Balabanova T., Radiulyte B., Davidaviciene E., et al. Survival of drug resistance tuberculosis patients in Lithuania: retrospective national cohort study. B. M. J. Open. 2011; 1(2): e000351.
37. Kubica T., Agramova R., Wright A., et al. The Beijing genotype is a major cause of drug-resistant tuberculosis in Kazakhstan. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2005; 9(6): 646—53.
38. Bishai W., Graham N. M., Harrington S., et al. Molecular and geographic patterns of tuberculosis transmission after 15 years of directly observed therapy. JAMA. 1998; 280 (19): 1679—84.

Поступила 09.07.2019.

Принята к печати 29.07.2019.



## ДАЙДЖЕСТ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**1194. The Law and Ethics of Fetal Burial Requirements for Reproductive Health Care. Закон и этика погребения плода: требования к системе репродуктивного здоровья.** В мае 2019 г. Верховный Суд Соединенных Штатов принял закон об аборте, который предписывает любому врачу или учреждению, осуществляющему аборт, похоронить или кремировать останки плода по правилам, не отличающимся от требований к захоронению трупов. Сторонники закона утверждают, что это отражает уважение к нерожденной жизни, предписывая достойные похоронные процедуры для эмбриона. Противники принятия закона считают, что это требование неоправданно обременяет женщин, сокращает доступ к аборту, делает его слишком дорогим для любого клинициста или учреждения, где его осуществляют за счет значительного удорожания услуг. Кремация плода обходится примерно в 500 долларов и более чем в 2 раза больше суммы на захоронение. По мнению авторов, обязанность клиник захоронивать эмбриональные останки как и умерших детей должна служить законным интересам плода и граждан и ограничивать право на аборт путем строгого контроля.



**1195. Performance measures for small-bowel endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative ESGE. Показатели эффективности эндоскопии тонкой кишки: Европейское общество эндоскопии желудочно-кишечного тракта (ESGE).** Качество инструментальной эндоскопии оценивается по следующим категориям: 1) обоснованные показания для исследования, надлежащее выполнение инструкции по подготовке кишечника; 2) полноценность исследования: планирование и достижение точки максимальной глубины введения зонда, описание границ исследования в заключении; 3) выявление патологии: достоверное обнаружение участков поражения, надлежащая фотодокументация; 4) лечение обнаруженной патологии, фиксация обнаруженных/пролеченных участков поражения, успешные терапевтические вмешательства; 5) фиксация осложнений: частота осложнений при диагностических и лечебных процедурах; 6) количество процедур, определяющее уровень подготовки клиники; 7) ощущения пациента: процедура должна быть комфортной для пациента.



**1196. Vacationing More Often May Reduce Metabolic Syndrome Risk. Отдых чаще может снизить риск метаболического синдрома.** Большинство американцев (74%) имеют оплачиваемый отпуск, но реализуют его для отдыха только около половины. Авторы исследовали состояние 63 женщин, работающих в сфере здравоохранения или образования, средний возраст которых составлял 43 года. Они отметили, что определяющие метаболический синдром симптомы (большая окружность талии, гипертония, повышенный уровень триглицеридов, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и повышенный уровень глюкозы в крови) можно контролировать изменениями образа жизни, которые реализуются во время активного отпуска, что снижает риск развития сердечных заболеваний, инсульта и диабета. Каждый дополнительный отпуск приводил к снижению риска развития метаболического синдрома на 24%.



**1197. Adult Immunization Update. Иммунизация взрослых.** Отмечается, что иммунизация продолжает предотвращать заболеваемость и смертность. В течение последних двух лет Управлением по контролю за лекарствами США были одобрены две новые вакцины для взрослых: вакцина против опоясывающего герпеса и одноантигенная рекомбинантная вакцина против гепатита В с новым адъювантом. В статье подробно обосновывается и описывается график иммунизации для взрослых пациентов Консультативного комитета по иммунизации США 2019 г. по возрастным группам.



**1198. National Trends in Colorectal Cancer Incidence Among Older and Younger Adults in Canada. Национальные тенденции заболеваемости колоректальным раком среди пожилых и молодых в Канаде.** Колоректальный рак является вторым по распространенности раком в Канаде (26 800 случаев в 2017 г.). Исследователи использовали данные национальных регистров рака — 688 515 случаев с 1969 по 2015 г. Установлено, что заболеваемость снизилась у пожилых людей, а у молодых увеличилась (у мужчин ежегодно на 3,47%, у женщин — на 4,45%). Учитывая, что молодые люди — лица с низким риском возникновения заболевания, этот эпидемиологический сдвиг вызывает озабоченность. Рост заболеваемости требует дополнительных исследований возможных факторов риска, которые могут влиять на эти когорты. Первичная профилактика должна быть приоритетным направлением для сокращения числа молодых людей в будущем, у которых может развиваться колоректальный рак.



**1199. Will Increasing Primary Care Spending Alone Save Money? Сэкономит ли деньги увеличение расходов на первичную медико-санитарную помощь?** В последние годы государственные органы США рассматривают возможность увеличения расходов на первичную медико-санитарную помощь для улучшения здоровья населения и снижения общих расходов на здравоохранение. Достоверно доказана экономическая эффективность скрининга рака, иммунизации. В то же время идея о том, что каждый доллар, потраченный на первичную медико-санитарную помощь, может привести к долларовой экономии, вызывает дебаты. На сегодняшний день доказательства того, что общее увеличение расходов на первичную медико-санитарную помощь приведет к экономии затрат на здравоохранение в целом по стране, недостаточны.



*Ознакомиться с предыдущими материалами данной рубрики можно на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by) в разделе «Дайджест медицинской литературы».*

*Подготовил Ю. Г. Дегтярев*



Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ

**ПРОФЕССОР М. Б. КРОЛЬ: ЖИЗНЬ УЧЕНОГО В ЭПОХУ ПЕРЕМЕН**

Редакция журнала «Здравоохранение», Минск, Беларусь

Статья посвящена основоположнику отечественной неврологии, одному из организаторов высшего медицинского образования в Беларуси, декану медицинского факультета Белорусского государственного университета, первому редактору журнала «Белорусская медицинская мысль» (предшественник журнала «Здравоохранение») — профессору Михаилу Борисовичу Кролю. Отражены основные этапы жизни, педагогической, научной и общественной деятельности ученого.

**Ключевые слова:** М. Б. Кроль, неврология, педагогическая, научная, общественная жизнь ученого.

*The article is dedicated to prof. Mikhail B. Krol, the founder of the national neurology, one of the organizers of Belarus higher medical education, dean of the medical faculty of Belorussian State University, the first editor-in-chief of Belorusskaya meditsinskaya mysl journal (preceding Zdravookhranenie journal). The scientist's basic life stages as well as the pedagogical, scientific, and public activities are reflected.*

**Key words:** M. B. Krol, neurology, scientist's pedagogic, scientific, public life.

HEALTHCARE. 2019; 9: 72—74.

PROFESSOR M. B. KROL: SCIENTIST'S LIFE IN THE ERA OF TRANSFORMATIONS

Yu. G. Degtyarev

В ряду отечественных ученых Беларуси достойное место занимает Михаил Борисович Кроль — невропатолог, академик АН БССР, член-корреспондент АН СССР, заслуженный деятель науки БССР, доктор медицинских наук, профессор.

Родился Михаил Борисович в семье мещан 18 февраля (2 марта) 1879 г. в Минске. Вскоре семья переехала в Либаву (Лиепая), где Михаил поступил в гимназию. Во время учебы он освоил идиш, немецкий, английский и французский языки. Окончив гимназию с золотой медалью в 1896 г., что открывало дорогу в любой университет Российской Империи, поступает на медицинский факультет Московского университета. Средства на жизнь зарабатывал переводами и уроками иностранных языков. На IV курсе произошла встреча с приват-доцентом Л. С. Минором (1885—1942), который преподавал неврологию и психиатрию. Он заинтересовал пытливого студента неврологией и под его руководством М. Б. Кроль выполнил свою первую научную работу «О центральной гематомии без изменения позвоночника». В дальнейшем на протяжении всей жизни Михаил Борисович будет связан со своим учителем и в 1932 г. сменит его на посту заведующего кафедрой нервных болезней 2-го Московского медицинского института [1].

Университет окончен в 1901 г. и уже через 2 мес М. Б. Кроль выступил с результатами своей научной работы на VIII Съезде русских врачей памяти Н. И. Пирогова в Москве, что было большой честью для молодого доктора. Пройдя годичную стажировку в терапевтической клинике, он сделал профессиональный выбор и начал углубленно заниматься неврологией, сначала в «нервном кабинете» Алексеевской

амбулатории на Девичьем поле, которым заведовал Л. С. Минор, и одновременно в неврологическом отделении Яузской больницы. Усердие молодого врача было замечено, в 1904 г. его направили на усовершенствование в клиники Западной Европы. В 1906 г. Л. С. Минор, избранный заведующим кафедрой нервных болезней Московских высших женских курсов (в последующем 2-й Московский медицинский институт), пригласил М. Б. Кроля на должность внештатного сотрудника кафедры. Через 3 года он — ассистент, затем доцент кафедры, где проработал до 1924 г. Лекции Михаила Борисовича отличались ясностью, глубиной изложения материала и пользовались успехом у студентов [2].

Молодой ученый начал заниматься новыми в то время разделами неврологии — проблемами афазии, апраксии и вирусными заболеваниями нервной системы. На I съезде Русского союза психиатров и невропатологов, организованном в память С. С. Корсакова (Москва, 1911), он выступил с программным докладом «К клинике и топической диагностике афатических и апрактических расстройств», а в 1913 г. с докладом на эту тему — на Международном конгрессе в Лондоне. Итогом научных исследований стала докторская диссертация «Материалы к изучению апраксий», защищенная в 1914 г. Первая мировая война нарушила дальнейшие планы, Михаил Борисович добровольцем ушел на войну, руководил психиатрическим пунктом Красного Креста Западного фронта в Минске. После Февральской революции 1917 г. возвратился в Москву на кафедру Л. С. Минора, где читал приват-доцентский курс по избранным разделам неврологии. В 1918 г. его утвердили в ученом звании профессора [3].



После Октябрьской революции М. Б. Кроль по заданию Наркомздрава РСФСР осуществлял контроль над работой неврологических отделений и психиатрических больниц Москвы. О нем сложилось мнение как об опытном и эрудированном невропатологе. В числе тридцати известных врачей России и Германии профессор М. Б. Кроль принимал участие в лечении В. И. Ленина. Сохранилось письмо Н. К. Крупской от 9 апреля 1921 г. М. Б. Кролю: «Многоуважаемый Михаил Борисович, посылаю Вам карточку В. И., о которой Вы вчера мне говорили. Крепко жму руку. Еще раз большое Вам спасибо за доброе отношение к нам — и ко мне, и особенно к Владимиру Ильичу». Статус «лечащего врача Ленина» обеспечил ученому определенные преимущества в общении с властными структурами [4, 5].

В январе 1921 г. М. Б. Кроль приказом Наркомпроса РСФСР в числе научных работников — уроженцев Беларуси — был назначен членом комиссии по организации университета в Минске. Он активно включился в работу. 30 октября 1921 г. выступил на торжественном заседании, посвященном открытию Белорусского государственного университета (БГУ) с научным докладом «Мышление и речь». Учитывая большой объем работы в столице, Михаил Борисович больше времени проводил в Москве, окончательно переехал в Минск только в 1924 г. Его назначили деканом медицинского факультета БГУ, избрали заведующим кафедрой нервных болезней (1924), одновременно он руководил созданной им клиникой нервных болезней. Помимо учебных задач приходилось решать административно-хозяйственные вопросы, много внимания он уделял подготовке кадров по неврологии, активно занимался научной работой, сотрудничал с зарубежными учеными, публиковал статьи в российских и немецких журналах [5, 6].

В 1925 г. клиника нервных болезней получила от международной благотворительной организации «Джойнт» (Американский еврейский объединенный распределительный комитет) гуманитарную помощь в размере 5 тыс. долларов США (в современном эквиваленте 100 тыс. долларов), что позволило оснастить клинику современным медицинским оборудованием. На базе клиники в 1924 г. был создан Белорусский государственный институт физиотерапии, который возглавил М. Б. Кроль (1924—1930).

Михаил Борисович принял активное участие в организации нового журнала «Белорусская медицинская мысль» — органа Народного комиссариата здравоохранения БССР, который начал издаваться в 1924 г. Вместе с заместителем народного комиссара здравоохранения Е. Ю. Зеликсоном он являлся его первым редактором. В статье «Медицинский факультет Белорусского государственного университета (мысли, итоги, перспективы)», опубликованной в 1928 г., Михаил Борисович проанализировал его работу. К этому времени были сформированы кафедры, отработывались методики преподавания, налаживались связи факультета с органами Наркомздрава и практического здравоохранения, велась научная работа. В соответствии с политикой белоруссизации (1925—1928) почти на всех кафедрах занятия проводились на белорусском языке,

был увеличен набор студентов-белорусов. В 1930 г. медицинский факультет реорганизован в Белорусский государственный медицинский институт, профессор М. Б. Кроль стал его первым директором [7].

В 1931 г. Михаилу Борисовичу присвоено почетное звание заслуженного деятеля науки БССР, его избрали действительным членом АН БССР, заместителем председателя Ученого медицинского совета Наркомздрава. Он активно занимался общественной работой, являлся депутатом Минского городского совета (1924—1932), членом многочисленных аттестационных, методических и квалификационных комиссий, участвовал в работе Всесоюзной ассоциации работников науки и техники для содействия социалистическому строительству, в 1930 г. вступил в ряды ВКП(б) [2, 5].

Профессор М. Б. Кроль принимал деятельное участие в работе АН БССР, вел энергичную борьбу с «представителями антинаучных течений в медицине». В январе 1931 г., будучи председателем комиссии рабоче-крестьянской инспекции (РКИ) по чистке кафедры антропологии Белорусской академии наук (заведующий — профессор А. К. Ленц), опубликовал статью (к этому времени политика белоруссизации закончена), где писал: «РКИ БССР провела большую работу через бригады рабочих и научных работников по просмотру и анализу продукции отдельных кафедр БАН (Белорусской академии наук). Из чистой, объективной науки прет нацдемовский дух, прет социальный заказ националдемократов обосновать «самобытность белорусского народа». Комиссия делает вывод: «...выполняя во всей своей деятельности социальный заказ националдемократов, кафедра антропологии идет вразрез с Ленинской национальной политикой. Вся продукция кафедры проникнута национальным, вернее национал-демократическим содержанием».

В 1932 г. М. Б. Кроль переехал в Москву, где его избрали заведующим кафедрой нервных болезней 2-го Московского медицинского института. Одновременно он являлся директором клиники нервных болезней Всесоюзного института экспериментальной медицины и директором клинического сектора этого института. В 1934—1938 г. Михаил Борисович — главный врач больницы 4-го Главного управления Минздрава СССР, в 1932—1939 г. — ответственный редактор журнала «Неврология и психиатрия», редактор отдела «Неврология, невропатология, психиатрия, психология» первого издания Большой медицинской энциклопедии. В 1934 г. М. Б. Кроля избрали председателем правления Московского общества невропатологов и психиатров, в 1935 г. — председателем правления Всесоюзного общества невропатологов и психиатров. В это же время он занимал пост заместителя председателя Ученого медицинского совета Наркомздрава СССР и председателя экспертной комиссии по неврологии и психиатрии при ВАК СССР, неоднократно избирался депутатом Московского городского совета. В 1939 г. М. Б. Кроль был избран членом-корреспондентом АН СССР. В 1935 г. М. Б. Кроль возглавил советскую делегацию ученых на II Международном неврологическом конгрессе в Лондоне. В составе делегации были академик И. П. Павлов и профессор Л. С. Минор [8, 9].

На II Всесоюзном съезде невропатологов и психиатров (1936) профессор М. Б. Кроль выступил с критикой «идеалистической позиции генетики». Народный комиссар здравоохранения РСФСР Г. Н. Каминский, поддержавший позицию генетиков, возражал. Однако влияние М. Б. Кроля было настолько велико, что в газете «Правда» появилась статья «По ложному пути», в которой осуждались пропагандисты «лженаучных теорий».

Необходимо отметить плодотворную научно-педагогическую деятельность профессора М. Б. Кроля. Он опубликовал свыше 120 научных работ по различным вопросам неврологии, физиотерапии, организации здравоохранения и медицинского образования. Его исследования посвящены проблемам афазии, апраксии и агнозии. Он указал на тесную взаимосвязь функций головного мозга, гнозиса, праксиса и речи, дал новое представление о синергических и тонических рефлексах, гиперкинезах, реперкуссии и хронаксии, исследовал барьерные функции нервной системы, занимался изучением поражений нервной системы при инфекционных и вирусных заболеваниях. Одним из первых дал клиническое описание нового в то время заболевания — клещевого энцефалита, участвуя в 1937—1938 гг. в экспедиции по изучению данного заболевания. На основе клинических данных показал значение адаптационной роли вегетативной нервной системы, описал чрезмерное оволосение или выпадение волос на коже в области иннервации седалищного нерва при пояснично-крестцовом радикулите (симптом Кроля), успешно работал над восстановлением нарушенных функций у пациентов с заболеваниями нервной системы. Совместно с М. С. Маргулисом и Н. И. Проппер-Гращенковым написал учебник нервных болезней в 3 томах, который издавался три раза (1933—1934, 1937, 1939). Широкую известность получила монография М. Б. Кроля «Невропатологические синдромы», изданная на немецком (1929), испанском (1933) и русском (1936) языках. Монография переиздана под редакцией и с дополнением Е. А. Федоровой (1966) [1, 2, 5].

Михаил Борисович скоропостижно скончался 6 августа 1939 г., похоронен в Москве на Новодевичьем кладбище. На надгробии надпись «Кроль Михаил Борисович (1879—1939) — невропатолог, член-корреспондент АН СССР». По решению Наркомздрава СССР память ученого увековечена в учреждениях, которыми он руководил: в клинике нервных болезней Всесоюзного института экспериментальной медицины установлен бюст, а в клинике нервных болезней Минского медицинского института — мемориальная доска [5].

После смерти М. Б. Кроля, на протяжении десятилетия, определявшего развитие советской неврологии, на него обрушилось немало критики. В постановлениях Президиума АМН СССР и Пленума правления Всесоюзного общества невропатологов и психиатров (1951) указывалось: «М. Б. Кроль старался безуспешно объединить механистические концепции буржуазных ученых с теоретическими взглядами рус-

ских физиологов-материалистов... преклонение перед буржуазной наукой привело М. Б. Кроля к тому, что он недооценивал значения прогрессивных исследований русских ученых...».

Михаил Борисович Кроль — сложная и противоречивая фигура в отечественной медицинской науке, годы жизни которого совпали с трагическим переломным периодом в истории государства. Сформировавшись как ученый в дореволюционной России, он принял политику Советского государства и был активным проводником его идеологии. Однако, несмотря на неоднозначную оценку общественно-политической деятельности, М. Б. Кроль оставил о себе память как талантливый ученый, организатор высшего медицинского образования и основоположник отечественной неврологии в Беларуси.

#### Контактная информация

Дегтярев Юрий Григорьевич — д. м. н., доцент, зам. главного редактора.

Учреждение «Редакция журнала «Здравоохранение».

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

Сл. тел. + 375 17 226-21-66.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Профессор М. Б. Кроль: [Некролог]. Клиническая медицина. 1939; 17 (9—10): 123—124. [Professor M. B. Krol: [Obituary]. *Klinicheskaya meditsina*. 1939; 17 (9—10): 123—4. (in Russian)]
2. Марков Д. А. Академик М. Б. Кроль: [Некролог]. Медицинский журнал БССР. 1939; 10—11: 142—143. [Markov D. A. Academician M. B. Krol: [Obituary]. *Meditsinskiy zhurnal BSSR*. 1939; 10—11: 142—3. (in Russian)]
3. Академик Михаил Борисович Кроль: [Некролог]. Советская медицина. 1939; 20: 47. [Academician Mikhail Borisovich Krol: [Obituary]. *Sovetskaya meditsina*. 1939; 20: 47. (in Russian)]
4. Проппер-Гращенков Н. И. М. Б. Кроль: [Некролог]. Вестник АН СССР. 1939; 11: 8—9. [Propper-Grashchenkov N. I. M. B. Krol: [Obituary]. *Vestnik AN SSSR*. 1939; 11: 8—9. (in Russian)]
5. Марков Д. А., Инсаров И. А. М. Б. Кроль (1879—1939). Здравоохранение Белоруссии. 1972; 5: 80. [Markov D. A., Insarov I. A. M. B. Krol (1879—1939). *Zdravookhranenie Belorussii*. 1972; 5: 80. (in Russian)]
6. Маркаў Д. А. Кроль Міхаіл Барысавіч — савецкі вучоны ў галіне нейрапаталогіі. Минск: БелСЭ, 1972. Т. 6. С. 114—115. [Markau D. A. Krol Mikhail Barysavich as a Soviet scientist in the field of neuropathology. *Minsk: BelSEh*. 1972; 6: 114—5. (in Belorussian)]
7. Змачинская Н. Ф., Мальковец М. В., Пересада А. Н. Заведующие кафедрами и профессора Минского медицинского института (1921—1996): биографический справочник. Минск: МГМИ, 1999. 430 с. [Zmachinskaya N. F., Malkovets M. V., Peresada A. N. Heads of departments and professors of Minsk Medical Institute (1921—1996): a biographical guide. *Minsk: MGMI*; 1999. 430 s. (in Russian)]
8. Кроль Михаил Борисович. Белорусская ССР: Краткая энциклопедия. Минск, 1982. Т. 5. С. 334. [Krol Mikhail Borisovich. *Belorusskaya SSR: Short encyclopedia*, Minsk. 1982; 5: 334. (in Russian)]
9. Улашчик В. С. Михаил Борисович Кроль (1879—1939). Здравоохранение. 2014; 1: 69—70. [Ulashchik V. S. Mikhail Borisovich Krol (1879—1939). *Zdravookhranenie*. 2014; 1: 69—70. (in Russian)]

Поступила 18.07.2019.

Принята к печати 26.07.2019.

*Михаил Борисович Кроль — один из организаторов и первый редактор журнала «Белорусская медицинская мысль» — предшественника журнала «Здравоохранение» — занимает достойное место в ряду отечественных ученых и организаторов высшего медицинского образования. Редакция обратилась к творческому наследию профессора М. Б. Кроля и публикует статью «К вопросу о методике преподавания на медицинских факультетах», которая и сегодня сохранила свою актуальность.*

ПРОФЕССОР М. Б. КРОЛЬ

## К ВОПРОСУ О МЕТОДИКЕ ПРЕПОДАВАНИЯ НА МЕДИЦИНСКИХ ФАКУЛЬТЕТАХ

Вопрос о методах преподавания в высшей школе занял центр внимания с тех пор, как студенческие массы стали принимать более активное участие в строительстве высшей школы. Общая переоценка ценностей, колебание авторитарного мышления, критика многих косных традиций коснулись и академического преподавания. Все его недостатки давно осознаны и преподавательским персоналом не только у нас, но и в Зап. Европе и в Америке. Но только когда громко заговорило главное лицо, которое является объектом воздействия университетского преподавания, весь вопрос о методике преподавания стал переходить на более реальную почву. На проходивших в Германии после революции 1918 г. съездах и преподаватели университетов и учащиеся высказывались за необходимость изменения методов, отчасти и содержания преподавания.

В предисловии к книге Tilney и Riley (1920 г.) американский анатом.... указывает на важность изменения системы преподавания медицины и, между прочим, на необходимость прочнее связать между собой «premedical, preclinical and clinical studies». У нас в России этот вопрос возникал у всех интересовавшихся высшей школой. Было слишком очевидно, что средний студент выносит из университета слишком мало. Редко кто из студентов вступает в клинику с хорошими знаниями естественных наук. И лишенная необходимого естественно-научного фундамента вся дальнейшая медицинская надстройка, вся дальнейшая врачебная деятельность остается висеть в воздухе. Когда в последнее время вся клиническая медицина далеко вышла за пределы пресловутой аускультации и перкуссии и все более стала основываться на последних завоеваниях биохимии и биофизики, когда клинические лаборатории стали значительно обогащаться новыми методами, и все процессы начинают представляться нам под несколько иным аспектом более точной науки, — отрыв современного медицинского преподавания от преподавания физико-химических корней медицины стал особенно ощутителен. С другой стороны, последние поколения студентов приносят в университет крайне недостаточные знания и естественно-научные в особенности. Но вместе с тем, студент не может довольствоваться лишь формальным и механическим усвоением предметов. Да мыслимо ли запомнить численные факты и формулы? А жизнь создает все новые комбинации фактов. Чтобы в них разобраться, требуются опреде-

ленные навыки мышления, и где будущему врачу их приобрести, если не в университете? И вот по двум пунктам преимущественно и высказывается недовольство преподаванием медицины: во-первых, не хватает глубокой взаимной увязки «premedical, preclinical and clinical» дисциплин; во-вторых, на факультете практикуется слишком мало приемов, развивающих научное и в частности научно-медицинское мышление у студентов.

### I.

Для того, чтобы прочнее связать естественно-научные и медицинские дисциплины, рекомендуется комплексный метод.

Сущность его в том, что вокруг определенной темы концентрируется все преподавание так, что отдельные дисциплины освещают ее со всех сторон. Изучаемый предмет встает перед изучающим во всей своей многогранности, под различными аспектами. Изучая корову, учащийся знакомится и с ее анатомией и физиологией, с географией ее распространения, с ее значением для человека, с бытом и историей культуры, с принципами зоопсихологии, с утилизацией отдельных частей ее тела и с технологией, с химией и т. д. и т. п.

В начальной школе подобная концентрация не трудно выполнима. Объем каждой дисциплины невелик, и преподаватель вполне в состоянии овладеть общими сведениями из разных дисциплин, входящих в данный цикл. В начальной школе комплексный метод под тем или иным названием получил уже неоспоримое право гражданства. Он здесь вполне соответствует психологии школьника, его миропониманию. Для детей младшего возраста «лес» существует как целое с его фауной, флорой, физикой, технологией, культурой, даже медициной (местные болезни, лечебные травы) и т. д. Учащиеся школы 2-й ступени обладают уже способностью отвлечения и классификации. Они улавливают сходство между некоторыми элементами леса и элементами других циклов (море). И не только улавливают, они на этих сходных чертах особенно останавливаются, ими заинтересовываются. Развивающаяся пытливость, совершенствующийся анализ поддерживает интерес к отвлечениям и к изучению отдельных наук (физика, химия, биология, социология, история), обобщающих все виденное и все узнанное, выводящие «законы», «закономерности». Комплекс «лес» распадается, разные его стороны изучаются

в отдельных науках. Здесь комплексный метод уже встречает большие затруднения, с одной стороны, в необходимости большого углубления изучения каждой стороны явления, в неизбежной специализации преподавателей, с другой стороны, в запросах и требованиях растущего интеллекта учащегося, стремящегося к обобщению, к разрыву рамок «цикла». Вот почему применение комплексного метода в школе 2-й ступени много сложнее и во всяком случае не может в настоящее время считаться безусловно разрешенным. Если трудовой школе 2-й ступени будет придан более профессионалистский уклон, тогда быть может комплексный метод найдет в ней более естественное применение.

Вопрос о комплексном методе в высшей школе в высокой степени интересный, но для его правильного разрешения надо относиться к нему без предвзятости, а тем более без фетишистского взгляда... Выполняя задание государства и общества, медицинский факультет должен выпускать определенное количество хороших профессионалов врачей, умеющих и бороться с возникшими болезнями, и способных вести всю предупредительную борьбу за охрану здоровья населения. Неосновательны возражения, которые часто выставляют против «профессионалистского» направления высшей школы, требуя от нее прежде всего «общего образования». В профессионализме нет элементов, исключающих общее образование. Наоборот нет квалифицированного профессионала вне научных методов исследования, наблюдения, анализа, синтеза, мышления, работы. Но медицина, глубоко коренящаяся в естественных и биологических науках тогда ляжет в основу деятельности квалифицированного профессионала, когда все соприкасающиеся науки будут тесно спаяны друг с другом, взаимно прорастут друг в друга. Для этого в виде панацеи предлагается комплексный метод.

В сущности все преподавание медицины является одним огромным циклом. Тема его — человек в здоровом и больном состоянии. Однако этот цикл обрастает таким громадным комплексом знаний, что он далеко превосходит сравнительно небольшой объем знаний, обычно группирующихся в виде цикла вокруг какой-нибудь общей темы. Естественно поэтому стремление разбить все преподавание медицины на отдельные более частые циклы, из которых каждый имел бы своим предметом определенный разряд явлений, рассматриваемых с точки зрения различных наук. Наиболее разработанной попыткой в этом направлении является проект Гус'а.

В нем предусмотрены комплексы механический, химический, гидравлический, газовый, биологический, энергетический. Эти шесть комплексов образуют первый цикл (первые два курса), изучающий человека в состоянии устойчивости, нормы. На 3-м курсе изучаются циклы: патологический, терапевтический и профилактический (гигиена с эпидемиологией). Наконец последний цикл, цикл медицинской техники состоит из пропедевтической и из клинической части. Первая охватывает семиотику и методику ис-

следования болезней (по клиникам), вторая состоит из комплексов клинического, поликлинического и диспансерно-профилактического. Каждый комплекс первого цикла включает в себя различные дисциплины, освещающие разные стороны основного представления. Так, механический охватывает из физики механику, из анатомии учение о скелете и мышцах, из физиологии частную физиологию движений, из гистологии учение о клетке. Энергетический комплекс включает из физики энергетику, из анатомии неврологии, из физиологии общую нервно-мышечную физиологию, из гистологии строение нервной ткани. Циклы последних курсов не разработаны, образуя конгломерат клинических, resp, санитарно-профилактических дисциплин.

Нельзя не сочувствовать некоторым практическим выводам из этого эскиза, как например тому, что физиология должна читаться не год, а два. Может быть можно было бы даже примириться с выводом, который напрашивается из общего плана, хотя он явно в нем и не выражен. Я имею ввиду возможность сокращения терапевтических клиник до двух, с тем, чтобы студенты ее слушали — хотя бы по примеру Германии — 4 (или 3) семестра, правда с ежеднев. лекц., вместо теперешних 6 семестров. Тоже относится и к хирургии. Конечно, при этом следует значительно расширить факультетские курсы, а также поликлиническое преподавание.

Однако нельзя обойти некоторые существенные дефекты упомянутого эскиза. Остается совершенно неразрешенной главная проблема увязки чисто клинических или профилактических предметов с premedical preclinical studies. Поражает полная оторванность предметов старших курсов от предметов младших. А между тем современная биофизика и биохимия освещает много патологических процессов. Изучение их с этой точки зрения на младших курсах, конечно, не имеет места. Напомню о значении взаимоотношения тех или иных ионов в тканях, о значении изменения щелочности тканей, о ферментах крови, о колебаниях поверхностного натяжения, о значении инкретов и т. д. Преподавание физики растягивается на 4 семестра. Против этого ничего нельзя было бы возразить, если бы в комплексах, которые проходятся на первых семестрах, не понадобились сведения из тех глав физики, которые приурочены к третьему или четвертому семестрам. Действительно, как в физиологии пищеварения из 2-го, химического, комплекса (2-й семестр) обойтись без химии коллоидов из пятого, биологического комплекса или без нервно-мышечной физиологии, относящейся к шестому комплексу.

Важным дефектом упомянутого эскиза следует признать некоторую искусственность и даже схоластичность принципа деления на комплексы. К энергетическому комплексу рядом с электричеством отнесена нервная физиология между тем как электрическими или энергетическими явлениями характеризуется деятельность всех органов и тканей. Деление на циклы применительно к эскизу Гус'а, слишком мало

считается с современными естественно-научными и биологическими точками зрения, сближающими явления, описываемые в разных главах физики, химии и т. д. Эскиз Гус'а фиксирует несколько устарелую классификацию, разрывает принадлежащие вместе процессы по линиям, где по существу и по тенденции научного прогресса не должно быть такого разъединения фактического материала. Слишком тесно связаны между собою, слишком явно переходят один в другой биологические процессы, чтобы между ними можно было проводить столь искусственные перегородки. От них извращается перспектива.

Эту мысль можно было бы иллюстрировать бесчисленными примерами. Ограничусь лишь одним мелким, сознавая, что в деталях его толкования могут быть некоторые разногласия. Речь идет о мышечной функции. При движении, процессе «энергетическом» — как известно, сокращаются определенные составные части поперечнополосатой мышцы. При покое, т. е. при состоянии, которое скорее отнесут к статике (к «механическому комплексу») точно также происходит функция определенных, вероятно, других, саркоплазматических, составных частей мышц. Дело осложняется еще тем, что во время движения функционирует не только миодинамическая, если можно так выразиться, но и миостатическая компонента. Более того, нормальные движения возможны исключительно при безукоризненном функционировании всех элементов миостатических. Изучение токов действия, а также и химизма в мышцах при разных типах движений, произвольных или рефлексорных, и мышцах агонистах и антагонистах показало крайнюю сложность проблемы и условность границ между явлениями статическими и динамическими в живом организме. И если еще учесть электрические, химические явления и процессы газового обмена в мышцах, то станет ясным, как искусственно отнесение изучения мышечной системы к тому или иному циклу. Мною не случайно взят пример из области тонуса. Сложность этой проблемы тем более заслуживает быть подчеркнутой, что явления тонуса и его нарушения может быть лежат в основе большинства биологических и патологических процессов. Можно ли их уложить в один из циклов, созданных по принципу элементарной вульгаризации, более чем сомнительно.

Конечно, в большей или меньшей степени могут быть названы искусственными любые классификации, в том числе обычная классификация наук на медицинском факультете. Действительно, где грань между физикой и химией, химией и физиологией, физиологией и патологией и т. д.? Можно было бы указать на многочисленные примеры, как представитель одной дисциплины крайне плодотворно работал в смежной. Так, наш знаменитый И. П. Павлов начал с фармакологии, работы недавно умершего фармаколога Кравкова в области физиологии всем известны. Выдающийся голландский профессор фармакологии... со своими многочисленными сотрудниками, в частности с отологом de-Kleyn'ом создал новую главу физиологии: о шейных рефлексках. Хирурги Horsley,

Kocher, Krause, Foerster (он же невропатолог), Cushing обессмертили себя работами по физиологии головного и спинного мозга. Где наконец грань между хирургическими и внутренними болезнями? И где наконец границы между лечением и профилактикой?

Из всего этого следует сделать тот вывод, что, раз без классификации (*divide et impera!*) нет возможности учиться, то, не забывая про условность деления, следовало бы придерживаться пока того деления материала, который учитывает особенность метода каждой науки. «Комплексовать» медицинские науки около какой-нибудь темы (механический, энергетический и т. д. циклы) пока по крайней мере невозможно. Мы должны пока держаться общепринятого деления на отличающиеся друг от друга по методу науки, постепенно расширяя и углубляя так называемые пограничные области. Связь же между отдельными дисциплинами, та необходимая увязка *premedical, preclinical and clinical studies*, о которой пишет Huntington, должна установиться не путем введения искусственных комплексов, а путем такого рода «комплексования», как он диктуется самой жизнью. Я бы здесь указал на следующие возможности. Преподавание на так называемом основном отделении должно быть проникнуто определенной целевой установкой. Ни на минуту не должно упускаться из виду, что речь идет о подготовке будущих врачей. Преподаванию должен быть придан конкретный практический характер. Все семинарии, примеры, практические работы, лабораторные занятия и задачи по физике, химии, гистологии, физиологии и т. д. должны иметь своими темами конкретные приложения в медицине. Напр. всю физическую оптику должно иллюстрировать учением о преломляющих средах глаз, об очках, главу о механике примерами из физиологии движений или кровообращения. На практических занятиях по электричеству должно происходить ознакомление с электрическими приборами, применяемыми в клинике, с электрокардиографией и т. д. Таким путем нужно внедрить в естественно-научные дисциплины чисто медицинские постановки вопросов. В ряде учебников, напр. в руководстве по физиологии Landois-Rosemann, в каждой главе имеются справки из соответствующих отделов физики, химии, анатомии, патологии и клиники.

Важнейшим способом связать естественно-научные дисциплины с клиническими является основательное ознакомление студентов первых же курсов в химических, физических, физиологических и др. лабораториях с основными методами клинического исследования, а также с разнообразными методами регистрации биологических процессов. Методика исследования — важнейшее звено, которое связывает естественные и чисто медицинские дисциплины.

Особенно при том значении, которое все более приобретают новые физико-химические методы в медицине основательное ознакомление с методологией исследования — один из лучших педагогических приемов для «комплексования» различных дисциплин, преподающихся на медицинском факультете.

Но наиболее действительным, ближе всего подходящим к «комплексному» методу является тот, к которому привела сама жизнь медицинских факультетов особенно в Германии. Здесь налицо действительная увязка естественно-научных дисциплин с медицинскими. Здесь комплексный метод осуществляется в каждой почти клинике, по крайней мере в основных клиниках внутренних и хирургических болезней. При клиниках существует целый ряд лабораторий и кабинетов по химии, в частности по коллоидальной, по физиологии, эндокринологии, серологии, патологической анатомии, бактериологии, экспериментальной патологии. Во главе этих лабораторий и кабинетов стоят выдающиеся специалисты. В клинике Kraus'a в Берлине более десятка профессоров, являющихся клиническими ассистентами, читают соответственные частные курсы и ведут практические занятия со студентами и стажирующими врачами. Правда, вся масса студенчества не вовлекается в работу в отдельных кабинетах и лабораториях. Но для желающих такая возможность дана. Преимущественно эти вспомогательные кабинеты и лаборатории носят научно-исследовательский характер, служат для всестороннего разрешения общих заданий, которые преследует данная клиника. Подобная «комплексная» работа, подобное сотрудничество в разрешении сложных клинических, биологических, профилактических проблем является невероятно плодотворной. И у нас в России жизнь толкает на такого типа комплексный метод. И нам известен ряд клиник с прекрасными лабораториями по «premedical and preclinical» дисциплинам. Правда, чтобы это повести в широком масштабе, требуются большие средства, а также хорошо подготовленные специалисты в достаточном числе. И теми и другими мы пока не богаты. Но только таким путем, только в клинике (или больнице) с ее естественной злободневной медицинской постановкой вопросов, в обстановке, приближающейся к конкретной врачебной деятельности, возможно истинное и глубокое взаимное проникновение естественно-научных и медицинских дисциплин. К подобному идеалу мы должны всемерно стремиться: пропитывание предметов основного отделения (premedical) по возможности медицинским содержанием и организация при клиниках всех нужных лабораторий и кабинетов. Возражение, которое часто высказывается, что следует избегать повторений, совершенно не существенно. Наоборот, повторение поведет лишь к лучшему и более основательному усвоению предмета.

Наконец, важную роль в увязке естественно-научных дисциплин с медицинскими должно сыграть выдвигающееся теперь повсюду на первый план профилактическое направление. Действительно последнее требует особенно углубленного изучения этиологических и патогенетических моментов, т. е. изучения окружающей среды, законов ее изменчивости, а также выяснения всех биологических факторов, в значительной мере общезначимых для всех живых существ и определяющих заболеваемость (наследственность, конституция, эвгеника, тропизмы и т. д.).

## II.

Если комплексный метод как способ прочнее связать разрозненные дисциплины медицинского факультета не приемлем у нас лишь в тех пределах, как очерчено выше, пределах, диктуемых, кроме существа дела, еще нашей бедностью и средствами и людьми, то вопрос о способах развития в студентах научного мышления и при теперешних условиях мог бы быть разрешен лучше, чем он разрешается практикой наших факультетов.

Вернемся к вопросу о профессионализме и науке. Уже говорилось выше о том, что антагонизм между ними — плод недоразумения. Действительно, что такое наука? Один из известнейших немецких биологов Uexkull — ее определяет, как собрание вечно меняющихся — следовательно неверных — взглядов ученых, пользующихся в данный момент наибольшим признанием. Подобное определение нас не удовлетворяет. Собрание взглядов ученых — не наука. Poincare определяет науку как правило, как общение. Таблица умножения — наука. Действительно то, что дважды два всегда и всюду четыре, является величайшим обобщением. Это экономия мышления, избавляющая нас в каждом конкретном случае от нового счета, нового сложения. Это важнейшее орудие для профессионала. Но и это определение недостаточно. Оно не вскрывает глубокой внутренней связи между наукой и профессионализмом. Действительно мыслимо ли запоминать все правила, все обобщения, все «таблицы умножения?». И наука не собрание формул и правил. Наука — это умение обобщать, это метод, это умение составлять «таблицы умножения». А что такое хороший профессионал, квалифицированный врач? Это не тот, который помнит все главы медицинской науки, симптомы болезней, рецептные формулы, санитарно-гигиенические правила и т. д. А лишь тот, который при всякой конкретной обстановке правильно сумеет решать задачи, ставящиеся жизнью, который сумеет ориентироваться, анализировать, обобщать, делать выводы, т. е. пользоваться всеми методами научного мышления. И вот, научается ли студент на медицинском факультете научно мыслить? Что в этом отношении дают лекции? Нельзя не согласиться с Эмдиным (Врач. газ. 1924 г. стр. 180), что «от каждой лекции остается впечатление хорошей, годной к напечатанию научной статьи, но педагогический удельный вес такой лекции не велик: она скоро будет забыта». Большинство клинических лекций даже наших популярнейших профессоров построено так, что больной «должен служить для подтверждения хороших мыслей лектора» (Ibidem). Не лекция для разбора больного, а больной для иллюстрации лекции. Говорят, что студент научится самостоятельному научному мышлению, когда он увидит, к каким умным выводам, тонким диагнозам приходит профессор. Но это в корне неправильно. Научиться плавать можно только, бросившись в воду.

Однако не большему научатся в этом смысле студенты и на практических занятиях, при писаниях историй болезней, если они лишь пассивно будут

слушать и пассивно, граммофонно воспроизводить. Но и лекции и практические занятия приобретают сразу совершенно иной смысл, если они так построены, что заставляют самого студента самостоятельно мыслить. По дальтоновскому лабораторному способу эта цель достигается тем, что в распоряжении каждого учащегося идеально оборудованная лаборатория (или «угол» лаборатории) с исчерпывающей библиотекой по данному вопросу, со всеми необходимыми моделями, аппаратами, диаграммами и т. д. Роль руководителя исключительно проверяющая. Мы до этого не доросли, и, надо сказать открыто, не скоро дорастем. А между тем жизнь требует реформы. Дефекты слишком вопиющие, чтобы с ним примириться. И жизнь во многих местах уже указывает на те меры, которые в значительной степени способны направить преподавание на медицинских факультетах таким образом, чтобы заставить студента самостоятельно мыслить.

Первой ступенью в этом направлении являются вопросы, задаваемые студентами. Необходимо, чтобы лектор интересовался тем, понята ли его лекция, и как она понята. Необходимо, чтобы в результате лекций у слушателей возникали вопросы, а также, чтобы они научились их точно и ясно формулировать. Вопрос — проявление активности, проявление самостоятельного мышления. Если он и не правилен, он ведет к анализу, к сознательной проработке прослушанного. Вопросы и собеседования по поводу лекций необходимо возвести в систему. Тогда и лекции, необходимая предпосылка к практическим занятиям, достигнут своей главной цели — содействовать самостоятельному научному мышлению студентов.

Еще в большей степени сказанное относится к практической работе студентов в лабораториях и клиниках. Немыслимо нам заимствовать у англичан их исключительно практическую систему медицинского образования. Может быть при их огромном больничном материале, богатейших лабораториях, средствах и особенно библиотеках, наконец при условии исключительного занятия медициной, она и целесообразна. У нас же с нашими нищенскими лабораториями, где с трудом удается поддерживать *vita minima* под вечной угрозой, что и для нее крох не хватит, при отсутствии учебников и учебных пособий и абсолютной недоступности для студентов даже того небольшого печатного материала, который имеется, при недостаточности штатов учебно-вспомогательных учреждений, наконец при необходимости для большинства студентов посторонних занятий и заработков (лекции и занятия на основном отделении происходят нередко лишь по вечерам), — можно ли говорить об исключительно лабораторной, да еще дальтоновской системе медицинского преподавания?

Тем не менее необходимо со всей решительностью отойти, наконец, от пережитков в способе ведения практических занятий в лабораториях и в частности в клиниках от писания (или списывания) историй болезней, возведенного в систему преподавания и оценки успешности. В этом также нельзя не согла-

ситься с П. И. Эмдиным. Надо поставить практические занятия в клиниках так, чтобы студенты принимали самое активное участие в жизни клиники, работая по очереди во всех ее отделениях: в стационаре в качестве практикантов, в амбулатории, подготавливая больных и ведя диспансерную работу, различных лабораториях, лечебных кабинетах. При этом должна происходить строгая проверка ассистентами их фактической работы. Студенты должны по возможности сами учиться: их надо контролировать, проверять, но поменьше «учить». К сожалению, в наших условиях и этот принцип, взятый из «Дальтоновского лабораторного плана», на деле также не окажется жизнеспособным. Отсутствие «обучения» у нас не может компенсироваться литературными изысканиями наших студентов в силу указанных выше условий, а также вследствие недостаточного знания ими иностранных языков. На русском же языке литература, особенно специальная периодическая, за отсутствием средств, крайне недостаточна.

Наконец, огромную роль в деле выработки научного медицинского мышления должны играть студенческие кружки. Но здесь в особенности следует помнить, что только тогда студент научится самостоятельно научно мыслить, если роль профессора и преподавателя будет лишь проверяющей, исправляющей. Исключительно студенты должны быть активными работниками кружков и нельзя не согласиться с Эмдиным, что и председательствовать на заседаниях должен студент. Выбор тем, конечно, желательно согласовать с профессором. Но тут необходимо предоставить студентам максимум инициативы.

\* \* \*

В целях анализа материала, а также нашей конкретной действительности мы отдельно разбирали вопрос о комплексовании и важнейший вопрос о выработке научного медицинского мышления. Оба вопроса однако в значительной степени совпадают. Только удачная увязка всех дисциплин медицинского факультета друг с другом и особенно естественнонаучных с чисто медицинским является предпосылкой научного мышления врача.

Методы воспитания и образования подлежат непрерывной смене в зависимости от структуры общества и государства, от их потребностей и запросов. Но для того, чтобы те или иные педагогические идеи претворить в жизнь, нужно больше всего считаться с конкретными возможностями, с практической реальной обстановкой и больше всего следует остерегаться того, чтобы не подгонять под трафарет живой действительности, чтобы не увлекаться воздушными замками. Если не сходить с почвы реальных возможностей, можно было бы в настоящее время конкретизировать все вышесказанное в следующих выводах.

1. Для необходимой увязки естественно-научных и медицинских дисциплин, преподающихся на медицинских факультетах, нужно:

а) придать предметам основного отделения практический медицинский уклон, концентрируя преподавание каждой из дисциплин вокруг реальных

медицинских тем; преподавание физиологии следует начать с первого или же второго семестра;

б) широко поставить на младших курсах теоретическое и практическое ознакомление с методикой естественно-научного, в том числе медицинского исследования и с методами регистрации биологических процессов;

в) широко развить организацию при главнейших клинических, а также санитарно-гигиенических кафедрах, вспомогательных лабораторий по экспериментальной физиологии, патологии и гигиене, серологии, патологической гистологии, физической химии;

г) выдвигая в медицинском преподавании профилактику обратить особое внимание на этиологические факторы заболеваемости и на патогенез. При этом окружающая природа и среда становятся интегральной составной частью медицинской науки.

**ПРИМЕЧАНИЕ:** Деление на комплексы по типу эскиза Гус'а не способствует увязке естественно-научных и медицинских предметов и является искусственным потому, что во всех органах и тканях наблюдаются разнообразнейшие физико-химические процессы, выходящие за рамки отдельного комплекса.

2. Для развития научного медицинского мышления, без которого ни один врач не может удовлетворять предъявляемым к нему обществом и государством требованиям, необходимо:

а) широко развить систему собеседования по поводу каждой лекции;

б) организовать практические занятия студентов в клиниках таким образом, чтобы они принимали орга-

ническое активное участие в работах всех отделений клиники по очереди, в стационарном отделении в качестве «практикантов»;

в) широко поставить организацию студенческих научных кружков;

г) снабдить достаточными библиотеками и справочными изданиями не только кафедры, но и студенческие кружки.

3. Необходимо пересмотреть учебный план медицинского факультета не столько с точки зрения «комплектования», сколько с точки зрения приближения студента к той или иной клинике, в которой он в данный момент работает («практикует»). Для этого прежде всего желательно отвести для основных клиник по терапии и хирургии не 6 семестров, а лишь 3 или 4, увеличив число лекций по каждой с 3-х в неделю до пяти. Студенты тогда прослушают по терапии и хирургии в общей сложности не по 9 лекций в неделю (в течение 3-х лет), а по 10 лекций, но в течение 2 лет. На младших курсах клинического отделения по другим, специальным, клиникам, должны читаться пропедевтические курсы, на пятом же клинические курсы и также с «практикой» для студентов. На пятом же курсе должно быть организовано в достаточной мере поликлиническое преподавание по терапии и по хирургии.

4. Студентов следует поставить в такие условия, чтобы они могли в достаточной степени заниматься наукой. Проверке знаний следует придавать гораздо более серьезное значение, чем это производится до сих пор. Однако проверка должна производиться в течение текущей работы и не должна быть сосредоточена на экзаменах.

*«Белорусская медицинская мысль». Сентябрь 1924 г. Т. I, № 1. с. 17—24.*

**Адрес редакции:**

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402

220007, г. Минск

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

E-mail: zdrav@tut.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться

на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

**Подписные индексы:**

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

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

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. А. Голдарь, Ю. В. Граховская,

С. К. Совкова

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 28.08.2019. Тираж экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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