

Журнал награжден
Почетной Грамотой
Верховного
Совета БССР (1974)



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

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

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

Исполняющая обязанности главного редактора

Лариса Александровна ФЕДОТОВА

Редакционная коллегия:

М. В. БЮХЛЕР (Германия)
И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ
С. ВЕКСНЕР (США)
И. Д. ВОЛОТОВСКИЙ
А. В. ВОРОБЕЙ
Г. И. ГЕРАСИМОВИЧ
Г. Л. ГУРЕВИЧ
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ
И. И. ДЕДОВ (Россия)
Л. ДУБАСКИ (США)
В. В. ЕВСТИГНЕЕВ
И. И. ЗАТЕВАХИН (Россия)
И. А. КАРПОВ
М. К. КЕВРА
В. Н. КОВАЛЕНКО (Украина)
С. А. КРАСНЫЙ

А. И. КУБАРКО
М. И. МИХАЙЛОВ (Россия)
Д. А. МОРОЗОВ (Россия)
Т. В. МОХОРТ
А. Г. МРОЧЕК
Е. Л. НАСОНОВ (Россия)
Д. Л. ПИНЕВИЧ
В. И. ПОКРОВСКИЙ (Россия)
Й. ПФАЙФЕР (Австрия)
Е. И. СЛОБОЖАНИНА
В. Б. СМЫЧЕК
Н. Ф. СОРОКА
В. И. ТЕРНОВ
Л. П. ТИТОВ
Е. Д. ЧЕРСТВЫЙ
А. Г. ЧУЧАЛИН (Россия)

Зам. гл. редактора
Ю. К. АБАЕВ

Редакционный совет:

Н. И. БОЯРСКАЯ
М. Л. ВИШНЕВЕЦКИЙ
М. А. ГЕРАСИМЕНКО
Н. П. ЖУКОВА
Е. Н. КРОТКОВА
Н. Н. КУДЕНЬЧУК
А. Н. ЛЫЗИКОВ
С. С. МАЛЫШКО
В. П. МИХАЙЛОВСКИЙ

М. Е. НИЧИТАЙЛО (Украина)
А. В. СИКОРСКИЙ
В. А. СНЕЖИЦКИЙ
А. Г. СТАРОВОЙТОВ
А. В. СУКАЛО
О. Г. СУКОНКО
В. Д. ШИЛО
А. Т. ЩАСТНЫЙ



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH
OF THE REPUBLIC OF BELARUS
FOUNDATION

№ 10(883)/2020

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

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

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



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

Acting Editor-in-Chief Larisa A. FEDOTOVA

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	D. L. PINEVICH
Y. G. DZEHTSIAROU	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
I. A. KARPOV	V. I. TERNOV
M. K. KEVRA	L. P. TITOV
V. N. KOVALENKO (Ukraine)	E. D. CHERSTVY
S. A. KRASNY	A. G. CHUCHALIN (Russia)

Deputy Chief Editor
Yury K. ABAYEV

Executive Secretary

Editorial council:

N. I. BOYARSKAYA	M. E. NICHITAYLO (Ukraine)
M. L. VISHNEVETSKY	A. V. SIKORSKIY
M. A. GERASIMENKO	V. A. SNEZHITSKIY
N. P. ZHUKOVA	A. G. STAROVOYTOV
E. N. KROTKOVA	A. V. SUKALO
N. N. KUDENCHUK	O. G. SUKONKO
A. N. LYZIKOV	V. D. SHILO
S. S. MALYSHKO	A. T. SHCHASTNY
V. P. MIKHAYLOVSKIY	

От редакции 4

Клиническая медицина

Павлова О. С., Затолока Н. В., Огурцова С. Э., Шруб Ю. В., Малюгин В. И., Мрочек А. Г. Полигенные взаимодействия, ассоциированные с гипертрофией левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией 5

Чиж К. А., Рябцева Т. В., Сорока Н. Ф. Молекулы адгезии и сосудистый эндотелиальный фактор роста у пациентов с волчаночным нефритом 13

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Колодкина В. Л., Мартынов С. В. Эпидемический процесс коклюша в Республике Беларусь: анализ результатов восьми лет наблюдения (2012—2019 гг.) 20

Лекции и обзоры

Маркевич В. Ю. Экстраклеральное пломбирование с использованием эндоиллюминации 29

Абаев Ю. К. Хороший доктор. Часть 11. Философия в медицине 37

Обмен опытом

Рукша К. Г., Ефремов Н. А., Шупилова Е. П., Драница А. А., Жилко А. Д., Давыдов Д. А., Портянко А. С. Эффективность поисковых систем идентификации белков, выделенных из фиксированной в формалине ткани пациентов с колоректальным раком 48

Ниткин Д. М., Гресь Н. А., Милошевский П. В., Юрага Т. М., Журко П. Т. Показатели провоспалительной активности у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы высокого риска прогрессии 55

Деловая информация

Дайджест медицинской литературы 62

Срочные публикации

Якубова Л. В. Оптимизация статуса витамина D в организме для повышения иммунной защиты от вирусных инфекций дыхательных путей 63

Сычик С. И. Окружающая среда и общественное здоровье: перспективные направления научных исследований в контексте устойчивого развития Республики Беларусь 71

Editorial note

Clinical Medicine

Pavlova O. S., Zatoloka N. V., Ogurtsova S. E., Shrub Y. V., Makugin V. I., Mrochek A. G. Polygenic interactions associated with left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension

Chizh K. A., Ryabtseva T. V., Soroka N. F. Adhesion molecules and vascular endothelial growth factor in patients with systemic lupus erythematosus

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Kolodkina V. L., Martinov S. V. Pertussis epidemic process in Belarus: analysis of 8-year period (2012—2019) data

Lectures and Reviews

Markevich V. Endoilluminator- assisted scleral buckling

Abayev Yu. K. Good doctor. Part 11. Philosophy in medicine

Sharing Experience

Ruksha K. G., Yafremau M. A., Shupilova E. P., Dranitsa A. A., Zhyloko A. D., Davydov D. A., Portyanko A. S. Efficiency of protein search engines for identifying proteins derived from formalin-fixed paraffin-embedded tissue of colorectal cancer

Nitkin D.M., Gres N. A., Milasheuski P. V., Yuraha T. M., Zhurko P. T. Inflammatory activity indicators in benign prostatic hyperplasia patients at high risk of progressing

Business Information

Digest of medical publications

Urgent Publications

Yakubova L. V. Optimization of vitamin D status to enhance immune protection from acute respiratory infections

Sychik S. I. Environment and public health: prospective directions of scientific research in the context of sustainable development of the Republic of Belarus

Дорогие коллеги!

Нужна ли врачу философия? Может, лучше убрать этот предмет из числа обязательных дисциплин медицинского вуза? Эти вопросы нередко можно услышать в студенческой среде, от врачей и даже профессоров.

Философия в медицине — это нечто малозначимое и одновременно очень существенное. Эти два мнения каким-то удивительным образом уживаются вместе. С одной стороны, большой объем текущей работы формирует у врача определенный стереотип поведения и ему вряд ли понадобится философия. Такой доктор самый массовый, он достаточно профессионален и это большая ценность, которую не стоит огульно осуждать. Однако есть и другие врачи, которых не удовлетворяют стандартные решения, стремящиеся осмыслить и приумножить полученные знания. Совсем не обязательно это ученые. Их отличительный признак — направленность на союз медицины и философии. Именно о таком враче Гиппократ говорил: «Врач-философ равен богу».

Главное для философии — категория «целое». Это наше знание разделено на физику, химию, медицину и другие науки, тогда как окружающая реальность едина. Творчески мыслящий врач стремится расширить горизонты достигнутого, проникнуть в глубины неизвестного, а значит — выйти за пределы частного и приблизиться к целому. Или, как сказал Б. Пастернак: «Во всем мне хочется дойти /До самой сути. /В работе, в поисках пути, /В сердечной смуте. /До сущности протекших дней, /До их причины, /До оснований, до корней, /До сердцевины». Что такое болезнь? Каковы механизмы ее развития? Как взаимодействуют душа и тело? Почему мы лечим все лучше, а люди болеют все больше? Постигая тайный смысл вещей, событий, явлений врач становится философом. Но философия нужна не только врачу, она нужна медицине. Уйдет философское начало — оскудеет и перестанет «родить медицинская земля».

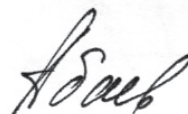
Медицинское сообщество включает в себя большую часть врачей-профессионалов и значительно меньшую — врачей-философов. Для того, чтобы медицина нормально развивалась, необходима определенная пропорция тех и других, возможно тысяча первых на одного второго. Больше не надо — работать будет некому, но и меньше нельзя — медицина деградирует. Отсюда задача гуманитарного образования в медицинском вузе — создание такой системы обучения, которая могла бы способствовать рождению врача-мыслителя. Кстати, отечественная высшая школа всегда тяготела к фундаментальности и представлению необходимой для специалиста части знания в свете, казалось бы, не вполне нужного целого.

Следуя принципу «минимального избытка» (чтобы получить некий минимальный результат, необходимо приложить избыточные усилия), гуманитарными знаниями нужно усиленно «облучать» всех будущих медиков, так как навстречу силам развития разума всегда встают мощные противосилы сопротивления инерции сознания. Вследствие этого, даже такое воздействие сможет «на выходе» дать лишь минимум творчески мыслящих специалистов, которые обеспечат здоровое состояние всего медицинского организма. Стоит ослабить это воздействие — и «соль медицинской земли» ослабеет, после чего рано или поздно пострадает профессионализм врача. И это вполне возможно — на гуманитарные дисциплины в вузах ведется активное наступление.

Теперь курс философии похож на «шведский стол», откуда каждый может взять все, что ему по вкусу — одна философская система считает так, другая — иначе, а что правильно, выбирайте сами. Такой подход, казалось бы, стимулирует к самостоятельному принятию решений, однако все ограничивается лишь перечислением теорий, взглядов, концепций и требованием их запомнить. Высшей школе не хватает методологии развития системного мышления у будущих врачей. До сих пор главный принцип обучения — «запомни и воспроизведи». Эту проблему невозможно решить без философии (В. И. Моисеев, 2007).

В настоящее время связь между медициной и философией отсутствует. Эпоха плодотворного союза миновала, сейчас в этой сфере застой и запустение. Философы не хотят заниматься методологическими проблемами медицины, поскольку престижными стали совсем другие области, врачи не интересуются философией, так как усилились прагматичные тенденции в здравоохранении. Тем самым под угрозу ставится не только развитие медицинской науки, но и медицины в целом. С ослаблением философской «ауры», как с разрушением тонкого озонового слоя Земли, растёт опасность «экологической» катастрофы в здравоохранении. Врачей-специалистов много, но где тот Врач, который мог бы нас вылечить? Как-то незаметно от медиков уже перестали требовать лечения, необходимы разного рода высокотехнологические услуги, а лечится пациент зачастую сам на свой страх и риск, откладывая как можно дольше визит к врачу. Печальная перспектива медицины, которая все больше становится сферой бизнеса. Такой медицине философия не нужна. Но нужна ли такая медицина?

Зам. главного редактора
профессор



Ю. К. Абаев



¹О. С. ПАВЛОВА, ¹Н. В. ЗАТОЛОКА, ²С. Э. ОГУРЦОВА, ³Ю. В. ШРУБ, ⁴В. И. МАЛЮГИН, ¹А. Г. МРОЧЕК

ПОЛИГЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

¹РНПЦ «Кардиология», Минск, Беларусь,
²Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь,
³Технический университет, Дортмунд, Германия,
⁴Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

Цель исследования. Поиск полигенных взаимодействий, ассоциированных с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование были включены 237 пациентов (130 мужчин и 107 женщин), средний возраст которых составил $48,1 \pm 11,3$ года. Проведен ассоциативный анализ полиморфизма генов ангиотензинпревращающего фермента ACE (I/D), ангиотензиногена AGT (M235T), рецепторов к ангиотензину II 1-го типа AGTR1 (A1166C) и 2-го типа AGTR2 (C3123A), альдостеронсинтазы CYP11B2 (C(-344)T), ренина REN (19-83G/A), метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (C677T), эндотелиальной синтазы оксида азота NOS3 (E298D), рецепторов 2-го типа к брадикинину BDKR2 с эхокардиографическими признаками ГЛЖ у пациентов с АГ. Поиск полигенных ассоциаций производили с использованием программного обеспечения APSampler.

Результаты. В сравниваемых группах получены различия по биаллельным сочетаниям мутантных С-аллеля (A1166C) гена AGTR1 и Т-аллеля (C344T) гена CYP11B2 (ОШ=1,95; 95% ДИ (1,35—2,81); $p=0,001$), С-аллеля (A1166C) AGTR1 и Т-аллеля (C677T) гена MTHFR (ОШ=2,53; 95% ДИ (1,49—4,30); $p=0,013$), Т-аллеля (M235T) гена AGT и D-аллеля (E298D) гена NOS3 (ОШ=2,67; 95% ДИ (1,91—3,74); $p=0,004$), которые ассоциированы с увеличением шанса развития ГЛЖ у пациентов с АГ. При триаллельном носительстве мутантных аллелей полиморфных локусов AGT (M235T), NOS3 (E298D) и CYP11B2 (C344T) шанс развития ГЛЖ увеличивался в 3,6 раза (ОШ=3,56; 95% ДИ (2,08—6,08); $p=0,001$). При построении логистической регрессионной модели были определены независимые факторы повышенной предрасположенности к развитию ГЛЖ, которыми являлись возраст, абдоминальное ожирение, наличие мутантных би- и триаллельных сочетаний полиморфных локусов AGTR1 (A1166C) с MTHFR (C677T), AGT (M235T) с NOS3 (E298D) и CYP11B2 (C344T).

Заключение. Настоящее исследование позволило установить эпистатический эффект взаимодействия изучаемых полиморфных локусов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой, эндотелиальной и гомоцистеиновой систем, ассоциированный с ГЛЖ. Абдоминальное ожирение и возраст усиливают влияние генетической предрасположенности к развитию ГЛЖ у пациентов с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, полигенные ассоциации, ген ангиотензиногена, ген рецепторов 1-го типа к ангиотензину II, ген альдостеронсинтазы, ген метилентетрагидрофолатредуктазы, ген эндотелиальной синтазы оксида азота.

Objective. To search for polygenic interactions associated with left ventricular hypertrophy (LVH) in patients with arterial hypertension (AH).

Materials and methods. The study included 237 patients (130 men and 107 women), average age was 48.1 ± 11.3 years. An associative analysis of the gene polymorphism of the angiotensin converting enzyme ACE (I/D), angiotensinogen AGT (M235T), receptors for angiotensin II type 1 AGTR1 (A1166C) and type 2 AGTR2 (C3123A), aldosterone synthase CYP11B2 (C(-344)T), renin REN (19-83 G/A), methylenetetrahydrofolate reductase MTHFR (C677T), endothelial synthase NOS3 (E298D), type 2 bradykinin receptors BDKR2 (T58C) with echocardiographic signs of LVH was performed in patients with hypertension. The search for polygenic associations was performed using APSampler software.

Results. The differences were obtained for biallele combinations of mutant C allele AGTR1(A1166C) and T allele CYP11B2 (C344T) (OR=1.95; 95% CI=1.35—2.81; $p=0.001$); C allele AGTR1 (A1166C) and T allele MTHFR (C677T) (OR=2.53; 95% CI=1.49-4.30; $p=0.013$); T allele AGT (M235T) and D allele NOS3(E298D) (OR=2.67; 95% CI=1.91-3.74; $p=0.004$) which associated with an increased risk of LVH in patients with hypertension. In case of combination of three mutant alleles of polymorphic loci AGT (M235T), NOS3 (E298D) and CYP11B2 (C344T) the LVH development increased by 3.6 times (OR=3.56; 95% CI=2.08-6.08; $p=0.001$). In the logistic regression model, age, abdominal obesity, the presence of mutant bi- and triallelic combinations of polymorphic loci AGTR1 (A1166C) with MTHFR (C677T) and AGT (M235T) with NOS3 (E298D), CYP11B2 (C344T) were independent factors of increased susceptibility to LVH development.

Conclusion. This study revealed the epistatic effect of the studied polymorphic loci of the genes of the renin-angiotensin-aldosterone, endothelial, and homocysteine systems associated with LVH. Abdominal obesity and age enhance the effect of a genetic predisposition to LVH in patients with hypertension.

Key words: *arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, polygenic associations, angiotensinogen gene, angiotensin II type 1 receptor gene, aldosterone synthase gene, methylenetetrahydrofolate reductase gene, endothelial synthase of nitric oxide gene.*

HEALTHCARE. 2020; 10: 5—12.

POLYGENIC INTERACTIONS ASSOCIATED WITH LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

O. S. Pavlova, N. V. Zatuloka, S. E. Ogurtsova, Y. V. Shrub, V. I. Malugin, A. G. Mrochek

Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) является независимым предиктором повышения сердечно-сосудистой и общей смертности как среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), так и в общей популяции, наряду с традиционными факторами риска (возраст, курение, уровень артериального давления (АД), дислипидемия, ожирение, сахарный диабет). Во Фрамингемском исследовании увеличение массы миокарда ЛЖ по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) было связано с повышением сердечно-сосудистой и общей смертности соответственно в 1,7 и 1,5 раза у мужчин и в 2,1 и 2,0 раза у женщин [1]. У пациентов с инфарктом миокарда, подвергшихся первичному чрескожному коронарному вмешательству, наличие ГЛЖ является независимым фактором увеличения размера пораженного миокарда, более частого возникновения микрососудистой обструкции, снижения фракции выброса ЛЖ и повышения риска общей смертности в 2,6 раза [2]. У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) наличие ГЛЖ ассоциировано с 2,5-кратным повышением риска внезапной сердечной смерти [3].

Межиндивидуальную изменчивость ГЛЖ только частично можно объяснить такими клиническими факторами, как возраст, пол, уровень АД, наличие ожирения или избыточной массы тела. Наследственная предрасположенность также оказывает влияние на скорость и степень прогрессирования патологических изменений сердца, поэтому уровень повышения АД и длительность заболевания часто не коррелируют со степенью ГЛЖ [4]. Независимая роль наследственности в развитии ГЛЖ и ремоделирования сердца была продемонстрирована в крупных популяционных исследованиях — Фремингемском, «The HyperGEN Study», «The Strong Heart Study» [5—7]. В исследовании «The Strong Heart Study» значительная доля дисперсии размеров и массы ЛЖ была объяснена наследственностью, независимо от влияния пола, возраста, индекса массы тела, АД и частоты сердечных сокраще-

ний (ЧСС), приема лекарств и наличия сахарного диабета [7]. При этом наследуемость массы миокарда ЛЖ составила 17%, конечно-диастолического размера ЛЖ — 33%, относительной толщины стенки ЛЖ — 17%.

Несмотря на доказанную роль генетических факторов в развитии структурно-функциональных изменений сердца при АГ, при проведении крупных когортных исследований по полногеномному поиску ассоциаций установлено только менее 1% вариабельности массы миокарда и размера ЛЖ [8, 9]. Объяснить подобные несоответствия в наследуемости признаков могут исследования об эпистатических эффектах межгенных взаимодействий, при которых происходит взаимоусиливающее влияние на фенотипические проявления при изначально незначительном воздействии каждого гена в отдельности [10, 11]. Низкая воспроизводимость исследований, посвященных изучению ассоциации ГЛЖ и других признаков сердечно-сосудистого ремоделирования с одним генетическим локусом, может быть вызвана тем, что влияние отдельных аллелей зависит от генетической изменчивости в других локусах. С учетом современного развития генетики существует мнение, что эпистатические эффекты могут лежать в основе наследуемости многофакторных признаков, к которым относится АГ с поражением органов-мишеней [11, 12]. В большинстве проведенных клинико-генетических исследований, посвященных влиянию генетического полиморфизма, ассоциированного с развитием АГ и ГЛЖ, чаще используется поиск значимых локусов каждого в отдельности, при этом редко учитывается эпистатический эффект межгенных взаимодействий. И в меньшей степени присутствуют научные работы по нахождению совместного вклада генов различных нейроморальных и регуляторных систем — ренин-ангиотензиновой, калликреин-кининовой, эндотелиальной и гомоцистеиновой, принимающих участие в реализации наследственной предрасположенности к ГЛЖ.

Цель исследования — поиск полигенных взаимодействий полиморфизма генов ангиотензин-превращающего фермента *ACE* (I/D), ангиотензиногена *AGT* (M235T), рецепторов к ангиотензину II 1-го типа *AGTR1* (A1166C) и 2-го типа *AGTR2* (C3123A), альдостеронсинтазы *CYP11B2* (C(-344)T), ренина *REN* (19-83G/A), метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (C677T), эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3* (E298D), рецепторов к брадикинину 2-го типа *BDKR2*, ассоциированных с ГЛЖ у пациентов с АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 237 пациентов с эссенциальной АГ (130 мужчин и 107 женщин). Критериями исключения являлись вторичная АГ, перенесенные инфаркт миокарда или инсульт, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, ожирение III степени (индекс массы тела более 40 кг/м²), диффузные болезни соединительной ткани, хроническая обструктивная болезнь легких. Генетическое обследование проводили после одобрения Комитета по этике РНПЦ «Кардиология» с последующим получением добровольного согласия каждого из участников.

Клинический осмотр включал измерение офисного АД и ЧСС, индекса массы тела по формуле Кетле, выполнение электрокардиографии и биохимического исследования крови на содержание глюкозы, креатинина, общего холестерина. Офисное АД измеряли одновременно на обеих руках трехкратно в автоматическом режиме с интервалами в 1 мин с использованием стандартных размеров манжет, соответствующих окружности плеча. Определение биохимических показателей крови — глюкозы, креатинина, общего холестерина проводили на автоматическом анализаторе Architect c4000 (Abbott, США) по стандартным методикам с использованием наборов Abbott (США). Эхокардиографию выполняли на аппарате VIVID-5 («General Electric») в М-, В- и доплеровских режимах по общепринятой методике. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали в М-режиме согласно формуле, рекомендованной Европейским обществом по АГ, Американским обществом по ЭхоКГ и Европейской ассоциацией по визуализации сердечно-сосудистой системы, индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела [13, 14]. Эхокардиографическим критерием ГЛЖ являлось значе-

ние индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) более 115 г/м² у мужчин и более 95 г/м² у женщин [13, 14].

Молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов *ACE* (I/D), *AGT* (M235T), *AGTR1* (A1166C), *AGTR2* (C3123A), *CYP11B2* (C(-344)T), *REN* (19-83G/A) выполняли у 237 пациентов с АГ; *MTHFR* (C677T), *NOS3* (E298D), *BDKR2* (T58C) — у 146. ДНК выделяли из цельной венозной крови с помощью набора NucleoSpin®Blood (MACHEREY-NAGEL, Германия) согласно прилагаемому протоколу. Для определения полиморфизмов целевых генов применяли метод ПЦР с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). К полиморфным участкам были подобраны олигонуклеотидные праймеры, последовательности которых представлены в табл. 1.

Реакцию амплификации исследуемых локусов проводили на термоциклере AGILENT SureSycler 8800 (США) с последующим расщеплением соответствующей эндонуклеазой. Полученные фрагменты разделяли в 2% агарозном геле и идентифицировали с помощью гель-документирующей системы ChemiDoc™ MP System (BIO-RAD, США).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 20.0 (SPSS Inc., США). При условии нормального распределения количественные величины представляли как среднее значение \bar{X} и среднее квадратичное (стандартное) отклонение SD ($\bar{X} \pm SD$). Для сравнения данных с нормальным распределением применяли *t*-критерий Стьюдента. При распределении количественных данных, отличных от нормального, результаты представляли в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (25%—75%), для сравнительного анализа использовали критерий Манна — Уитни. Оценку распределения аллелей и генотипов выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2), при ожидаемых частотах от 5 до 9 вычисляли χ^2 с поправкой Йейтса. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) и определяли 95% доверительный интервал (ДИ). Анализ полигенных взаимодействий, ассоциированных с развитием ГЛЖ у пациентов с АГ, выполняли с использованием программного обеспечения APSampler и специально адаптированного алгоритма Метрополиса — Хастингса (Metropolis — Hastings algorithm), реализующего метод

Номенклатура исследуемых локусов, последовательности праймеров, размеры амплифицируемых фрагментов

Ген	SNP	Последовательности праймеров, рестриктаза	Аллели, длина фрагментов, п.н
<i>ACE</i> Alu I/D	rs4646994	F: CCCTGCAGGTGTCTGCAGCATGT R: GGATGGCTCTCCCCGCCTTGTCTC	I 597 D 319
<i>AGT</i> Met235Thr	rs699	F:GATGCGCACAAAGGTCCTG R:CAGGGTGCTGTCCACACTGGCTCGC <i>SfaNI</i>	M 303 T 266
<i>REN</i> I9-83G>A	rs2368564	F: TGAGGTTTCGAGTCGGCCCCCT R: TGCCCAAACATGGCCACACAT-3' <i>Mbol</i>	G 250 A 171+79
<i>CYP11B2</i> C-344T	rs1799998	F:GAGGAGGAGACCCCATGTGAC R:CCTCCACCCTGTTCAGCCC <i>HaeIII</i>	C 203+138+126+71 T 274+138+126
<i>AGTR1</i> 1166A/C	rs5186	F:GAGGTTGAGTGACATGTTTCGAAAC R:CGTCATCTGTCTAATGCAAATGT <i>Ddel</i>	A 253 C 155+98
<i>AGTR2</i> C3123A	rs11091046	F: GGATTCAGATTTCTCTTGAA R: GCATAGGAGTATGATTTAATC <i>AluI</i>	C 321 A 214+107
<i>MTHFR</i> C677T	rs 1801133	F: TTTGAGGCTGACCTGAAGCACTTGAAGGAG R: GAGTGGTAGCCCTGGATGGGAAAGATCCCG <i>HinfI</i>	C198 T175+23
<i>BDKR2</i> T58C	rs 1799722	F: AAGGTGGCCGAGCCTTCC R: CTCATCTTTCAAGGGCTGGCTA <i>BfaI</i>	T133 C112+21
<i>NOS3</i> E298D	rs 1799983	F: TCCCTGAGGAGGGCATGAGGCT R: TGAGGGTCACACAGGTTCTC <i>BanII</i>	E457 D320+137

поиска комбинаций аллелей исследуемого полиморфизма генов [11, 15]. Для определения независимых клинико-генетических факторов развития ГЛЖ применяли метод бинарной логистической регрессии. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследуемых пациентов составил $48,1 \pm 11,3$ года с медианой длительности заболевания 5 [3,0; 13,6] лет. В изучаемой группе у 83 пациентов диагностировали АГ I степени, у 119 пациентов — АГ II степени и у 35 пациентов — АГ III степени. Дополнительный сопутствующий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у 2 (0,8%) человек был низким, у 67 (28,3%) — средним, у 104 (43,9%) — высоким и у 64 (27,0%) — очень высоким. Антигипертензивные препараты регулярно принимали 125 (52,7%) пациентов. В 16 (6,8%) случаях отмечалась стенокардия напряжения I или II функциональных классов. По результатам эхокардиографического обследования были сформированы 2 группы пациентов в зависимости от ИММЛЖ: 1-я — с отсутствием ГЛЖ ($n=145$)

и 2-я — с наличием ГЛЖ ($n=92$). Сравнительная клинико-инструментальная характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Таким образом, получены различия в сравниваемых группах по возрасту, полу, распространенности висцерального ожирения, длительности АГ. Пациенты 2-й группы были старше, чаще женского пола, с большей длительностью заболевания и более частой распространенностью висцерального ожирения в отличие от пациентов 1-й группы.

При сравнительном анализе распределения генотипов и аллелей изучаемого полиморфизма генов в зависимости от ИММЛЖ у пациентов с АГ получены отличия по *AGTR1* (A1166C). У пациентов с увеличенным ИММЛЖ при ГЛЖ чаще наблюдался мутантный С-аллель в отличие от пациентов без ГЛЖ (37,5 против 28,6%; $\chi^2=4,1$; $p=0,044$) и реже — немутантный генотип АА (39,2 против 53,1%; $\chi^2=4,4$; $p=0,036$). При этом наличие мутантного С-аллеля гена *AGTR1* повышало относительный шанс развития ГЛЖ в 1,5 раза при пороговом значении нижней границы доверительного интервала (ОШ=1,50; 95% ДИ (1,01—2,21)).

Таблица 2

Сравнительная клинико-инструментальная характеристика пациентов с АГ

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст, лет	45,5±11,5	52,1±9,8*
Пол, м/ж	89/56	41/51*
Индекс массы тела, кг/м ²	29,4±4,8	30,2±4,2
Ожирение, п	51 (35,2%)	37 (40,2%)
Окружность талии, см	97,2±12,8	99,8±13,5
Висцеральное ожирение	63 (43,5%)	60 (65,2%)*
Длительность АГ, лет	5,0 [2,0; 10,0]	6,0 [3,0; 15,0]*
САД, мм. рт. ст.	142,3±15,4	146,8±20,2
ДАД, мм. рт. ст.	91,6±11,2	93,5±13,6
ЧСС, уд./мин	75,0±12,6	69,6±10,9*
Количество пациентов, достигших целевого САД	72 (49,7%)	34 (37,0%)
Количество пациентов, достигших целевого ДАД	67 (46,2%)	39 (42,4%)
Регулярное лечение АГ	71 (49,0%)	54 (58,7%)
Стенокардия напряжения	10 (6,9%)	6 (6,5%)
Глюкоза, ммоль/л	5,54±0,82	5,58±0,84
Общий холестерин, ммоль/л	5,79±1,14	5,76±1,12
Креатинин, мкмоль/л	89,0±19,4	89,6±21,1
ММЛЖ, г	224,7±54,1	307,7±80,7*
ИММЛЖ, г/м ²	89,7±13,2	120,7±18,3*

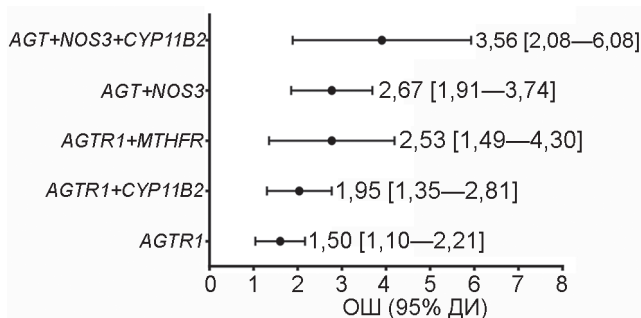
* p<0,05.

Полигенный анализ позволил получить комбинации аллелей исследуемых генов, наиболее часто встречающихся у пациентов с АГ и ГЛЖ по сравнению с пациентами без ЭхоКГ-признаков ГЛЖ. На рисунке продемонстрирована зависимость повышения шансов формирования ГЛЖ от увеличения количества мутантных аллелей полиморфизма генов *AGTR1* (A1166C), *CYP11B2* (C344T), *MTHFR* (C677T), *AGT* (M235T) и *NOS3* (E298D) у пациентов с АГ. В сравниваемых группах выявлены различия по биаллельным сочетаниям мутантных С-аллеля (A1166C) гена *AGTR1* и Т-аллеля (C344T) гена *CYP11B2* (ОШ=1,95; 95% ДИ (1,35—2,81); p=0,001), С-аллеля (A1166C) *AGTR1* и Т-аллеля (C677T) гена *MTHFR* (ОШ=2,53; 95% ДИ (1,49—4,30); p = 0,013), Т-аллеля (M235T) гена *AGT* и D-аллеля

(E298D) гена *NOS3* (ОШ=2,67; 95% ДИ (1,91—3,74); p=0,004), которые ассоциированы с увеличением шанса развития ГЛЖ в 1,9—2,7 раза у пациентов с АГ. При триаллельном носительстве мутантных аллелей полиморфных локусов *AGT* (M235T), *NOS3* (E298D) и *CYP11B2* (C344T) шанс развития ГЛЖ возрастал в 3,6 раза (ОШ=3,56; 95% ДИ (2,08—6,08); p=0,001), что может свидетельствовать об эпистатическом взаимодействии указанных генов.

На следующем этапе исследования определяли независимые клинико-генетические факторы развития ГЛЖ при АГ и объединяли переменные в группы. Для построения соответствующих моделей в качестве зависимых переменных включали полученные на предыдущем этапе сочетания мутантных аллелей исследуемых полиморфных локусов, а также биологические и поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): возраст, пол, индекс массы тела, наличие абдоминального ожирения, курение, употребление алкоголя, низкий уровень физической активности, семейный анамнез АГ и ранних ССЗ, уровень АД, нерегулярное антигипертензивное лечение, гиперхолестеринемия, гипергликемия.

Из полученного набора моделей предрасположенности к развитию ГЛЖ у пациентов с АГ



Полигенные ассоциации у пациентов с АГ при ГЛЖ

наилучшими характеристиками обладала следующая функция:

$$y = -2,388 + 0,987AO + 0,035V + \\ + 1,145(AGT-T_NOS3-D_CYP11B2-T) + \\ + 0,8(MTHFR-T_AGTR1-C),$$

где y — регрессионная функция; $AO=1$, если окружность талии составляет 102 см или более у мужчины и 88 см или более у женщины, и $AO=0$, если окружность талии составляет менее 102 см у мужчины и менее 88 см у женщины; V — возраст пациента, лет; $AGT-T_NOS3-D_CYP11B2-T=1$ при наличии сочетанного носительства генотипа TT или MT полиморфизма $M235T$ гена ангиотензиногена, генотипа DD или ED полиморфизма $E298D$ гена эндотелиальной синтазы оксида азота и генотипа TT или CT полиморфизма $C344T$ гена альдостеронсинтазы и $AGT-T_NOS3-D_CYP11B2-T=0$ при отсутствии сочетанного носительства мутантных аллелей указанных генов; $MTHFR-T_AGTR1-C=1$ — при наличии сочетанного носительства генотипа TT или CT полиморфизма $C677T$ гена метилентетрагидрофолатредуктазы и генотипа CC или AC полиморфизма $A1166C$ гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II и $MTHFR-T_AGTR1-C=0$ при отсутствии сочетанного носительства мутантных аллелей указанных генов.

Вероятность развития ГЛЖ рассчитывали по формуле:

$$P = 1 / (1 + \exp^{-y}),$$

где P — показатель вероятности развития ГЛЖ; y — регрессионная функция.

При $p > 0,5$ принималась гипотеза об увеличении вероятности развития ГЛЖ у пациентов с АГ. В полученной модели чувствительность и специфичность составили соответственно 80,5 и 62,5%. Уточнение величины порога вероятности 0,55 позволило улучшить показатели модели, и в результате чувствительность и специфичность составили соответственно 74,4 и 70,3% с точностью классификации 72,6%. При проверке эффективности модели на тестовой выборке из 150 пациентов с АГ точность классификации пациентов 1-й и 2-й групп составила соответственно 70 и 72%.

Таким образом, независимыми факторами повышенной предрасположенности к развитию ГЛЖ при АГ являлись возраст, абдоминальное ожирение, наличие мутантных би- и триаллельных сочетаний полиморфных локусов $AGTR1(A1166C)$ с $MTHFR(C677T)$ и $AGT(M235T)$ с $NOS3(E298D)$, $CYP11B2(C344T)$.

В настоящем исследовании были получены генетические комбинации изучаемых полиморфных локусов, характерные для пациентов с ГЛЖ при АГ. В то же время различий по распределению частот аллелей и генотипов полиморфизма отдельных генов в группах пациентов с АГ в зависимости от ГЛЖ, за исключением $AGTR1(A1166C)$, не наблюдалось. Метод полигенного анализа позволил выявить аддитивный эффект генов ренин-ангиотензин-альдостероновой ($AGTR1$, AGT , $CYP11B2$), эндотелиальной ($NOS3$) и гомоцистеиновой систем ($MTHFR$) в увеличении предрасположенности к развитию ГЛЖ при АГ, в то время как вклад каждого из этих генов в отдельности был незначительным. Участие полиморфных локусов генов $MTHFR(C677T)$ и $NOS3(E298D)$ в сочетании с $AGTR1(A1166C)$ и $AGT(M235T)$ приводило к увеличению отношения шансов формирования ГЛЖ у пациентов с АГ в 2,5—2,7 раза. Наиболее высокая предрасположенность к развитию ГЛЖ наблюдалась у пациентов с сочетанием трех мутантных аллелей генов $AGT(M235T)$, $NOS3(E298D)$ и $CYP11B2(C344T)$ — $ОШ=3,6$. Таким образом, поиск полигенных ассоциаций позволил установить эпистатический эффект влияния изучаемых полиморфных локусов генов нескольких регуляторных систем на наследственную предрасположенность к развитию ГЛЖ у пациентов с АГ.

В ряде клиничко-генетических исследований получены результаты, свидетельствующие об увеличении степени выраженности ГЛЖ у пациентов с АГ при одновременном носительстве мутантных аллелей генов $PAAC$, которые кодируют образование ангиотензиногена, АПФ, рецепторов 1-го и 2-го типа к АТ II [16—18]. В исследовании А. О. Конради максимальные значения индекса массы миокарда и большая частота диастолической дисфункции ЛЖ были обнаружены при наличии мутантных аллелей генов $ACE(I/D)$ и $AGTR1(A1166C)$ у пациентов с АГ [17].

Европейский генетический проект (ЕРОGH) продемонстрировал большую ассоциацию ИММЛЖ при сочетанном носительстве аллелей генов $AGTR2(G1675A)$ и $ACE(I/D)$ в популяциях Польши, России и Италии [18]. В многоцентровом наблюдении «The HyperGEN study» обнаружен эффект взаимоусиливающего влияния двух генов $PAAC$ — $ACE(I/D)$ и AGT

(-20A-C) — на ММЛЖ у пациентов с АГ европейского происхождения в отличие от афроамериканского [16]. В настоящем исследовании получен эпистатический эффект генов *AGTR1* и *CYP11B2*, ассоциированный с развитием ГЛЖ. При этом синергичное влияние на развитие ГЛЖ можно объяснить тем, что ангиотензин II способствует увеличению образования альдостерона (ген *CYP11B2*) и оказывает патологическое влияние посредством взаимодействия с рецепторами 1-го типа, которые кодирует ген *AGTR1*. Экспериментальные исследования показали, что альдостерон может играть важную роль в потенцировании гипертрофических эффектов ангиотензина II на культивируемых клетках гладких мышц сосудов, в которых была найдена мРНК гена *CYP11B2* [19].

В доступной литературе не содержится данных о би- или триаллельных сочетаниях генов *PAAC* с генами *MTHFR* и *NOS*, которые ассоциированы с гипертрофией и ремоделированием ЛЖ. В основном представлены результаты изучения влияния данных генов на ГЛЖ в отдельности.

Ген *MTHFR* играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты, и его полиморфизм ассоциируется с генетически обусловленной гипергомоцистеинемией, которая способствует повреждению сосудистого эндотелия и снижению продукции оксида азота. Полиморфизм С677Т гена *MTHFR* влияет на снижение активности фермента от 35 до 60—70%, что приводит к повышению уровня гомоцистеина в крови [20]. Развитие ремоделирования и ГЛЖ при АГ может зависеть от полиморфизма С677Т гена *MTHFR*, поскольку было обнаружено, что распространенность мутантных генотипа ТТ и аллеля Т в группе пациентов с АГ и ГЛЖ была выше, чем в группе пациентов без ЭхоКГ-признаков ГЛЖ [21]. Индекс массы миокарда и толщина задней стенки ЛЖ были увеличены при носительстве генотипов СС и ТТ в отличие от генотипа СС полиморфизма С677Т гена *MTHFR* у пациентов с АГ.

Ген эндотелиальной синтазы оксида азота (*eNOS*) играет ключевую роль в эндотелийзависимой вазодилатации за счет обеспечения биосинтеза оксида азота в эндотелиальных клетках, физиологическая роль которого состоит в снижении тонуса гладкомышечных клеток сосудов, уменьшения активности ангиотензина II и агрега-

ции тромбоцитов. Найдена зависимость полиморфизма E298D гена *eNOS* с ГЛЖ, ИММЛЖ у пациентов с АГ в российском и китайском клинико-генетических исследованиях [22, 23].

В настоящем исследовании абдоминальное ожирение и возраст наряду с генетическим полиморфизмом являлись независимыми факторами повышенной вероятности развития ГЛЖ. При этом в полученной регрессионной модели большую значимость имело абдоминальное ожирение. В других исследованиях также была доказана взаимосвязь ожирения, в том числе абдоминального, с патологическим ремоделированием и гипертрофией ЛЖ. В мультиэтническом популяционном исследовании «The Dallas Heart Study» продемонстрирована тесная взаимосвязь между показателями общего и абдоминального ожирения с ГЛЖ в течение 7 лет наблюдения [24]. Увеличение ИМТ, ОТ ассоциировалось с увеличением массы и толщины стенок ЛЖ независимо от исходной степени ожирения, пола, возраста и наличия АГ. Результаты другого популяционного поперечного исследования «The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis» также доказали, что при абдоминальном ожирении наблюдались большие объемы и индекс массы миокарда ЛЖ независимо от возраста, пола, расы, уровня АД, наличия СД, приема антигипертензивных и гиполипидемических препаратов и факторов образа жизни (злоупотребление алкоголем, стресс на работе) [25].

Таким образом, полученные результаты подчеркивают необходимость проводить дальнейшие исследования по изучению эпистатического или аддитивного эффекта влияния генов различных нейрогуморальных и регуляторных систем, участвующих в формировании ГЛЖ с учетом взаимодействия с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, что позволит персонализировать профилактику сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ.

В настоящем исследовании установлен эпистатический эффект взаимодействия полиморфных локусов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой, эндотелиальной и гомоцистеиновой систем, ассоциированный с ГЛЖ. Абдоминальное ожирение и возраст являются факторами, усиливающими реализацию генетической предрасположенности к развитию ГЛЖ у пациентов с АГ.

Контактная информация:

Павлова Ольга Степановна — к. м. н., доцент,
зав. лабораторией артериальной гипертензии.
Республиканский научно-практический центр «Кардиология».
Ул. Р. Люксембург, 110Б, 220036, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 227-12-06.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: О. С. П., В. И. М., А. Г. М.
Статистическая обработка данных: О. С. П., Н. В. З., С. Э. О.,
Ю. В. Ш., В. И. М.

Написание текста: О. С. П., С. Э. О.

Редактирование: В. И. М., А. Г. М.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Levy D., Garrison R. J., Savage D. D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322(22): 1561—6.
- Nepper-Christensen L., Lonborg J., Ahtarovski K. A. et al. Left ventricular hypertrophy is associated with increased infarct size and decreased myocardial salvage in patients with st-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6(1): e004823.
- Narayanan K., Reinier K., Teodorescu G. et al. Left ventricular diameter and risk stratification for sudden cardiac death. *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 3(5): e001193.
- Garner C., Lecomte E., Visvikis S. et al. Genetic and environmental influences on left ventricular mass. A family study. *Hypertension.* 2000; 36(5): 740—6.
- Post W. S., Larson M. G., Myers R. H. et al. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 1997; 30(5): 1025—8.
- Arnett D. K., Hong Yu., Bella J. N. et al. Sibling correlation of left ventricular mass and geometry in hypertensive African Americans and whites: the HyperGEN study. *Hypertension Genetic Epidemiology Network. Am. J. Hypertens.* 2001; 14(12): 1226—30.
- Bella J. N., MacCluer J. W., Roman M. J. et al. Heritability of left ventricular dimensions and mass in American Indians: The Strong Heart Study. *J. Hypertens.* 2004; 22(2): 281—6.
- Vasan R. S., Glazer N. L., Felix J. F. et al. Genetic variants associated with cardiac structure and function: a meta-analysis and replication of genome-wide association data. *JAMA.* 2009; 302(2): 168—78.
- Wild Ph. S., Felix J. F., Schillert A. et al. Large-scale genome-wide analysis identifies genetic variants associated with cardiac structure and function. *J. Clin. Invest.* 2017; 127(5): 1798—812.
- Scurrah K. J., Lamantia A., Ellis J. A., Harrap S. B. Familial Analysis of Epistatic and Sex-Dependent Association of Genes of the Renin-angiotensin-Aldosterone System and Blood Pressure. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2017; 10(3): e001595.
- Lvovs D., Фаворова О. О., Фаворов А. В. Полигенный подход к исследованиям полигенных заболеваний. *Acta Naturae.* 2012; 4(3): 62—75. [Lvovs D., Favorova O. O., Favorov A. V. Polygenic approach to the study of polygenic diseases. *Acta Naturae.* 2012; 4(3): 62—75. (in Russian)].
- Маркель А. Л. Гипертоническая болезнь: генетика, клиника, эксперимент. *Российский кардиологический журнал.* 2017; 10: 133—9. [Markel A. L. Essential systemic hypertension: genetics, clinics, experiment. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2017; 10: 133—9. (in Russian)].
- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39(33): 3021—104.
- Marwick T. H., Gillebert T. C., Aurigemma G. et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag.* 2015; 16(6): 577—605.
- Favorov A. V., Andreewski T. V., Sudomoina M. A. et al. A Markov Chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in Humans. *Genetics.* 2005; 171(4): 2113—21.
- Lynch A. I., Tang W., Shi G. et al. Epistatic effects of ACE I/D and AGT gene variants on left ventricular mass in hypertensive patients: the HyperGEN study. *J. Hum. Hypertens.* 2012; 26(2): 133—40.
- Конради А. О. Ремоделирование сердца и крупных сосудов при гипертонической болезни: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург; 2003. 31 с. [Konradi A. O. Remodeling of the heart and large vessels in hypertension: avtoref. diss. ... d-ra med. nauk. S.Peterburg; 2003. 31 s. (in Russian)].
- Kuznetsova T., Staessen Ja. A., Thijs L. et al. Left ventricular mass in relation to genetic variation in angiotensin II receptors, renin system genes and sodium excretion. *Circulation.* 2004; 110(17): 2644—50.
- Brown N. J. Eplerenone: Cardiovascular protection. *Circulation.* 2003; 107(10): 2512—8.
- Klerk M., Verhoef P., Clarke R. et al. MTHFR 677C>T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA.* 2002; 288(16): 2023—31.
- Rui X., Guijuan F. Relationship between methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and left ventricular hypertrophy with hypertension. *J. Hypertens.* 2018; 36: e123. Doi: 10.1097/01.hjh.0000548494.08509.2c.
- Минушкина Л. О., Затеищиков Д. А., Затеищикова А. А. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтетазы и гипертрофия миокарда у больных артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2002; 3: 30—4. [Minushkina L. O., Zateyshchikov D. A., Zateyshchikova A. A. i dr. Polymorphism of endothelial NO-synthase and myocardial hypertrophy genes in patients with arterial hypertension. *Kardiologiya.* 2002; 3: 30—4 (in Russian)].
- Xin Y., Song X., Xue H. et al. A common variant of the eNOS gene (E298D) is an independent risk factor for left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. *Clin. Sci. (Lond.).* 2009; 117(2): 67—73.
- Wilner B., Garg S., Ayers C. R. et al. Dynamic relation of changes in weight and indices of fat distribution with cardiac structure and function: The Dallas Heart Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6(7): e005897.
- Abbasi S. A., Hundley W. G., Bluemke D. A. et al. Visceral adiposity and left ventricular remodeling: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015; 25(7): 667—76.

Поступила 29.06.2020.

Принята к печати 01.07.2020.

К. А. ЧИЖ, Т. В. РЯБЦЕВА, Н. Ф. СОРОКА

МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ И СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА У ПАЦИЕНТОВ С ВОЛЧАНОЧНЫМ НЕФРИТОМ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цель исследования. Изучить возможность использования молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в качестве маркеров обострения и прогрессирования волчаночного нефрита (ВН) у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ).

Материал и методы. Группу исследования составили пациенты с СКВ с наличием ВН (n=23). В контрольную группу вошли лица, страдающие СКВ без признаков поражения почек (n=13). Концентрации молекул ICAM-1 и VEGF определяли в сыворотке крови и моче методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Концентрация ICAM-1 в сыворотке крови пациентов с ВН составила 822,41 [580,50; 1300,95] нг/мл, что в два раза выше данного показателя в контрольной группе (378,97 [356,47; 439,52] нг/мл). Концентрация молекулы VEGF в сыворотке крови в группе ВН составила 91,99 [74,18; 132,58] нг/мл, в 3 раза превышая это значение в контрольной группе (31,13 [22,32; 132,58] нг/мл).

ROC-анализ показал, что метод прогнозирования развития люпус-нефрита у пациентов с СКВ, основанный на определении молекул ICAM-1 и VEGF в сыворотке крови, обладает высокой диагностической чувствительностью (82,61% и 80,00%) и специфичностью (83,33%). Коэффициент AUC составил 0,927 (p=0,0001) и 0,916 (p=0,006) соответственно.

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать вывод о возможности использования определения концентрации молекул ICAM-1 и VEGF в сыворотке крови в качестве молекулярных маркеров обострения и прогрессирования ВН у пациентов с СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный нефрит, сосудистый эндотелиальный фактор роста, молекула межклеточной адгезии, протеинурия, креатинин.

Objective. To study the possibility of using intercellular adhesion molecules (ICAM-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as markers of lupus nephritis (LN) exacerbation and progression.

Materials and methods. The study group consisted of patients with SLE having LN (n = 23). The control group included patients with SLE lacking renal injuries (n = 13). The serum and urine ICAM-1 and VEGF molecules concentrations were determined by the enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The serum ICAM-1 concentration in the LN patients was 822.41 (580.50; 1300.95) ng/ml being twice higher than in the control group (378.97 (356.47; 439.52) ng/ml). The serum VEGF molecule concentration in the LN group was 91.99 (74.18; 132.58) ng/ml i. e. three times higher than in the control group (31.13 (22.32; 132.58) ng/ml). The ROC analysis showed that the method for predicting the LN development in patients with SLE based on the determination of serum ICAM and VEGF molecules had high diagnostic sensitivity (82.61% and 80.00%) and specificity (83.33%). The AUC ratios were 0.927 (p = 0.0001) and 0.916 (p = 0.006), respectively.

Conclusion. The results suggest that the serum ICAM-1 and VEGF detection can be used as molecular markers of LN exacerbation and progression in patients with SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, endothelial vascular growth factor, adhesion molecule, proteinuria, creatinine.

HEALTHCARE. 2020; 10: 13—19.

ADHESION MOLECULES AND VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

K. A. Chizh, T. V. Ryabtseva, N. F. Soroka

Волчаночный нефрит (ВН) является одним из наиболее распространенных и грозных проявлений системной красной волчанки (СКВ) и встречается почти у двух третей пациентов [1]. Сегодня применение агрессивных методов иммуносупрессии (циклофосфамид, азатиоприн, микофенолата мофетил) стало стандартом лечения лиц с активным пролиферативным ВН. Вместе с тем за последнее десятилетие не отмечается дальнейшего улучшения показателей выживаемости

и снижения количества пациентов, достигших терминальной стадии хронической почечной недостаточности [2]. Поскольку СКВ представляет собой крайне гетерогенную нозологическую единицу с различными клиническими и лабораторными проявлениями, требующими разных терапевтических подходов, работу врачей-ревматологов могла бы существенно облегчить адекватная оценка текущей активности заболевания и возможность объективного предсказания

дальнейшего его течения. Это позволило бы использовать имеющиеся лекарственные средства с большей эффективностью при меньших побочных явлениях от проводимого лечения. Сказанное в полной мере относится и к ВН. Для решения этих и других поставленных задач уже многие годы, помимо существующих инструментов клинической оценки, с целью измерения активности заболевания ведется поиск так называемых биологических маркеров (биомаркеры), объективно отражающих события, происходящие в организме *in vivo*. В качестве таких маркеров выступают ряд генетических, морфологических, биохимических объектов, а также различные цитокины и факторы роста.

Молекулы межклеточной адгезии и факторы роста, участвуя в сложных каскадах межклеточного взаимодействия, стимуляции васкуляризации и ангиогенеза, играют важную роль в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний [3]. СКВ относится к системным заболеваниям соединительной ткани аутоиммунной природы и характеризуется развитием тяжелых осложнений, связанных с повреждением жизненно важных органов, в частности почек. Иммунопатогенез ВН в первую очередь связан с формированием и отложением иммунных комплексов в клубочках, что приводит к активации системы комплемента и внутренней активации мезангиальных и эндотелиальных клеток. Синтез молекул клеточной адгезии, в частности ICAM-1, и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) стимулируется провоспалительными цитокинами. Увеличение концентрации данных молекул может усиливать инфильтрацию почечной ткани иммунокомпетентными клетками и индуцировать аутоиммунные реакции в почечных клубочках и канальцах, приводя, таким образом, к нарушению функционального состояния почек [4, 5].

Целью данного исследования явилось изучение возможной роли молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в качестве маркеров обострения и прогрессирования ВН у пациентов с СКВ.

Материал и методы

Группу исследования составили пациенты с СКВ и наличием ВН (СКВ+ВН). В нее включены 23 пациента (21 женщина и 2 мужчин), средний возраст которых составил 29 [24; 43] лет,

длительность заболевания СКВ — 5 [3,0; 11,0] лет, ВН — 2,1 [1,6; 3,5] года.

В контрольную группу вошли 13 пациенток с СКВ без клинико-лабораторных признаков поражения почек. Средний возраст в группе составил 36 [29; 46] лет, длительность заболевания СКВ — 9,5 [5,3; 12,8] года.

Концентрацию молекул в сыворотке крови и моче определяли методом иммуноферментного анализа (набор реагентов FineTest, Китай). Использовали трехстадийный «сэндвич»-вариант с моно- и поликлональными антителами к молекулам ICAM-1 и VEGF человека. На первой стадии происходит взаимодействие контрольных образцов с иммобилизованными антителами. На второй — связавшиеся исследуемые молекулы взаимодействуют с биотилированными поликлональными антителами. На третьей — поликлональные антитела взаимодействуют со стрептавидином с пероксидазой хрена. Затем добавляли хромоген — тетраметилбензидин. По интенсивности окрашивания, измеряемой на спектрофотометре при длине волны 450 нм, оценивали концентрацию определяемого аналита по калибровочной кривой.

Кроме того, концентрацию указанных молекул определяли у 11 практически здоровых доноров.

Для решения вопроса о вероятности развития обострения или констатации фазы ремиссии ВН необходимо дать определения этим понятиям. С учетом источников литературы, имеющейся в нашем распоряжении базы данных пациентов с ВН, а также на основании собственного клинического опыта мы пришли к заключению о наличии клинического обострения почечной патологии при СКВ в случае:

– увеличения степени протеинурии более 0,5 г/сут при ее отсутствии в предыдущих анализах и более 1,0 г/сут при исходном уровне протеинурии менее 0,5 г/сут, а также удвоения степени протеинурии при исходном уровне более 0,5 г/сут;

– появления изменений в мочевом осадке (эритроцитурия более 3 в поле зрения, лейкоцитурия более 5 в поле зрения, наличие цилиндрурии) или его существенного ухудшения (большое количество форменных элементов крови, появление цилиндрурии при ее отсутствии ранее); при этом исключаются другие причины изменений в анализах мочи (урологические заболевания, гинекологическая патология, наличие инфекции, лекарственная терапия, физиологические особенности и т. д.);

– нарушения (ухудшения) функционального состояния почек (повышение уровня сывороточного креатинина больше нормальных значений, снижение показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² либо повышение уровня креатинина в сыворотке крови и снижение показателя СКФ на 30% от исходного уровня).

Предлагаем также определение полной клинической ремиссии ВН, основываясь на следующих параметрах: протеинурия менее 0,5 г/сут, стабильный или снизившийся до нормальных (или до исходных) значений уровень креатинина в крови при отсутствии активного мочевого осадка.

К частичной ремиссии ВН относим случаи, сопровождающиеся снижением исходной протеинурии более чем на 50%, но менее 1,5 г/сут со стабильным или снизившимся уровнем креатинина в крови.

Для расчета показателя СКФ предлагается использование формулы СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula, 2009, 2012) [6]. Поскольку при уровне СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² расчетные формулы дают существенную погрешность, в этом случае применяется формула Реберга — Тареева с определением клиренса креатинина в точном количестве мочи:

$$\text{СКФ} = \frac{m \cdot d}{k} \quad [6],$$

где m — креатинин мочи (мкмоль/л); d — минутный диурез (мл/мин); k — креатинин крови (мкмоль/л).

Статистический анализ проводили методами непараметрической статистики с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. Все числовые значения в таблицах приведены в виде медианы и 25—75-й перцентилей.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены результаты исследования концентрации молекул ICAM-1 и VEGF в сыворотке крови и моче пациентов с ВН и СКВ без поражения почек. Отмечена достоверная разница в изучаемых показателях между группами исследования и контрольной, а также группой практически здоровых доноров.

Средняя концентрация ICAM-1 в сыворотке крови пациентов с ВН (822,41 [580,50; 1300,95] нг/мл) более чем в 2 раза превышала данный показатель в группе пациентов без поражения почек (378,97 [356,47; 439,52] нг/мл) (рисунок, а). Концентрация VEGF в крови пациентов с ВН (91,99 [74,18; 132,58] нг/мл) оказалась почти в 3 раза выше, чем у лиц без поражения почек (31,13 [22,32; 132,58] нг/мл) (рисунок, б).

При проведении РОК-анализа установлено, что увеличение концентрации ICAM-1 $\geq 577,7$ нг/мл в сыворотке крови у пациентов с СКВ будет указывать на наличие ВН с чувствительностью 82,61% и специфичностью 83,33%. Коэффициент AUC составил 0,927 ($p=0,0001$). Повышение VEGF $\geq 66,43$ нг/мл в сыворотке крови у пациентов с СКВ свидетельствует о наличии ВН, чувствительность — 80,00%, специфичность — 83,33%. Коэффициент AUC — 0,916 ($p=0,006$).

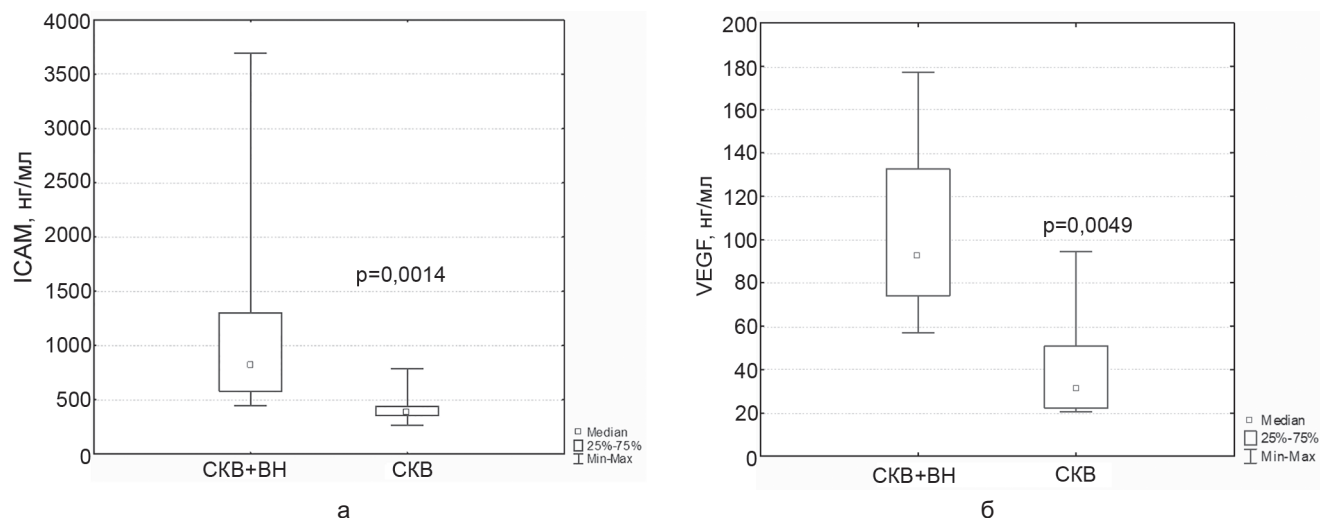
Анализ результатов изучения содержания ICAM-1 в сыворотке крови у пациентов с СКВ+ВН с различными стадиями хронической болезни почек (ХБП) показал, что пациенты с I и II стадиями ХБП имели практически одинаковые значения средней концентрации данной молекулы — 604,43 [580,00; 1120,28] нг/мл и 609,43 [548,06; 792,48] нг/мл соответственно. У пациентов с III и IV стадиями ХБП средние значения ICAM-1 оказались выше и составили

Таблица 1

Концентрация молекул ICAM-1 и VEGF в сыворотке крови и моче пациентов с ВН и СКВ без поражения почек

Группа исследования	ICAM-1, нг/мл		VEGF, нг/мл	
	сыворотка крови	моча	сыворотка крови	моча
СКВ+ВН	822,41 *** [580,50; 1300,95]	4,18 ** [0,36; 3,99]	91,99 *** [74,18; 132,58]	40,73 ** [19,90; 60,24]
СКВ	378,97 [356,47; 439,52]	1,18 [0,17; 1,75]	31,13 [22,32; 132,58]	31,53 ** [24,74; 35,08]
Здоровые доноры	388,87 [204,39; 546,67]	0,26 [0,18; 0,35]	38,55 [23,53; 50,38]	12,86 [8,44; 21,11]

* $p \leq 0,05$ по сравнению с группой «СКВ»;** $p \leq 0,05$ по сравнению с группой «доноры».



а Концентрация ICAM-1 (а) и VEGF (б) в сыворотке крови у пациентов с СКВ

949,65 [929,86; 1251,60] нг/мл и 822,41 [627,04; 1470,25] нг/мл соответственно.

Далее группа исследования была разделена на две подгруппы: 1-ю составили пациенты, у которых концентрация ICAM-1 не превышала 609,43 нг/мл, во 2-ю вошли пациенты с концентрацией ICAM-1 \geq 610,00 нг/мл (см. табл. 2). Такое деление обусловлено установленной связью молекулы адгезии с нарушением функционального состояния почек — увеличением концентрации ICAM-1 в крови параллельно снижению показателя СКФ. Значение 610,00 нг/мл соответствовало II стадии ХБП (то есть уровень СКФ был ниже 90 мл/мин/1,73 м²).

Статистический анализ показал, что подгруппы достоверно отличались концентрацией VEGF. Результаты свидетельствовали о более высокой частоте обострений нефрита во 2-й подгруппе, а также о более выраженной протеинурии у данных пациентов. Высокие уровни показателей ICAM-1 и VEGF в крови коррелировали также с ухудшением показателей, отражающих функциональное состояние почек, — снижением

СКФ и повышением сывороточного креатинина. При исследовании с помощью метода Манна — Уитни длительности заболевания и продолжительности нефрита между подгруппами статистически значимой разницы не обнаружено.

У одной из обследуемых пациенток с показателями, превышающими референтные значения концентраций в крови ICAM-1 и VEGF, вообще отсутствовали какие-либо признаки ХБП. Однако после проведения нефробиопсии у нее обнаружился гистоморфологические признаки ВН. Ниже приводится описание этого клинического случая.

Пациентка Ф., 57 лет. Страдает СКВ в течение 26 лет. В дебюте заболевания отмечались явления артрита, повышение температуры тела, изменения в анализах мочи. Диагноз получил свое иммунологическое подтверждение: в крови выявлены положительные титры антител к двухцепочечной ДНК, антинуклеарные антитела, снижение уровней С3- и С4-компонентов комплемента. Пациентка получала лечение глюкокортикостероидами (максимальная доза метилпреднизолона — 32 мг/сут) и гидроксихлорохином 200 мг/сут. 10 лет

Таблица 2

Сравнительная характеристика двух подгрупп ВН в зависимости от концентрации молекулы ICAM-1 в сыворотке крови

Показатель	1-я подгруппа (n=10)	2-я подгруппа (n=13)
ICAM-1, нг/мл	577,42 [548,06; 609,43]	1089,03 [822,41; 1300,95]
VEGF, нг/мл	64,61 [25,35; 86,97]	103,97 [70,14; 139,63]*
Протеинурия, г/л	0,69 [0,30; 0,80]	0,82 [0,30; 1,13]
Количество обострений	1 (10,0%)	3 (23,1%)
Длительность заболевания СКВ, лет	4,50 [3,00; 6,00]	11,00 [3,00; 14,00]
Длительность заболевания ВН, лет	2,12 [1,75; 3,00]	2,75 [1,16; 5,00]
СКФ, мл/мин	102,50 [77,00; 124,00]	57,00 [24,00; 87,00]*
Креатинин, мкмоль/л	56,5 [5,60; 73,00]	99,50 [80,50; 162,00]*

* разница достоверна с $p \leq 0,05$ при анализе непараметрическим методом Манна — Уитни.

назад проводилась нефробиопсия, однако ее результат оказался малоинформативным — на фоне признаков склероза почечных канальцев отсутствовали клубочки. На протяжении последующих лет у пациентки отмечалась транзиторная протеинурия (не более 0,2 г белка в сутки), микрогематурия, лейкоцитурия. Изменения в мочевом осадке чередовались с абсолютно нормальными анализами мочи. Функциональное состояние почек соответствовало II стадии ХБП (последний показатель СКФ составил 72 мл/мин). У пациентки в течение более 10 лет отмечалось повышенное артериальное давление, в связи с чем она регулярно принимала антигипертензивные лекарственные средства: ингибиторы АПФ — лизиноприл, бета-адреноблокаторы — метопролол, бисопролол. На момент планового поступления в стационар она получала 16 мг/сут метилпреднизолона и 200 мг/сут гидроксихлорохина в качестве патогенетического лечения.

В рамках проводимого исследования у пациентки в сыворотке крови и моче определяли уровни ICAM-1 и VEGF, которые оказались повышенными, что побудило лечащего врача к выполнению повторной нефробиопсии с целью уточнения характера почечной патологии (поражение почек на фоне артериальной гипертензии? ВН?) и решения вопроса о возможной коррекции проводимого лечения. При гистологическом исследовании с помощью световой и иммунофлюоресцентной микроскопии у пациентки установлен II морфологический класс ВН с фокальной сегментарной мезангиальной пролиферацией в сочетании с мезангиальными депозитами и редкими депозитами в базальной мембране капилляров почечных клубочков. Гистологические индексы активности воспаления и процессов хронизации в почечной ткани показали их минимальные значения (2 и 1 соответственно). Таким образом, повышенные показатели ICAM-1 и VEGF в данном случае подтвердили наличие ВН, позволили определить дальнейший диагностический поиск (показание к инвазивному вмешательству), что определило дальнейшую тактику лечения. В настоящее время у пациентки наблюдается стойкая ремиссия СКВ и ВН. В качестве поддерживающей терапии сохраняется прием 4 мг/сут метилпреднизолона и 200 мг/сут гидроксихлорохина.

Биомаркер — это биологический, генетический или химический показатель, поддающийся измерению, уровень которого коррелирует

с биологическим событием (физиологическим или патологическим), происходящим в организме. Идеальный биомаркер для ВН должен объективно отражать активность иммуновоспалительного процесса в почечной ткани, коррелировать с морфологической картиной в пораженных почках, предсказывать обострения нефрита, легко измеряться, не зависеть от возраста, пола и этнической принадлежности, быть специфичным для СКВ и ВН, а также пригодным для ранней диагностики.

В последние годы для диагностики ВН предлагалось множество новых биомаркеров сыворотки крови и мочи, но ни один из них не включен в рекомендации для клинического использования. Для каждого пациента характерным является «свой» патогенетический механизм развития и прогрессирования заболевания. Раннее выявление биомаркеров таких механизмов могло бы способствовать своевременной диагностике осложнений (в том числе и развития ВН), предсказыванию надвигающегося обострения или развития ремиссии, а также назначения адекватного лечения.

На сегодняшний день прижизненная пункционная биопсия почки по-прежнему является золотым стандартом для диагностики и классификации степени почечного воспаления и склерозирования, однако инвазивность этой процедуры делает ее непригодной для длительного серийного мониторинга. Обычные клинические и лабораторные показатели (протеинурия, активный мочевой осадок, СКФ, креатинин сыворотки крови, антитела к двухцепочечной ДНК, уровни С3- и С4-компонентов комплемента и др.) являются недостаточно чувствительными или специфичными для выявления текущей активности заболевания, раннего рецидива, прогрессирования заболевания или реакции на проводимую терапию [7—9].

VEGF является одним из полипептидных белков, участвующих в воспалении и регуляции иммунного ответа, особенно при ревматических заболеваниях. Играя важную роль в поддержании стабильности эндотелия и физиологическом неопластическом ангиогенезе, VEGF одновременно принимает активное участие в процессах неоваскуляризации при патологии, в частности в росте атеросклеротической бляшки и неопластических процессах при онкогенезе. Также была выявлена положительная корреляция между уровнем VEGF и уровнем С-реактивного белка в крови [10].

Описано достоверное повышение уровней VEGF у пациентов с артериальной гипертензией при развитии нефропатии. Выявлена прямая корреляционная связь между величиной микроальбуминурии и уровнем экскреции с мочой VEGF и коллагена IV типа. Указанные показатели отражают как наличие эндотелиальной дисфункции, так и активацию механизмов фиброгенеза, являющихся звеньями процессов ремоделирования микрососудистого русла почки при гипертензивной нефропатии [11, 12]. В другом исследовании отмечен высокий уровень экскреции маркеров эндотелиальной дисфункции (в том числе и VEGF) у пациентов с хроническим гломерулонефритом и тубулоинтерстициальным фиброзом [13]. Отсутствуют различия между показателями VEGF в сыворотке крови и моче у пациентов с гломерулярным склерозом, тубулоинтерстициальным фиброзом, амилоидозом почек, различными формами гломерулонефрита и контрольной группы. Отмечена лишь корреляция между уровнем креатинина в крови и уровнем экскреции VEGF, а также количеством эритроцитов в моче и VEGF.

При исследовании VEGF в моче и сыворотке крови у пациентов с СКВ выявлено достоверное повышение данного маркера по сравнению с группой контроля, причем как в моче, так и в сыворотке крови, что свидетельствует об активности воспалительного процесса в почечной ткани [14].

Молекула ICAM-1 крайне важна для адгезии лейкоцитов к сосудистому эндотелию, а также их миграции в очаг воспаления из кровеносных сосудов, способствуя развитию многих аутоиммунных заболеваний. У пациентов с СКВ хорошо изучена роль эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно-сосудистых осложнений и ВН. ICAM-1 играет в повреждении эндотелия одну из ключевых ролей. Имеются работы, свидетельствующие о том, что эти биомаркеры имеют даже большее значение, чем традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, курение, низкая физическая активность, ожирение и др.) [15]. У пациентов с СКВ различной степени активности и наличием ВН выявлялась высокая концентрация растворимой ICAM-1, что указывает на важность воспаления и вовлечения эндотелия в развитие волчанки и патологии почек [16]. Исследования ICAM-1 в крови и моче у пациентов с СКВ показали противоречивые результаты. Проведенные

в 2019 г. системный анализ и метаанализ по данному вопросу позволили выявить, что повышенный уровень ICAM-1 в крови и моче является характерным биомаркером СКВ, однако не способствует дифференцировке заболевания на активные и неактивные формы [17].

Аналогичным образом молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) участвует в процессе фиксации лейкоцитов в воспаленной почечной ткани. Концентрации VCAM-1 изучали в моче и сыворотке крови у пациентов с СКВ и показали хорошую корреляцию с активностью ВН. Как и при исследовании других биомаркеров-цитокинов, уровни VCAM-1 оказались выше при пролиферативных формах ВН по сравнению с другими морфологическими классами [18, 19]. S. Singh и соавт. установили хорошую корреляцию VCAM-1 в моче с индексом гистологической активности ВН, а M. I. Abd-Alkareem и соавт. выявили более высокие уровни VCAM-1 в моче при наличии признаков прогрессирующих гистопатологических изменений (классы III, IV или V ВН), полученных после проведения нефробиопсии [20, 21]. VCAM-1 не является специфичным маркером СКВ или ВН, а его рост отмечается при прочих первичных и вторичных гломерулонефритах [20].

Анализируя полученные нами результаты исследований, можно предположить наличие связи между повышением уровня ICAM-1 в крови и прогрессированием ХБП у пациентов с СКВ по мере нарастания склеротических процессов в почках. Вместе с тем этот феномен может быть обусловлен обострением ВН, о чем свидетельствует повышение количества молекул адгезии у лиц без нарушения азотовыделительной функции почек, однако с соответствующими изменениями в анализах мочи. Для уточнения ситуации требуется тщательный анализ течения ВН у каждого конкретного пациента и результатов нефробиопсии, проведенной на момент исследования концентрации ICAM-1 в сыворотке крови. С другой стороны, известно, что согласно определению ХБП, та или иная ее стадия должна характеризоваться установленными показателями СКВ (в данном случае менее 60 мл/мин/1,73 м²) в течение не менее 3 мес. В большинстве случаев (не во всех!) обострение ВН затухает с улучшением показателей функционального состояния почек. Следовательно, повышенные концентрации данной молекулы в сыворотке крови может являться помимо маркера обострения ВН также дополнительным

признаком прогрессирующего течения патологического процесса в почках.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о возможности использования определения концентрации ICAM-1 и VEGF в сыворотке крови в качестве ранних молекулярных маркеров развития и прогнозирования обострения ВН у пациентов с СКВ. Накопленная информация свидетельствует об отсутствии единого универсального маркера для диагностики ВН, его обострения, оценки ответа на лечение и определения прогноза заболевания. Вероятно, для ответа на поставленные вопросы необходим комплексный подход с учетом клинических, лабораторных (биохимических, иммунологических, генетических) и морфологических показателей. Надеемся, что систематический и целенаправленный подход к исследованию биомаркеров позволит в будущем найти оптимальное сочетание исследуемых параметров для проведения индивидуализированной диагностики и лечения пациентов с ВН. Возможно, свое место в этом перечне смогут занять определения в сыворотке крови и моче концентраций ICAM-1 и VEGF.

Контактная информация:

Чиж Константин Аркадьевич — к. м. н., доцент 2-й кафедры внутренних болезней.

Белорусский государственный медицинский университет.

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

Сл. тел. +375 17 272-57-93.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: К. А. Ч., Т. В. Р., Н. Ф. С.

Сбор информации и обработка материала: К. А. Ч., Т. В. Р.

Написание текста: К. А. Ч., Т. В. Р.

Редактирование текста: Н. Ф. С.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cameron J.S. *Lupus nephritis*. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; (10): 413—24.
2. Ward M. M. *Changes in the incidence of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the United States, 1996—2004*. *J. Rheumatol.* 2009; 36: 63—7.
3. McMurray R.W. *Adhesion molecules in autoimmune disease*. *Sem. Arthrit. Rheum.* 1996; 25 (4): 215—33.
4. Carvalho J. F., Blank M., Shoenfeld Y. *Vascular endothelial growth factor (VEGF) in autoimmune diseases*. *J. Clin. Immunol.* 2007; 27(3): 246—56.
5. Wan Ghazali W. S., Ibrahimi R., Mohd Ashari N. S. *Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) as a biomarker for disease activity in lupus nephritis*. *Malays J. Med. Sci.* 2017; 24 (5): 62—72.
6. *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group*. *Kidney Int.* 2012; 2: 139—274.
7. Birmingham D. J., Merchant M., Waikar S. S. et al. *Biomarkers of lupus nephritis histology and flare: deciphering the relevant amidst the noise*. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32: i71—i79.
8. Mirsa R., Gupta R. *Biomarkers in lupus nephritis*. *Intl. J. Rheum. Dis.* 2015; 18: 219—32.
9. Уразаева Л. И., Максудова А. Н. *Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы*. *Практическая медицина*. 2014; 1 (4): 125—30. [Urazaeva L. I., Maksudova A. N. *Biomarkers of early kidney damage: a literature review*. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; 1 (4): 125—30. (in Russian)]
10. Trape J. C., Morales R., Molina X. et al. *Vascular endothelial growth factor serum concentrations in hypercholesterolemic patients*. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2006; 663: 261—7.
11. Ayerden Ebinc F., Haksun E., Ulver D. B. et al. *The relationship between vascular endothelial growth factor (VEGF) and microalbuminuria in patients with essential hypertension*. *Intern. Med.* 2008; 47 (17): 1511—6.
12. Kubisz P., Chudy P., Stasko J. et al. *Circulating vascular endothelial growth factor in the normo- and/or microalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus*. *Acta Diabetol.* 2010; 47 (2): 119—24.
13. Бобкова И. Н. *Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите*. *Терапевтический архив*. 2007; 6: 10—5. [Bobkova I. N. *The clinical significance of the determination of endothelial dysfunction markers and angiogenesis factors in urine in the assessment of tubulointerstitial fibrosis in chronic glomerulonephritis*. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2007; 6: 10—5. (in Russian)]
14. Ребров А. П., Захарова Н. Б., Оксенчук А. Н. и др. *Диагностическое значение определения биомаркеров в сыворотке крови и моче больных системной красной волчанкой*. *Клиническая нефрология*. 2014; 1: 10—4. [Rebrov A. P., Zakharova N. B., Oksenchuk A. N. et al. *Diagnostic value of serum and urine biomarkers determination in systemic lupus erythematosus patients*. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2014; 1: 10—4 (in Russian)]
15. Gansevoort R. T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B. R. et al. *Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention*. *Lancet.* 2013; 382: 339—52.
16. Sabry H., Sheashaa A., El-Husseini K. et al. *Intercellular adhesion molecules in systemic lupus erythematosus patients with lupus nephritis*. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26 (11): 1819—23.
17. Guo Liu R. N., Cheng Q. Y., Zhou H. Y. et al. *Elevated blood and urinary ICAM-1 is a biomarker for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis*. *Immunol. Invest.* 2020; 49: 15—31.
18. Skeoch S., Haque S., Pemberton P., Bruce I. *Cell adhesion molecules as potential biomarkers of nephritis, damage and accelerated atherosclerosis in patients with SLE*. *Lupus.* 2014; 23: 819—24.
19. Kiani A. N., Wu T., Fang H. et al. *Urinary vascular cell adhesion molecule, but not neutrophil gelatinase associated lipocalin, is associated with lupus nephritis*. *J. Rheumatol.* 2012; 39: 1231—7.
20. Singh S., Wu T., Xie C. et al. *Urine VCAM-1 as a marker of renal pathology activity index in lupus nephritis*. *Arthrit. Res. Ther.* 2012; 14: R164.
21. Abd-Elkareem M. I., Al Tamimy H. M., Khamis O. A. et al. *Increased urinary levels of the leukocyte adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in human lupus nephritis with advanced renal histological changes: preliminary findings*. *Clin. Exp. Nephrol.* 2010; 14: 548—57.

Поступила 18.02.2020.

Принята к печати 19.02.2020.



В. Л. КОЛОДКИНА, С. В. МАРТЫНОВ

ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС КОКЛЮША В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ: АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ВОСЬМИ ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ (2012—2019 гг.)

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Цель исследования. Охарактеризовать эпидемический процесс коклюша в стране за период 2012—2019 гг., когда эпидемиологический надзор основывался на результатах проведения расширенной диагностики этой инфекции.

Материал и методы. Материалом для анализа явились данные о 4113 случаях коклюша, зарегистрированных на территории Республики Беларусь с 2012 по 2019 гг. Для лабораторной диагностики использовались бактериологический метод, ПЦР в режиме реального времени, ИФА на наличие антител IgG к коклюшному токсину в сыворотке крови.

Результаты. Показатель заболеваемости коклюшем в стране варьировал от 2,0/100000 до 6,9/100000 с некоторым подъемом до 8,2/100 000 в 2019 г. Увеличение случаев заболеваемости наблюдалось в летние месяцы, меньше — в январе и декабре. Среди заболевших были в основном дети в возрасте 0—14 лет, составляя 90%, с наиболее высокими показателями заболеваемости среди детей до 1 года (среднепогодный показатель заболеваемости за 8 лет составил 101,86/100 000 против 22,5; 29,9 и 19,4 соответственно среди детей 1—4 лет, 5—9 лет и 10—14 лет). Доля непривитых или получивших неполный курс иммунизации (1—2 дозы) среди заболевших детей 3—11 мес составила 88,9%, среди детей 1—4 лет — 62,5%. Лица, не привитые по причинам, не связанным с возрастом, составили 32,3% от общего числа заболевших. Доля полностью привитых среди заболевших в возрасте 5—19 лет составила 74,3%, что свидетельствует об истощении иммунитета с возрастом. Основными источниками заражения детей до 1 года являлись брат или сестра 6—13 лет (54,6%) и родители (32,0%), при этом мать в 4 раза чаще.

Заключение. Для снижения заболеваемости и дальнейшего контроля над инфекцией необходимо обеспечить своевременный и максимально возможный охват вакцинацией детей в соответствии с существующим календарем прививок, а также рассмотреть вопрос о расширении существующей схемы иммунизации.

Ключевые слова: коклюш, заболеваемость, вакцинация, прививочный статус.

Objective. To describe the epidemic process of pertussis in Belarus over an 8-year period (2012—2019) based on the results of an extended laboratory diagnosis.

Materials and methods. In total 4113 pertussis cases registered from 2012 to 2019 were analyzed. Nasopharyngeal swabs were tested by culture and real-time PCR assays targeting IS481, IS1001, h-IS1001, flaA genes. IgG antibodies to pertussis toxin were detected in sera samples by ELISA.

Results. The incidence rate of pertussis in the country ranged between 2.0 and 6.9 per 100 000 with a slight increase to 8.2/100 000 in 2019. The rise in notification was observed in the summer months and was weaker in January and December. Children 0—14 years old dominate accounting for 90% among all patients with the highest notification rates among infants of the first year of life (the average long-term incidence rate for 8 years of observation was 101.8 cases per 100 000 versus 22.5; 29.9 and 19.4 respectively among children 1—4 years old, 5—9 years old and 10—14 years old). The proportion of unvaccinated or not fully vaccinated (1—2 doses) among sick children 3—11 months old was 88.9%, among children 1—4 years old — 62.5%. Persons not vaccinated for reasons not related to age accounted for 32.3% of the total number of cases. The proportion of fully vaccinated among patients 5—19 years of age was 74.3%, which indicates immunity depletion with age. The main sources of pertussis for children under one year of age were siblings of 6—13 years old (54.6%) and parents (32.0%) with a mother being 4 times more likely than father.

Conclusion. To reduce the incidence and for further control of the infection it is necessary to ensure timely and maximum possible vaccination coverage for children in accordance with the existing vaccination schedule, as well as to consider expanding the existing immunization schedule.

Key words: pertussis, morbidity, vaccination, vaccination status.

HEALTHCARE. 2020; 10: 20—28.

PERTUSSIS EPIDEMIC PROCESS IN BELARUS: ANALYSIS OF 8-YEAR PERIOD (2012—2019) DATA

V. L. Kolodkina, S. V. Martinov

Несмотря на высокий уровень охвата профилактическими прививками и очевидные успехи проводимой массовой иммунизации дет-

ского населения против коклюша, заболеваемость продолжает регистрироваться не только в нашей стране, но и в других странах мира.

Причины сохраняющейся регистрации, а также роста числа случаев коклюша на фоне высоко-го охвата иммунизацией, по всей вероятности, являются многофакторными и включают: утрату протективного поствакцинального и постинфекционного иммунитета, адаптацию возбудителя коклюша в условиях вакцинации, асимптоматическую трансмиссию *B. pertussis* от лиц, вакцинированных современными бесклеточными вакцинами, повышение чувствительности лабораторных методов диагностики с внедрением полимеразной цепной реакции (ПЦР), повышение осведомленности врачей [1, 2].

Во всех странах мира основной вклад в заболеваемость коклюшем вносит детское население. До настоящего времени распространенность коклюша среди взрослых остается недооцененной из-за того, что клинические симптомы при заболевании разнообразны и имеют низкую значимость при дифференциальной диагностике [3]. В то же время доказано, что взрослые являются источником инфицирования коклюшем непривитых или частично вакцинированных младенцев и детей [4, 5].

Эпидемиологический надзор за коклюшем, основанный на данных лабораторной диагностики, требует применения диагностических тестов, в частности специфической ПЦР, способной не только идентифицировать *B. pertussis*, но и различать виды представителей рода *Bordetella* [6, 7]. Такие виды, как *B. holmesii* и *B. bronchiseptica* также могут быть обнаружены с помощью ПЦР при исследовании ДНК, экстрагированной из носоглоточных мазков, поскольку некоторые мишени, используемые в настоящее время для амплификации *B. pertussis*, *B. parapertussis* присутствуют более чем в одном виде представителей рода *Bordetella*, поэтому крайне важно, чтобы результаты ПЦР интерпретировались правильно [8, 9].

В Республике Беларусь до 2012 г. коклюш диагностировался в основном на основании клинических данных, а начиная с 2012 г. диагностика включает наряду с бактериологическим методом специфическую ПЦР реального времени и серологический тест — обнаружение антител класса G к коклюшному токсину в иммуноферментном анализе (ИФА) [10]. Иммунизация детского населения против коклюша в стране проводится в основном вакциной АКДС (с 1965 г.) — комбинированным препаратом, содержащим цельноклеточный коклюшный

компонент (убитые микробы), в комбинации с дифтерийным и столбнячным анатоксинами. Наряду с этим используются и комбинированные вакцинные препараты (четырёх-, пяти- и шестивалентные) с бесклеточным коклюшным компонентом. В соответствии с национальным календарем прививок к возрасту 2 лет ребенок должен получить 4 дозы вакцины: первая доза — в 3 мес (начиная с 2019 г. — в 2 мес), последующие две дозы вводятся с интервалом 1 мес между введениями, четвертая доза — в 18 мес. Охват детей как тремя, так и четырьмя дозами вакцины достигает 98%.

Цель исследования — охарактеризовать эпидемический процесс коклюша в Республике Беларусь за 8-летний период (2012—2019 гг.), когда эпидемиологический надзор основывался на результатах проведения расширенной диагностики этой инфекции.

Материал и методы

Материалом для изучения развития и проявлений эпидемического процесса коклюша явились данные о 4113 случаях заболевания, зарегистрированных в Республике Беларусь за период с 2012 по 2019 г., данные о численном составе населения. Уровни заболеваемости оценивали по показателям, рассчитанным на 100 000 населения.

Лабораторная диагностика осуществлялась в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии исследованием носоглоточных мазков бактериологическим методом (за анализируемый период исследовано 6000 мазков), ПЦР (7229 мазков) и ИФА сывороток крови (3567 образцов), а также в бактериологических лабораториях облЦГЭ и ОЗ исследованием сывороток крови с применением ИФА (700 образцов) или реакции агглютинации (РА) (300 образцов).

Мультиплексную TaqMan ПЦР, предназначенную для выявления и дифференциации ДНК возбудителя коклюша и паракоклюша, проводили как описано ранее [11] с использованием мишеней IS481 (*Bordetella spp*), IS1001 (*B. parapertussis*), BP0026 (*B. pertussis*). Для выявления ДНК возбудителей *B. holmesii* и *B. bronchiseptica* проводили TaqMan ПЦР реального времени с использованием специфических мишеней: инсерционной последовательности h-IS1001 и гена флагеллина *flaA* соответственно.

Образцы сывороток крови исследовали на наличие антител IgG к коклюшному токсину

с использованием ИФА тест-системы SERION ELISA classic (Virion/Serion, Германия). Некоторые сыворотки крови тестировали в РА с использованием жидкого коклюшного диагностикума производства ОАО «Биомед» им. И. И. Мечникова в соответствии с руководством производителя. При исследовании сывороток крови с использованием ИФА к случаям коклюша относили пациентов с двукратным нарастанием титра антител в парных сыворотках или наличием антител в диагностическом титре 100 МЕ/мл и более при исследовании одной сыворотки крови, взятой не ранее 21 дня от начала кашля и в интервале от последней прививки 1 год и более. При использовании РА к позитивным относили сыворотки при наличии 4-кратного нарастания титра антител в парных сыворотках.

Результаты и обсуждение

За период 2012—2019 гг. в Республике Беларусь зарегистрировано 4113 случаев коклюша и 72 случая паракоклюша. Показатель заболеваемости коклюшем в целом по стране за этот период варьировал от 4,0 до 6,9/100 000 с некоторым подъемом заболеваемости до 8,2/100 000 в 2019 г. за исключением 2013 г. (2,0/100 000). В целом отмечается тенденция к увеличению заболеваемости коклюшем к 2019 г. (табл. 1).

Случаи коклюша регистрировали во всех регионах республики, превышение общереспубликанского значения показателя заболеваемости отмечалось в Могилевской области и в г. Минске на протяжении всего времени наблюдения. В других 5 регионах показатель заболеваемости коклюшем был ниже республиканского значения, за исключением Гродненской области, в которой в 2016 и 2018 гг. этот показатель превысил общереспубликанские значения.

Наиболее высокая заболеваемость отмечалась у детей в возрасте до 1 года, у них среднемноголетний показатель заболеваемости за 8 лет наблюдения составил 101,86/100 000 и был выше в 4,5 раза среднемноголетнего показателя заболеваемости среди детей 1—4 лет, в 3,4 раза выше у детей 5—9 лет и в 5,2 раза выше у детей 10—14 лет (рис. 1). Как следует из представленных данных, у детей 5—9 лет отмечался небольшой подъем заболеваемости по сравнению с детьми 1—4 и 10—14 лет. Среднемноголетний показатель заболеваемости за 2012—2019 гг. в этой возрастной группе равнялся 29,9/100 000 против показателя 22,5 и 19,4/100 000 соответственно. У подростков 15—17 лет и взрослых 18—19 лет среднемноголетний показатель заболеваемости в 10 раз превышал показатель заболеваемости у взрослых старше 20 лет и составил 4,2/100 000 против 0,4/100 000. У детей до 1 года наиболее часто в эпидемический процесс коклюшной инфекции вовлекались дети 0—2 мес, которые по возрасту не успели получить ни одной дозы вакцины (только в 2019 г. начало иммунизации в стране было перенесено с 3 на 2 мес). Показатель заболеваемости среди них составил 182,8/100 000 против 175,5/100 000 в возрасте 3—4 мес, 107,3/100 000 в возрасте 5—6 мес и 52,3/100 000 в возрасте 7—11 мес (см. рис. 1).

Сезонность и тенденция заболеваемости. Суммарный анализ многолетнего помесечного распределения случаев коклюша за период 2012—2019 гг. свидетельствует о небольшом увеличении регистрации случаев в январе и декабре и подъеме регистрации случаев заболевания в летние месяцы (июнь — август) (рис. 2). Ежегодные подъемы заболеваемости коклюшем отмечались в летние месяцы

Таблица 1

Абсолютное число случаев коклюша и показатель заболеваемости в Республике Беларусь в 2012 — 2019 гг.

Область	Число случаев коклюша (показатель заболеваемости на 100 000 населения)							
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Брестская	40 (2,9)	9 (0,6)	14 (1,0)	37 (2,7)	47 (3,4)	16 (1,2)	50 (3,6)	52 (3,8)
Витебская	15 (1,2)	5 (0,4)	19 (1,6)	35 (2,9)	49 (4,1)	64 (5,4)	85 (7,2)	117 (9,9)
Гомельская	22 (1,5)	9 (0,6)	39 (2,7)	29 (2,0)	52 (3,7)	11 (0,8)	34 (2,4)	34 (2,4)
Гродненская	47 (4,4)	25 (2,4)	78 (7,4)	58 (5,5)	119 (11,3)	43 (4,1)	79 (7,6)	83 (8,0)
Минская	28 (2,0)	6 (0,4)	18 (1,3)	47 (3,3)	57 (4,0)	72 (5,1)	101 (7,1)	66 (4,6)
Могилевская	219 (20,3)	52 (4,8)	119 (11,1)	188 (17,6)	81 (7,6)	192 (18,0)	123 (11,6)	294 (27,8)
г. Минск	205 (10,8)	82 (4,3)	91 (4,7)	109 (5,6)	117 (6,0)	118 (6,0)	182 (9,2)	130 (6,6)
Беларусь	576 (6,1)	188 (2,0)	378 (4,0)	503 (5,3)	522 (5,5)	516 (5,4)	654 (6,9)	776 (8,2)

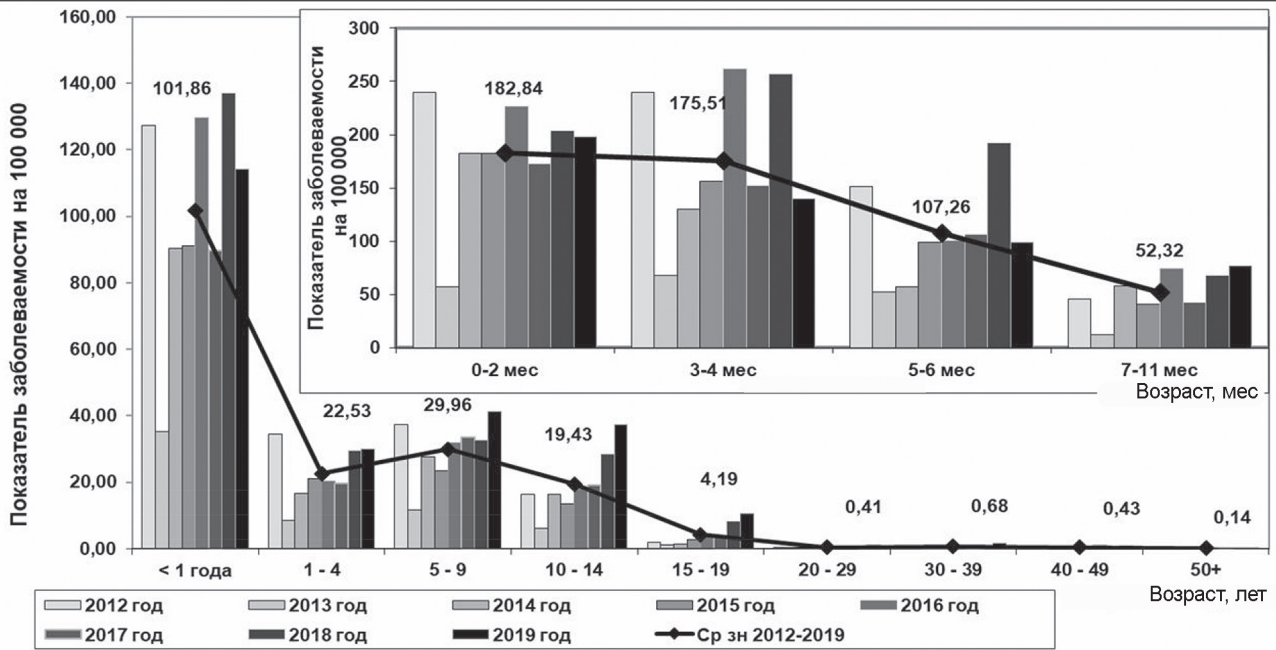


Рис. 1. Заболеваемость коклюшем в зависимости от возраста (2012—2019 гг.)

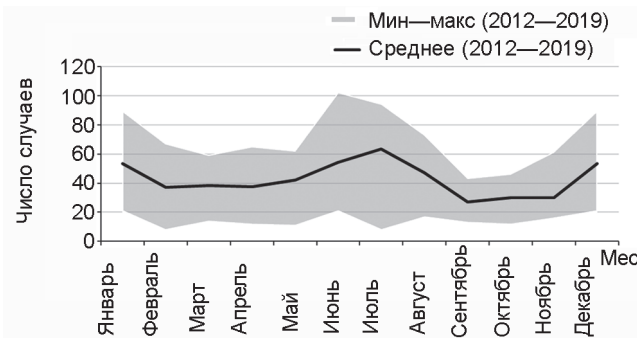


Рис. 2. Распределение случаев коклюша по месяцам (2012—2019 гг.)

регистрируемых в летний период. Минимальные месячные значения заболеваемости отмечались в 2013 г. В остальные годы максимальное число зарегистрированных случаев коклюша в течение месяца составило 102 в июне 2019 г., минимальное — 16 случаев в феврале 2014 г. (рис. 3).

Прививочный статус. Вакцинальный статус пациентов с коклюшной инфекцией проанализирован у 3700 из 4113 (90,0%) зарегистрированных случаев коклюша за период 2012—2019 г. (рис. 4).

Согласно данным официальной документации, 1287 (34,8%) пациентов из 3700 проанализированных не получили ни одной дозы вакцины, в том числе 295 не были привиты,



Рис. 3. Помесячное распределение случаев коклюша (2012—2019 гг.)

во все годы наблюдения, за исключением 2015 и 2018 гг., когда подъем заболеваемости в январе превысил число случаев заболевания,

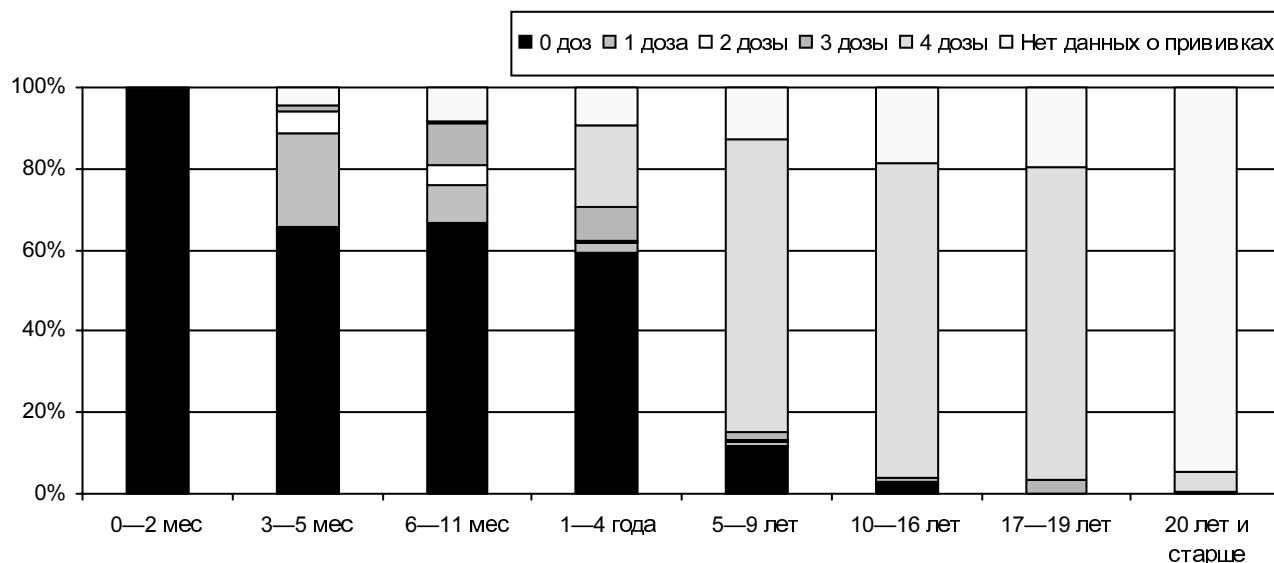


Рис. 4. Распределение лабораторно подтвержденных случаев коклюша в зависимости от вакцинального статуса и возраста в 2012—2019 гг. (n= 3700)

поскольку не подлежали вакцинации по возрасту (младше 3 мес на момент заболевания), 992 не были привиты по другим причинам. Одну дозу вакцины получили 132 (3,6%) из 3700 пациентов, 2 дозы — 43 (1,2%) пациента, 3 дозы — 125 (3,4%) пациентов, 4 дозы вакцины — 1483 (40,1%) пациента, 630 (17,0%) пациентов не имели данных о прививках.

Таким образом, доля непривитых или получивших неполный курс иммунизации (1—2 дозы) среди всех пациентов с известным прививочным статусом составила 47,6% (1462 из 3070), а доля привитых, получивших 3—4 дозы вакцины — 52,4% (1608 из 3070). Лица, не привитые по причинам, не связанным с возрастом, составили 32,3% (992 из 3070).

Доля непривитых среди заболевших варьировала в разных возрастных группах. Высокий процент непривитых отмечался среди заболевших в возрасте 3—11 мес. Доля пациентов в этой когорте, не получивших ни одной дозы вакцины, составила 66,2% (393 из 594), а получивших 1 или 2 дозы вакцины — 22,7% (135 из 594). Среди заболевших детей в возрасте 1—4 лет также отмечалась высокая доля непривитых лиц. Ни одной дозы вакцины не получили 59,3% (461 из 778) заболевших, 1 или 2 дозы — 3,2% (25 из 778) пациентов. Среди заболевших в возрасте 5—19 лет 74,3% (1311 из 1765) были полностью привитыми в соответствии с календарем прививок и получили 4 дозы вакцины (см. рис. 4).

Взаимосвязь зарегистрированных случаев коклюша с источником инфекции была выявлена в 199 случаях. При анализе 920 случаев коклюша среди детей до 1 года, зарегистрированных в период 2012—2019 гг., выявлено 88 членов семьи, послуживших источником инфекции (табл. 2).

Среди них источником инфекции в семье чаще являлись брат или сестра в возрасте от 6 до 13 лет (54,6%), на 2-м месте — родители, доля которых составила 32,0%, при этом мать в 4 раза чаще являлась источником заражения. Среди пациентов в возрасте 1—19 лет и лиц старше 20 лет выявлены соответственно 85 и 26 источников инфицирования в семье. У них источником инфицирования чаще являлись брат/сестра (76,5%) или дочь/сын (65,4%) в возрасте от 3 до 16 лет.

Лабораторная диагностика. Доля пациентов, которым диагноз коклюша/паракоклюша был поставлен на основании только клинических симптомов, составила 5,5% (199 случаев коклюша и 32 случая паракоклюша из 4113 зарегистрированных случаев коклюша и 72 случаев паракоклюша). Остальные 3954 (94,5%) случая были подтверждены лабораторно или имели эпидемиологическую связь с лабораторно подтвержденным случаем коклюша (рис. 5).

Число случаев коклюша и паракоклюша, подтвержденных одним из методов лабораторной диагностики, составило 3901. Доля случаев, подтвержденных методом ПЦР, составила

52,7% (2057 из 3901), серологическими методами — 47,0% (1834 из 3901). Среди использованных серологических методов ИФА и РА доминирующим являлся метод ИФА — определение антител класса G к коклюшному токсину (соответственно 1709 против 125 случаев). Роль ведущих методов лабораторного подтверждения диагноза коклюша/паракоклюша варьировала в разных возрастных группах пациентов. Среди лиц в возрасте до 1 года диагноз коклюша/паракоклюша главным образом подтверждался методом ПЦР, составляя 84,4% среди лабораторно подтвержденных случаев, тогда как среди пациентов в возрасте 10—19 лет и лиц старше 20 лет наибольший процент среди положительных результатов прихо-

дился на серологический метод, соответственно 71,9% и 54,8% (табл. 3).

Как известно, несмотря на существенное снижение заболеваемости по сравнению с довакцинальным периодом, коклюш остается одной из наиболее распространенных вакциноуправляемых инфекций в мире, сохраняющей эпидемиологические особенности, характерные для «неуправляемых» инфекций [12]. В Республике Беларусь при 97—98%-м охвате иммунизацией детей в период 2012—2019 гг. ежегодно регистрировалось от 500 до 700 случаев коклюша, за исключением 2013 г., когда было зарегистрировано 188 случаев. Тенденция к повышению регистрации случаев коклюша в целом к 2019 г., а также регистрируемые высокие

Таблица 2

Взаимосвязь зарегистрированных случаев коклюша с источником инфекции (2012—2019 гг.)

Источник инфекции	До 1 года (n=920)	1—19 лет (n=2953)	20 лет и старше (n=240)
Не известен	832 (90,4%)	2868 (97,1%)	214 (89,2%)
Мать	30 (3,1%)	6 (0,2%)	0
Отец	7 (0,8%)	3 (0,1%)	0
Брат/сестра	48 (5,2%)	65 (2,2%)	0
Бабушка/дедушка	0	2 (0,07%)	0
Дочь/сын	0	0	17 (7,1%)
Внук/внучка	0	0	5 (2,1%)
Другой	3 (0,3%)	9 (0,3%)	4 (1,7%)
Всего	88	85	26

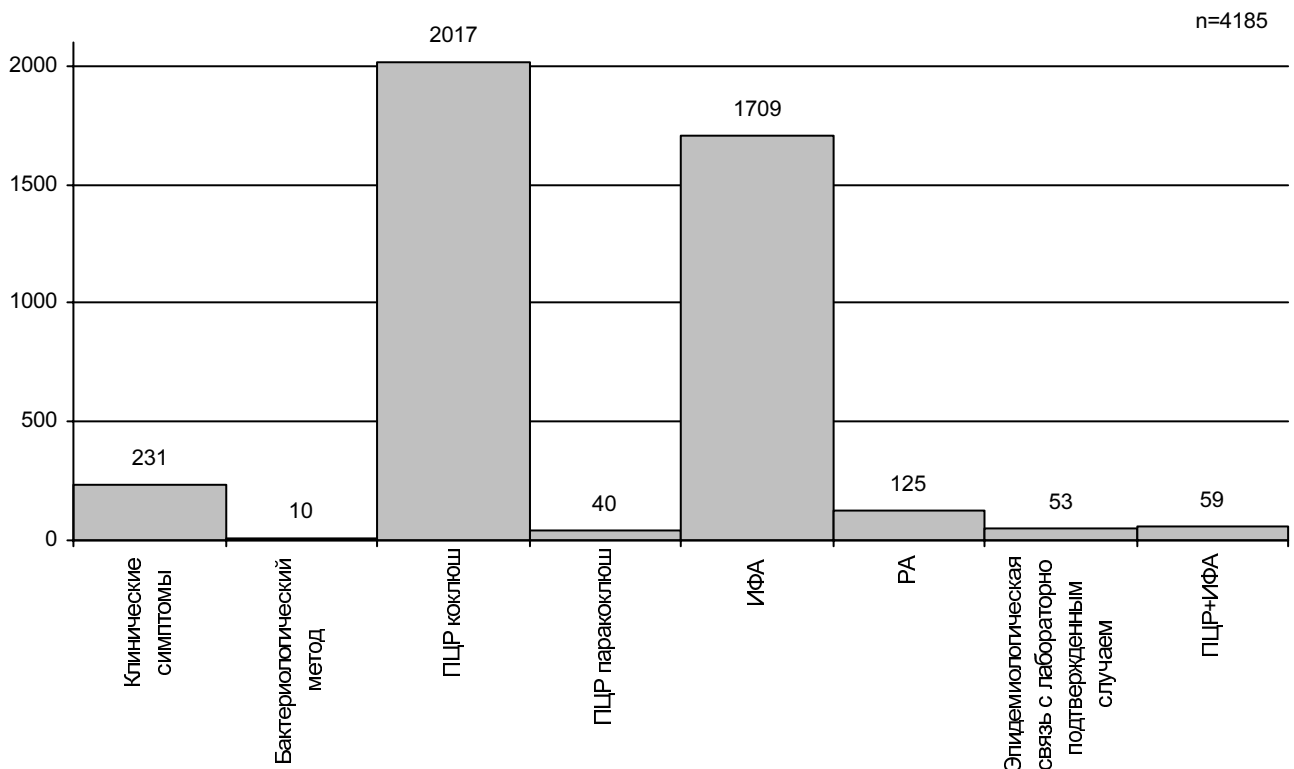


Рис. 5. Число зарегистрированных случаев коклюша/паракоклюша в соответствии с диагностическими критериями

Число позитивных случаев коклюша/паракоклюша в разных возрастных группах пациентов (2012—2019 гг.)

Возраст	Общее число позитивных случаев	ПЦР на мишени генома <i>B.pertussis</i> (IS481 и/или Vp637)	ПЦР на мишени генома <i>B.parapertussis</i> (IS1001)	ИФА и РА	Бактериологический метод
< 1 года	901	749 (83,2%)	11 (1,2%)	137 (15,2%)	4 (0,4%)
1—9 лет	1886	911 (48,3%)	25 (1,3%)	944 (50,1%)	6 (0,3%)
10—19 лет	831	229 (27,6%)	4 (0,5%)	598 (71,9%)	0
20 лет и старше	283	128 (45,2%)	0	155 (54,8%)	0
Итого	3901	2017 (51,7%)	40 (1,0%)	1834 (47,0%)	10 (0,3%)

показатели заболеваемости детей до 1 года и увеличение случаев среди детей 5—9 лет свидетельствуют об активной циркуляции коклюшного микроба в стране.

Проведение сравнительной оценки уровней заболеваемости коклюшем в ближайших соседних странах, таких как Польша, Украина, Россия и Прибалтийские страны, проблематично, что связано с разными уровнями социально-экономического развития стран в целом, некоторыми различиями в тактике иммунопрофилактики, используемых вакцинах для иммунизации, стандартном определении случаев и, несомненно, различием в применяемых методах диагностики. Тем не менее, высокий уровень заболеваемости коклюшем отмечался в Украине (показатель заболеваемости в 2018 г. составил 5,3 на 100 000 населения) [13, 14]. Высокий уровень заболеваемости с тенденцией к росту за счет детского населения и наиболее высокими показателями заболеваемости среди детей до 1 года отмечался и в Российской Федерации (показатель заболеваемости в 2018 г. составил 7,2 на 100 000 населения) [14, 15].

В то же время в Польше, где увеличение случаев заболевания коклюшем отмечалось с конца 1990-х годов, к 2018 г. наметилось снижение уровня заболеваемости (показатель заболеваемости в 2018 г. составил 4,08 на 100 000 населения против 8,1 в 2017 г.) [14]. В странах Балтии показатель заболеваемости коклюшем в 2018 г. варьировал от 0,96 до 8,2 на 100 000 населения [14]. Следует отметить, что в этих странах в национальные календари прививок включены последующие ревакцинации адсорбированной ацеллюлярной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной (АаКДС). Ревакцинация АаКДС в Польше проводится детям в возрасте 6 лет

[15], в Эстонии — в 5—6, в Латвии — в 7, в Литве — в 6—7 [16]. В отличие от этих стран, в России и в Украине тактика проведения иммунопрофилактики коклюша такая же, как в нашей стране, иммунизация против коклюша заканчивается в возрасте 18 мес и проводится адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной (АКДС).

В соответствии с позицией ВОЗ, основной целью вакцинации против коклюша является снижение риска развития тяжелого коклюша у младенцев и детей младшего возраста из-за высокой заболеваемости и летальности [17]. Согласно нашим данным, основным источником инфицирования детей до 1 года являлись дети в возрасте 6—13 лет. Опыт других стран в проведении ревакцинации против коклюша детям в возрасте 4—7 лет бесклеточными коклюшными вакцинами является наиболее обоснованной стратегией снижения заболеваемости в этих группах и таким образом снижения числа источников инфицирования детей до 1 года. Например, заболеваемость коклюшем детей дошкольного возраста в Швеции после введения ревакцинации в возрасте 5—7 лет снизилась в 50 раз к 2003 г. В Германии после введения бустерной дозы вакцины против коклюша в 1998 г. в ряде областей показатель заболеваемости у детей дошкольного возраста оказался в 2—4 раза ниже, чем в областях, где ревакцинация не вводилась [18].

Влияние иммунизации подростков (12—19 лет) на стойкое снижение регистрации случаев коклюша не только в этой группе, но также и среди детей до 6 мес показано при внедрении в одном из регионов Австралии стратегии проведения ревакцинации всем учащимся школы, а также вновь поступившим ученикам, то есть стратегии «наверстывающей» вакцинации [19].

Процент вакцинированных лиц среди заболевших зависит от эффективности используемой вакцины и уровня охвата иммунизацией. При высоком охвате иммунизацией большинство случаев заболевания будет регистрироваться среди привитых лиц даже при высокой эффективности вакцины [20]. Выявленная нами большая доля заболевших (74,3%) среди привитых лиц не является показателем ее низкой эффективности. На основе расчетов, предложенных W. A. Orenstein и соавт., а также согласным полученным данным и с учетом охвата 97—98%-й иммунизацией в нашей стране, эффективность используемой вакцины равняется 95% [20]. Таким образом, число предотвращенных случаев коклюша за счет проведения вакцинопрофилактики составило более 80 000 за 2012—2019 гг.

Нельзя также исключить гиподиагностику коклюшной инфекции среди взрослых, у которых, по данным литературы, преобладают легкие и стертые формы инфекции. Число зарегистрированных в Республике Беларусь случаев коклюша низкое, показатель заболеваемости среди лиц 20 лет и старше составляет 0,4 на 100 000 населения. В связи с этим роль взрослых в качестве источника инфекции для детей нельзя оценить в полной мере. Хотя, по нашим наблюдениям, взрослые в качестве источника инфекции для младенцев занимали 2-е место после более старших детей в семье.

Проводимые нами в настоящее время расширенные исследования с использованием ПЦР носоглоточных мазков у пациентов с подозрением на коклюш/паракоклюш на наличие в мазках ДНК других представителей рода *Bordetella*, таких как *B. holmesii* и *B. bronchiseptica*, показывают имеющую место циркуляцию не только *B. pertussis* и *B. parapertussis*, но и *B. holmesii*, а также наличие коинфекции за счет *B. pertussis* и *B. holmesii* (данные не представлены в этой статье). Проведение видоспецифической идентификации представителей рода *Bordetella* позволяет более адекватно оценивать эпидемиологию коклюшной инфекции в республике.

Таким образом, проведенный анализ показал, что заболеваемость коклюшем в Республике Беларусь за период 2012—2019 гг. была достаточно высокой с наибольшими показателями заболеваемости среди детей до 1 года. В структуре заболевших болели в основном

дети в возрасте 0—14 лет, составляя 90%. Существенным фактором высокой заболеваемости среди детей является большая доля непривитых или получивших неполный курс иммунизации (1—2 дозы): среди детей 3—11 мес (66,2% и 22,7%), среди детей 1—4 лет (59,3% и 3,2%). При этом лица, не привитые по причинам, не связанным с возрастом, составили 32,3% от общего числа заболевших. Доля полностью привитых в соответствии с календарем прививок, получивших 4 дозы вакцины и среди заболевших в возрасте 5—19 лет составила 74,3%, что свидетельствует об истощении иммунитета с возрастом. Поэтому для снижения заболеваемости и дальнейшего контроля над инфекцией необходимо обеспечить своевременный и максимально возможный охват вакцинацией детей в соответствии с существующим календарем прививок, а также рассмотреть вопрос о расширении существующей схемы иммунизации.

Лабораторная диагностика является важной и необходимой частью в надзоре за заболеваемостью коклюшем. Только опираясь на лабораторно верифицированные случаи коклюша/паракоклюша с использованием помимо бактериологического метода современных методов (ПЦР и ИФА) можно объективно оценивать эпидемиологическую ситуацию по данной инфекции.

Контактная информация:

Колодкина Валентина Леонидовна — д. м. н.,
вед. науч. сотрудник.
Республиканский научно-практический центр эпидемиологии
и микробиологии.
Ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 357-69-87.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. Л. К., С. В. М.
Сбор и обработка материала: В. Л. К., С. В. М.
Обработка данных: В. Л. К., С. В. М.
Написание текста: В. Л. К., С. В. М.
Редактирование: В. Л. К.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mooi F. R., Van Der Maas N. A., De Melker H. E. Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation—two sides of the same coin. *Epidemiol. Infect.* 2014; 142 (4): 685—94.
2. Althouse B. M., Scarpino S. V. Asymptomatic transmission and the resurgence of *Bordetella pertussis*. *BMC Medicine.* 2015;13: 146—58.
3. Miyashita N., Akaike H., Teranishi H. et al. Diagnostic value of symptoms and laboratory data for pertussis in adolescent and adult patients. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 129.
4. Wiley K. E., Zuo Y, Macartney K. K., McIntyre P. B. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine.* 2013; 31: 618—25.

5. Skoff T. H., Kenyon C., Cocoros N. et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics*. 2015; 136: 635—41.
6. Njamkepo E., Bonacorsi S., Debruyne M. et al. Significant finding of *Bordetella holmesii* DNA in nasopharyngeal samples from French patients with suspected pertussis. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49: 4347—8.
7. Rodgers L., Martin S. W., Cohn A. et al. Epidemiologic and laboratory features of a large outbreak of pertussis-like illnesses associated with cocirculating *Bordetella holmesii* and *Bordetella pertussis*-Ohio, 2010—2011. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56: 322—31.
8. Guidance and protocol for the use of real-time PCR in laboratory diagnosis of human infection with *Bordetella pertussis* or *Bordetella parapertussis*. European Centre for Disease Prevention and Control. 2012. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-and-protocol-use-real-time-pcr-laboratorydiagnosis-human-infection> (Accessed 8 J anuary 2018).
9. Riffelmann M., Wirsing von Konig C.H., Caro V., Guiso N., Pertussis PCR Consensus Group. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 4925—9.
10. Колодкина В. Л., Мартынов В. С. Эпидемиологическая ситуация по коклюшу в Беларуси в 2012 году. В сб. науч. тр.: Титов Л. П., ред. Современные проблемы инфекционной патологии человека. М-во здравоохранения. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии. Минск: РНМБ, 2013; Вып. 6: 54-6. [Kolodkina V. L., Martynov V. S. The epidemiological situation of pertussis in Belarus in 2012. In: *Sovremennye problemy infektsionnoy patologii cheloveka: sbornik nauchnykh statey* [Current Problems of Human Infectious Pathology: collection of scientific papers]. Ministry of Health of the Republic of Belarus, The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology; Titov L. P., ed. Minsk: RNMB, 2013; Is. 6: 54—6. (in Russian)]
11. Колодкина В. Л., Мартынов В. С. Содержание ДНК *Bordetella pertussis* в носоглоточных мазках детей и взрослых, позитивных в ПЦР реального времени. *Медицинский журнал*. 2017; 1: 70—3. [Kolodkina V. L., Martynov V.S. Content of *Bordetella pertussis* DNA in nasopharyngeal swabs from children and adults positive in real-time PCR. *Meditsinsky zhurnal* (Minsk). 2017; (1):70—3 (in Russian)]
12. Witt M. A., Katz P. H., Witt D. J. Reply to Misegades et al, Guiso and Sheridan et al. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55 (10): 1435—6.
13. Задорожная В. И., Подаваленко А. П., Оперчук Н. И. Риск интенсификации эпидемического процесса коклюша и его вакцинопрофилактика в Украине. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; 14(1): 78—82. [Zadorozhnaya V. I., Podavalenko A. P., Operchuk N. I. The risk of intensification of the epidemic process of whooping cough and its vaccination in Ukraine. *Epidemiologiya i vaksinosinoprofilaktika*. 2015; 14(1) 78—82. (in Russian)]
14. World Organization et al. Data, statistics and graphics. 2017. Available at: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/.
15. Gzyl A., Augustynowicz E., Rabczenko D. et al. Pertussis in Poland. *Int. J. Epidemiol.* 2004; 33(2): 358—65.
16. Миндлина А. Я., Полибин Р. В. О необходимости совершенствования тактики иммунопрофилактики коклюша. *Пульмонология*. 2016; 26(5): 560—9. [Mindlina A. Ya., Polibin R. V. About the need to improve the tactics of pertussis immunoprophylaxis. *Pulmonologiya*. 2016; 26(5): 560—9. (in Russian)]
17. Vaccines, P. WHO Position Paper — August 2015. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2015; 433—60.
18. Костинов А. М., Костинов М. П. Заболеваемость коклюшем и эффект от ревакцинации детей дошкольного и школьного возраста. *Инфекция и иммунитет*. 2018; 8(3): 284—94. [Kostinov A. M., Kostinov M. P. The incidence of whooping cough and the effect of revaccination of children of preschool and school age. *Infektsiya i иммунитет*. 2018; 8(3): 284—94. (in Russian)]
19. Quinn H. E., McIntyre P. B. The impact of adolescent pertussis immunization, 2004-2009: lessons from Australia. *Bull. World Health Organ.* 2011; 89: 666—74.
20. Orenstein W. A., Bernier R. H., Dondero T. J. et al. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull. World Health Organ.* 1985; 63(6): 1055—68.

Поступила 25.05.2020.

Принята к печати 17.06.2020.



В. Ю. МАРКЕВИЧ

ЭКСТРАСКЛЕРАЛЬНОЕ ПЛОМБИРОВАНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭНДОИЛЛЮМИНАЦИИ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Экстрасклеральное пломбирование — эффективный метод хирургического лечения ретинальной отслойки сетчатки. Для визуализации разрывов сетчатки при оперативном лечении необходимо использовать непрямую офтальмоскопию. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что при применении данного вида хирургического лечения отмечается высокая частота прилегания сетчатки (84—100%). Значительные достижения в области разработки инструментов для витреоретинальной хирургии и новые системы визуализации позволяют повысить эффективность данного метода. Последние исследования свидетельствуют о том, что экстрасклеральное пломбирование с использованием эндоиллюминации безопасно и имеет потенциальные преимущества перед хирургией с применением непрямой офтальмоскопии. Сочетание экстрасклерального пломбирования с современными методами витреоретинальной визуализации позволяет улучшить интраоперационную диагностику разрывов сетчатки, тем самым улучшая прогноз у пациентов с ретинальной отслойкой сетчатки.

Ключевые слова: отслойка сетчатки, экстрасклеральное пломбирование, эндоиллюминация.

Scleral buckling is an effective method of surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment. During a traditional procedure, it is necessary to use indirect ophthalmoscopy to visualize retinal breaks. Data from numerous studies indicate that this type of surgical treatment has a high surgical success (84—100%). Significant advances in the development of instruments for vitreoretinal surgery and new visualization systems can improve the effectiveness of this method. Recent studies indicate that endoilluminator-assisted scleral buckling is a safe procedure and has potential advantages over the traditional surgery. The scleral buckling combination with modern methods of vitreoretinal visualization can improve the intraoperative diagnostics of retinal breaks thereby improving the prognosis for patients with rhegmatogenous retinal detachment.

Key words: retinal detachment, scleral buckling endoillumination.

HEALTHCARE. 2020; 10: 29—36.

ENDOILLUMINATOR-ASSISTED SCLERAL BUCKLING

V. Markevich

Ретинальная отслойка сетчатки (РОС) представляет собой отделение нейроэпителия от пигментного эпителия сетчатки [1]. Причиной этого является наличие дефекта сетчатки, через который жидкая часть стекловидного тела (СТ) попадает в субретинальное пространство [2, 3]. Несмотря на постоянное совершенствование методик лечения, прогноз для сохранения и улучшения зрительных функций остается не всегда предсказуемым. По данным различных авторов, в 37—71% случаев окончательная острота зрения превышает 0,5 [4, 5].

Частота встречаемости РОС варьирует в пределах от 6,9 до 17,9 случая на 100 000 населения [4, 6]. Наиболее часто РОС наблюдается в возрасте 60—69 лет (17—29 случаев на 100 000 населения) [7]. По данным ряда авторов, у мужчин РОС встречается несколько чаще, чем у женщин — от 1,3:1 до 2,3:1 [5, 7—9].

Исследование, проведенное в Сингапуре, показало, что мужчинам в 2 раза чаще выполняется оперативное вмешательство по поводу РОС [10]. Двухсторонняя отслойка сетчатки (ОС) встречается в 3,6—11,2% случаев РОС. Так, риск возникновения ОС в течение первого года составляет 3,6—5,8%, через 4 года риск возрастает до 9—10% [5, 7]. В среднем частота встречаемости двусторонней отслойки сетчатки составляет 5—15% [6, 7]. Установлена связь РОС с наличием решетчатой периферической дистрофии сетчатки (РПДС): до 60% РОС могут быть связаны с данной патологией периферической части сетчатки [11]. Миопия, особенно миопия высокой степени, является главным фактором риска развития РОС. Наличие миопии со сферическим эквивалентом от –1Д до –3Д в 4 раза повышает риск развития РОС по сравнению с эметропичным глазом.

При рефракции более –3Д этот риск возрастает в 10 раз [5, 12]. При миопической рефракции отмечается разжижение СТ, что приводит к отслойке задней гиалоидной мембраны (ЗГМ) в более раннем возрасте [13, 14]. У данной группы пациентов чаще встречаются витреоретинальные дистрофии. Все эти факторы предрасполагают к появлению ОС [6, 7, 11, 12].

ОС после катарактальной хирургии встречается довольно редко (0,16—2,31% случаев за 7—10 лет), но является одним из самых тяжелых состояний, угрожающих зрительным функциям [8].

Для понимания патогенеза ОС и оптимизации методов ее лечения необходимо знать, какие факторы способствуют предотвращению ОС. К ним относятся: гидростатическое и ортостатическое давление жидкости, поддержка сетчатки СТ, пигментный эпителий сетчатки (ПЭС), который обеспечивает дренирование субретинальной жидкости.

Несмотря на состоявшийся переход от экстракапсулярной экстракции катаракты к факосмульсификации сохраняется повышенный (в 4 раза) риск развития ОС спустя 20 лет после оперативного лечения катаракты по сравнению с пациентами с наличием хрусталика [9]. К факторам риска развития ОС относят: возраст и пол пациента (значительно чаще встречается у молодых мужчин), миопию высокой степени и осложнения, возникшие во время операции (разрыв задней капсулы хрусталика и проведение передней витректомии). По данным исследований последних лет, риск возникновения ОС увеличивается в 5 раз у пациентов моложе 60 лет, в 4 раза — у пациентов с длиной передне-задней оси глазного яблока более 25 мм, в 13 раз — в случае разрыва задней капсулы хрусталика [8, 9, 15].

У пациентов с миопией высокой степени отмечается нарушение насосной функции ПЭС [5, 13]. Кроме того, большое значение в образовании хориоретинальной адгезии играет межклеточное пространство, которое окружает нейрорецепторы — матрикс фоторецепторов. Внутренний и внешний сегменты фоторецепторов колбочек и палочек выступают от наружной поверхности сетчатки к ПЭС [16, 17]. Матрикс фоторецепторов окружает внешнее расширение этих ячеек. Он вовлечен в такие важные процессы, как адгезия сетчатки, расположение фоторецепторов, транспорт питательных ве-

ществ и распознавание наружного сегмента фоторецептора для фагоцитоза. X. Y. Yao и соавт. в опытах на глазных яблоках приматов показали, что введение энзимов, которые разрушают протеогликаны матрикса фоторецепторов, приводит к отслойке сетчатки [16, 17].

В поддержании нормальной анатомии сетчатки и сосудистой оболочки глаза важную роль играет СТ [18]. В норме СТ представляет собой стопроцентный гель, несмотря на то что на 98% оно состоит из воды. Кроме воды в состав СТ входят гиалуроновая кислота и коллагеновые волокна. В основном, коллагеновые волокна расположены беспорядочно. Исключение составляет часть СТ, которая находится на границе с сетчаткой (кортекс СТ). В этой области они наиболее сконцентрированы и расположены параллельно поверхности. СТ находится в контакте с сетчаткой на всем ее протяжении, формируя так называемый витреоретинальный интерфейс [1, 2, 18, 19]. Существуют также области прикрепления СТ к сетчатке: край диска зрительного нерва, крупные сосуды сетчатки, область экватора сетчатки. Патологическая адгезия может возникать после воспалительных (uveит, эндофтальмит) и пролиферативных (пролиферативная витреоретинопатия, диабет) заболеваний, травм, а также после избыточной криоретинопексии и лазерной фотокоагуляции сетчатки [2, 17, 18]. Спонтанная отслойка СТ чаще всего возникает в области заднего полюса и распространяется к периферии. Обычно это является нормальным возрастным процессом. Отслойка СТ может наблюдаться не на всем протяжении, а лишь на локальной ее части, тогда можно говорить о частичной отслойке СТ. Наличие кольца Weiss (видимая часть сконцентрированных коллагеновых волокон, которая осуществляла адгезию СТ в области диска) часто ошибочно принимают за полную отслойку СТ, в то время как оно свидетельствует только об отслойке СТ в области заднего полюса, на периферии отслойка СТ может отсутствовать [4, 6, 17].

С наступлением возрастных изменений, при миопии высокой степени, гемофтальме, а также после экстракции катаракты содержание гиалуроновой кислоты уменьшается, а коллагеновые волокна начинают пропускать жидкую часть за пределы СТ [8, 9, 17]. К 20 годам около 20% СТ становится жидким, после 90 лет значение достигает 50%. Результатом

разжижения СТ является наличие гетерогенности: в СТ представлены гелеобразная часть и жидкая, которая содержит в себе коллагеновые структуры.

Формирование ОС зависит от противодействия тракционных факторов со стороны СТ и насосной функции ПЭС вместе с состоянием матрикса фоторецепторов. Если появляется небольшой участок ОС (субклиническая отслойка), ее распространение зависит от противодействия этих факторов. Если поступление субретинальной жидкости будет превалировать над защитными механизмами, то будет развиваться клинически значимая ОС [9, 13, 17—19].

Наличие у пациента метаморфопсии, которую он описывает как «вспышки» и «молнии», является симптомом натяжения сетчатки со стороны СТ. Кроме того, натяжение имеет достаточную силу для того, чтобы центральная нервная система воспринимала его как ответ на источник света [2, 10, 17].

До 1929 г. ОС была фактически неизлечимым заболеванием и приводила к полной утрате зрения. Первый концептуальный прогресс в лечении ОС осуществил J. Gonin в 1929 г., который предположил, что причиной ОС является разрыв сетчатки. Он применил транссклеральную коагуляцию раскаленной иглой с одномоментным дренированием субретинальной жидкости вокруг разрыва сетчатки. В 1931 г. G. Guist и K. Lindner улучшили методику путем нанесения множественных диатермических очагов транссклерально, которые наносили центральнее предполагаемого разрыва. В 1938 г. B. Rosengren также использовал диатермокоагуляцию, но дополнил методику интравитреальным введением пузыря воздуха. Затем была предложена методика резекции склеры для создания вала вдавления в области разрыва сетчатки. Методика была усовершенствована имплантацией пломбы в области резекции для создания более выраженного вала вдавления. В 1953 г. C. Schepens и в 1958 г. H. Arruga увеличили сегментарную пломбу до круговой [20]. В результате появилась до сих пор широко используемая методика операции циркулярной. Впоследствии C. Schepens и R. C. Pruett усовершенствовали методику, дополнив в месте разрыва склеры циркулярной сегментарной пломбой [21].

Все вышеописанные виды операций предполагали дренирование субретинальной жидко-

сти. В 1953 г. E. Custodis предложил методику сегментарного пломбирования склеры поливиоловой эластичной пломбой в сочетании с глубокой диатермокоагуляцией [22]. Несмотря на рациональное предложение, в послеоперационном периоде развились серьезные осложнения (эндофталмит, абсцесс склеры), связанные с токсичностью материала пломбы. В 1965 г. H. Lincoff заменил материал на инертный, а диатермокоагуляцию на криоретинопексию [21]. В 1978 г. I. Kreissig представила свое исследование, в которое были включены 1000 оперированных пациентов с РОС. При этом 96% пациентов были прооперированы с использованием сегментарной пломбы (преимущественно радиальной ориентации) без использования циркулярного элемента и дренирования склеры. Полученные результаты — 83% прилегания после первичной операции и еще 8% после повторной — говорят о том, что методика сегментарного экстрасклерального пломбирования (ЭСП) является надежной методикой для лечения пациентов с первичной РОС [20]. Методика выполнения ЭСП совершенствовалась с момента ее создания, но современная процедура по-прежнему требует интраоперационного контроля сетчатки с помощью непрямой офтальмоскопии [4, 6, 21].

Несмотря на некоторые преимущества витрэктомии, ЭСП остается эффективным способом лечения многих пациентов с РОС. В рандомизированном проспективном многоцентровом исследовании Scleral Buckling versus Primary Vitrectomy in Rhegmatogenous Retinal Detachment (SPR) сравнивается эффективность применения ЭСП и витрэктомии *pars plana* при лечении первичной РОС [23]. Это исследование провели европейские витреоретинальные хирурги, которые до начала исследования выполняли по меньшей мере 100 процедур ЭСП и 100 витрэктомий. В исследование SPR был включен 681 пациент с РОС. Исследование проводилось в 25 медицинских центрах 5 европейских стран. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я — пациенты, которым было проведено ЭСП; 2-я — с выполненной витрэктомией (с или без склеральной пломбы, по предпочтению лечащего хирурга). Были проанализированы две подгруппы пациентов: 1-я — с наличием хрусталика, 2-я — с артифакцией или афакцией. Пациенты 1-й группы достигли лучшей средней остроты зрения

($-0,71$ против $-0,56$ logMAR), кроме того, у них отмечалось меньшее прогрессирование катаракты и было выполнено значительно меньше «операций, связанных с сетчаткой», по сравнению с пациентами 2-й группы. У пациентов 2-й подгруппы отмечались схожие результаты остроты зрения, но у тех, кому выполняли витрэктомия, наблюдался более высокий процент анатомического успеха, было выполнено меньше повторных операций по сравнению с подгруппой, где пациентам было выполнено ЭСП.

Ретроспективные результаты исследования, выполненного R. A. Adelman и соавт., в котором использовались данные более чем 7500 пациентов, подтверждают вывод о том, что выполнение ЭСП может быть предпочтительно у пациентов с собственным хрусталиком [24].

Общепринятым является представление о том, что ЭСП — предпочтительный метод для лечения молодых пациентов, у которых задняя гиалоидная мембрана (ЗГМ) не отслоилась (особенно с миопической рефракцией), и пациентов, у которых сетчатка оторвалась от зубчатой линии [4, 24]. У данной группы пациентов стимулировать отслойки ЗГМ во время витрэктомии может быть технически более сложной и спровоцировать дополнительные разрывы сетчатки. ЭСП также традиционно предпочтительно выполнять у пациентов с ОС в нижней половине глазного дна. При проведении витрэктомии у таких пациентов наличие хрусталика может привести к недостаточному удалению периферии СТ. Кроме того, доказано, что ЭСП является значительно менее дорогостоящим вариантом для лечения РОС у пациентов с наличием хрусталика [25].

Несмотря на вышеупомянутые преимущества экстрасклеральной хирургии, недавние опросы показывают, что этот метод хирургического лечения РОС все меньше используют в США и западноевропейских странах. Результаты последнего опроса членов Американского общества ретинальных хирургов (ASRS) показали, что витреоретинальные хирурги в Европе и США крайне редко прибегают к экстрасклеральному хирургическому вмешательству для лечения первичной РОС. Так, 28,7% американских хирургов и 39,5% европейских хирургов, почти не пользуются данным способом (выбирают ЭСП в 0—10% случаев) [26]. Эта тенденция может быть связана с внедрением современных витреоретинальных хирургических

технологий и микроскопов с улучшенными широкоугольными системами визуализации, позволяющими достичь более качественного уровня визуализации [21, 26]. В результате снижения популярности экстрасклеральной хирургии современные витреоретинальные хирурги чувствуют себя менее комфортно при выполнении ЭСП по сравнению с хирургами предыдущих поколений [26].

Все хирурги в вышеприведенных исследованиях при выполнении экстрасклеральной хирургии использовали методику непрямой офтальмоскопии для локализации и блокирования разрывов сетчатки по классической методике (за исключением случаев, когда одновременно выполнялась витрэктомия *pars plana*) [21, 23, 24, 26].

Одна из причин неудовлетворительных результатов у пациентов с артефакцией или афакцией может быть связана с недостаточной визуализацией периферии сетчатки по сравнению с пациентами, которым не проводилось оперативное лечение катаракты [24]. Действительно, последующий анализ данных исследования SPR показал, что наличие YAG-лазерной дисцизии задней капсулы хрусталика (в этом случае предполагается вероятная остаточная непрозрачность сред, затрудняющая визуализацию периферии сетчатки) является фактором риска неблагоприятного прогноза при лечении РОС методом ЭСП [23]. Кроме того, чтобы визуализировать 360° периферических отделов сетчатки, хирургам необходимо во время операции надевать бинокулярный офтальмоскоп, удерживать линзу, производить ротацию глазного яблока и постоянно перемещаться вокруг головы пациента. Все это удлиняет время оперативного вмешательства и сильно ухудшает эргономику рабочего места хирурга [27].

Попытку применить другие методы интраоперационного контроля предпринял M. Bonnetте в 1987 г. Он с группой авторов предложил проводить офтальмоскопический контроль с использованием стерильной трехзеркальной линзы Гольдмана и микроскопа со щелевым освещением. Затем В. Liu и соавт. (2006) и X. Zhang и соавт. (2011) описали проведение ЭСП под контролем прямой офтальмоскопии с использованием хирургического микроскопа. M. Ohji и Y. Tano (2004) применяли микроскоп с щелевым освещением и контактным широкоугольным объективом. Однако офтальмоскопический контроль с помощью

описанных методик не позволил заменить традиционное исследование с помощью бинокулярного офтальмоскопа из-за более низкого качества изображения [цит. по 28].

Методика ЭСП склеры с использованием широкоугольной системы визуализации и эндоиллюминации может улучшить визуализацию разрывов сетчатки, а также помочь оценить взаиморасположение вала вдавления и разрыва сетчатки. Впервые этот метод был описан в 2012 г. С. Agas и соавт. [28]. Авторы использовали световод Torpedolight диаметром 25G (AlconLabs, Fortworth, Tex., USA), который вводили через склеротомическое отверстие на расстоянии 3,5 мм от лимба. Местоположение световода зависело от локализации разрыва. При разрыве сетчатки в нижней половине глазного дна склеротомия выполнялась в верхней полусфере и наоборот, что позволило визуализировать и блокировать разрывы сетчатки с использованием бесконтактной широкоугольной линзы (BIOM, OCULUS Surgical Inc., Port- Saint-Lucy, Florida, USA). В исследовании вошли 16 пациентов (16 глаз), прооперированных по данной методике, из них 12 имели собственный хрусталик, у остальных четырех были имплантированы интраокулярные линзы (ИОЛ). У 6 пациентов была диагностирована ОС с вовлечением макулярной области. После первой операции прилегание отслоенной сетчатки было достигнуто у 13 пациентов, трое нуждались в проведении витрэктомии. В 1 случае была зарегистрирована перфорация склеры во время криоретинопексии, что потребовало немедленного витреального вмешательства с последующей эндотампонадой витреальной полости силиконовым маслом.

В 2013 г. М. Kita и соавт. [29] описали обновленную технику ЭСП с помощью эндоиллюминации, получившую в настоящее время широкое распространение. Вместо неканюлированного склеротомического отверстия авторы статьи использовали фиброоптический эндоиллюминатор 25G по типу chandelier через стандартную трансклеральную канюлю (Alcon, Forth Worth, TX, USA) и бесконтактную систему визуализации (Resight, CarlZeiss Meditec AG, Jena, Germany), чтобы локализовать и блокировать разрывы сетчатки с одномоментным дренированием субретинальной жидкости. Пациент, описанный в отчете, — молодой мужчина

с миопической рефракцией, у которого предоперационное обследование не выявило разрыва сетчатки. Он был прооперирован по описанной выше методике без осложнений. В раннем послеоперационном и отдаленном периоде был достигнут положительный анатомический результат [29]. Световод по типу chandelier был разработан в 2003 г. С. Eckardt, это изобретение дало возможность витреоретинальным хирургам использовать вторую руку во время операции [30].

В 2013 г. К. Y. Nam и соавт. [31] и М. Nagpal и соавт. [32] опубликовали исследования, в которых была представлена аналогичная техника: с помощью световодов chandelier диаметром 25G и контактной системы интраоперационной визуализации глазного дна. К. Y. Nam и соавт. использовали контактный широкопольный объектив (Mini Quad, Volk, Mentor, OH, USA) для лечения первичной РОС у 12 пациентов. Хотя они и не описывают своих пациентов и не указывают процент успеха, но отмечают, что склеротомическое отверстие, через которое в витреальную полость вводился световод, не требовало шовной адаптации. Кроме того, у прооперированных пациентов не наблюдалось ятрогенного повреждения задней капсулы хрусталика. М. Nagpal и соавт. описали 10 пациентов, которых прооперировали по аналогичной методике. У 9 пациентов был достигнут анатомический результат в отдаленном периоде. Ни у одного из этих пациентов не было зафиксировано осложнений, связанных с введением световода в витреальную полость [32].

В 2014 г. V. Gogia и соавт. [33] описали 25 пациентов с РОС, у которых не удалось определить локализацию разрыва сетчатки. Всем пациентам было проведено оперативное вмешательство с использованием световода диаметром 25G и широкоугольной системы просмотра. В 2 случаях интраоперационно не удалось обнаружить разрыва сетчатки и была выполнена витрэктомия *pars plana*. 23 пациента были успешно пролечены с помощью эндоиллюминатора и ЭСП, у 22 (95%) было достигнуто стойкое прилегание сетчатки после одного хирургического вмешательства и ни у одного пациента не возникло осложнений, связанных с использованием эндоиллюминатора.

В 2015 г. Т. Yokoуama и соавт. [34] использовали бесконтактную широкоугольную систему обзора и двойные световоды chandelier (Eckard

TwinLight Chandelier, DORC International, Zuidland, Нидерланды) для выполнения ЭСП у 3 детей с РОС. Авторы описали методику предварительного удаления световода после обнаружения разрывов сетчатки, до фиксации экстрасклеральной пломбы или дренирования субретинальной жидкости. У 2 пациентов были диагностированы разрывы сетчатки интраоперационно, которые не были обнаружены при предоперационном обследовании. У всех 3 пациентов был достигнут стойкий анатомический положительный результат, улучшение остроты зрения и отсутствие осложнений.

Позже, в 2015 г., J. Chhablani и D. Balakrishnan [35] описали методику с использованием chandelier и широкоугольной системы обзора для дренирования субретинальной жидкости у пациента с хронической экссудативной ОС. В том же году авторы сравнили 2 группы пациентов. В первую группу вошли пациенты, кому было выполнено ЭСП с использованием эндоиллюминации. Вторая группа была представлена пациентами, кому ЭСП проводили при офтальмоскопическим контроле с применением непрямой офтальмоскопии (14 пациентов в каждой группе). Осложнения, связанные с введением в витреальную полость световода, не выявлены. Авторы отмечают, что частота прилегания сетчатки у пациентов обеих групп была высокой. Более того, продолжительность операции была значительно меньше в группе пациентов с эндоиллюминацией (примерно на 20 мин), что, по мнению авторов, можно объяснить тем, что отпадает необходимость в работе с бинокулярным офтальмоскопом. Каждое его использование в условиях операционной предполагает сложный процесс его снятия и надевания, во время которого повышается риск нарушения стерильных условий. Кроме того, авторы отмечают улучшение визуализации, которая может ускорить проведение некоторых этапов операции, например, криоретинопексии.

Самое большое исследование по применению ЭСП с использованием эндоиллюминации у пациентов с РОС было опубликовано Н. Imai и соавт. в 2015 г. [36]. Авторы статьи использовали световод chandelier диаметром 25G и бесконтактную широкоугольную систему для визуализации разрывов сетчатки и дренирования субретинальной жидкости. В исследование были включены 79 пациентов с первичной не-

сложненной РОС, подавляющее большинство которых имели собственный хрусталик. У 92,4% пациентов был достигнут анатомический результат после проведения первой операции. Интраоперационные осложнения, связанные с использованием световода, отмечены в 2 глазах. У 1 пациента авторы описывают ятрогенный разрыв сетчатки, который был идентифицирован и заблокирован ЭСП. Во втором случае во время операции был контакт световода с задней капсулой хрусталика пациента во время проведения криоретинопексии, но в период наблюдения катаракта не развилась. В 2016 г. метод начал применяться в офтальмологических клиниках США.

В 2016 г. S. J. Naug и соавт. [37] описали 7 пациентов, которым проводилось ЭСП с использованием эндоиллюминации, при этом у шести из них наблюдалось прилегание сетчатки после проведения одной операции. В 1 случае потребовалось проведение витрэктомии. Осложнений не наблюдалось.

В 2016 г. Y. Hu и соавт. описали группу из 61 пациента, которым была имплантирована экстрасклеральная пломба под контролем эндоиллюминации с использованием световода chandelier диаметром 25G. Частота прилегания сетчатки после первой операции составила 93,4% [38].

S. Helvacı и соавт. (2015) выявили ущемление волокон СТ после интравитреальных инъекций [39], поэтому представляет интерес исследование авторов о состоянии склеротомии и СТ. Через 1—3 мес после оперативного вмешательства всем пациентам выполнялась ультразвуковая биомикроскопия. Во время исследования не зафиксировано ни одного случая ущемления волокон СТ в склеральном разрезе в проекции плоской части цилиарного тела. Авторы объясняют это тем, что они накладывали один узловый шов на место разреза склеры. Прилегания ОС после первой операции не было достигнуто у 4 пациентов. В 3 случаях авторы связывают неблагоприятный анатомический результат с развитием пролиферативной витреоретинопатии, еще в 1 случае был обнаружен новый разрыв сетчатки [39].

Таким образом, применение эндоиллюминации при ЭСП позволяет заменить непрямую интраоперационную офтальмоскопию, а также использовать преимущества операционного микроскопа с современными широкоугольными

системами визуализации и значительно повысить качество интраоперационной диагностики периферических разрывов сетчатки. Данный метод также позволяет выполнить дренирование субретинальной жидкости безопасным способом под контролем зрения, в то время как при непрямой офтальмоскопии данная манипуляция технически невозможна. Кроме того, использование широкоугольной системы обзора позволяет всем членам операционной команды видеть одну и ту же картину глазного дна, что улучшает взаимодействие между хирургами и способствует более контролируемому процессу обучения [30—38, 40].

Авторы вышеуказанных исследований предполагают, что использование эндоиллюминации поможет начинающим хирургам достичь положительных результатов, как анатомических, так и функциональных, поскольку улучшенная визуализация повышает вероятность обнаружения неблокированных разрывов сетчатки (что считается наиболее распространенной причиной неуспеха первичной операции [4, 21, 31]).

Многие авторы отмечают улучшенную эргономику рабочего места хирурга при использовании данного метода [38, 40]. Действительно, различные заболевания шеи и спины широко распространены среди витреоретинальных хирургов [30—38, 40]. Исследования показали, что около 15% офтальмохирургов имеют ограничения по работе из-за заболеваний шеи и спины. Непрямая офтальмоскопия была определена как один из факторов рисков развития данных заболеваний [27].

ЭСП с использованием эндоиллюминации является эффективным и безопасным способом хирургического лечения пациентов с РОС, при этом частота прилегания сетчатки после проведения первичной операции в описанных в данной статье исследованиях достигает 84—100%. Осложнения, связанные с введением световода в витреальную полость (формирование катаракты и ятрогенный разрыв сетчатки), являются единичными и не носят систематического характера.

Контактная информация:

Маркевич Владимир Юрьевич — врач-офтальмолог I категории, ст. преподаватель кафедры офтальмологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования. Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск. Сл. тел. +375 17 331-92-82.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Захаров В. Д. Витреоретинальная хирургия. Москва; 2003. 180 с. [Zakharov V. D. Vitreoretinal Surgery. Moscow; 2003. 180 s. (in Russian)]
2. Кански Дж. Дж., Милевски С. А., Дамато Б. Э., Тэннер В. Заболевания глазного дна. Москва; 2009. 424 с. [Kanski J. J., Milewski S. A., Damato B. E., Tanner V. Diseases of the Ocular Fundus. Moscow; 2009. 424 s. (in Russian)]
3. Ярмак О. А. Ретматогенная отслойка сетчатки, патогенез и факторы риска развития. Рецепт. 2008; 4: 77—81. [Yarmak O. A. Rhegmatogenous retinal detachment: pathogenesis and risk factors. Retsept. 2008; 4: 77—81. (in Russian)]
4. Кочмала О. Б., Запускалов И. В., Кривошеина О. И., Дашко И. А. Хирургия отслойки сетчатки: современное состояние проблемы. Вестн. офтальмол. 2010; 6: 46—9. [Kochmala O. B., Zapuskalov I. V., Krivosheina O. I., Dashko I. A. Retinal detachment surgery: current state of problem. Vestn. oftalmol. 2010; 6: 46—9. (in Russian)]
5. Захаров В. Д., Тагиев Г. Н. Способ отделения кортикальных слоев стекловидного тела. Современные технологии лечения витреоретинальной патологии: сборник тезисов. Москва; 2011: 88—9. [Zakharov V. D., Tagiev G. N. Method of vitreous body cortex separation. Modern technologies of vitreoretinal surgery — abstract book. Moscow; 2011: 88—9. (in Russian)]
6. Pastor J. C., Fernandez I., Rodriguez de la R. E. et al. Surgical outcomes for primary rhegmatogenous retinal detachments in phakic and pseudophakic patients: the retina 1 Project report 2. Br. J. Ophthalmol. 2008; 92: 378—82.
7. Mitry D., Charteris D. G., Fleck B. W. et al. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations 2009. Br. J. Ophthalmol. 2010; 94(6): 678—84.
8. Marmor M. F., Negi A. Pharmacologic modification of subretinal fluid resorption. Arch. Ophthalmol. 1986; 104: 1674—77.
9. Балашевич Л. И., Байбородов Я. В. Щадящая хирургия патологии витреомакулярного интерфейса без витрэктомии. Офтальмохирургия. 2011; 3: 43—9. [Balashevich L. I., Bayborodov Ya. V. Mild surgery of vitreoretinal interface without vitrectomy. Oftalmokhirurgiya. 2011; 3: 43—9. (in Russian)]
10. Wong T. Y., Tielsch J. M., Schein O. D. Racial difference in the incidence of retinal detachment in Singapore. Arch. Ophthalmol. 1999; 117(3): 379—83.
11. Sasaki K., Ideta H., Yonemoto J. et al. Epidemiologic characteristics of rhegmatogenous retinal detachment in Kumamoto, Japan. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1995; 233(12): 772—6.
12. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for idiopathic rhegmatogenous retinal detachment. Am. J. Epidemiol. 1993; 137(7): 749—57.
13. Lin J.-Y., Ho W.-L., Ger L.-P. et al. Analysis of factors correlated with the development of pseudophakic retinal detachment—a long-term study in a single medical center. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2013; 251: 459—65.
14. Erie J. C., Raecker M. A., Baratz K. H. et al. Risk of retinal detachment after cataract extraction, 1980—2004: a population-based study. Ophthalmology. 2006; 113(11): 2026—32.
15. Clark A., Morlet N., Ng J. Q. et al. Whole population trends in complications of cataract surgery over 22 years

in Western Australia. *Ophthalmology*. 2011; 118(6): 1055—61.

16. Yao X. Y., Marmor M. F. Induction of serous retinal detachment in rabbit eyes by pigment epithelial and choriocapillary injury. *Arch. Ophthalmol.* 1992; 110(4): 541—6.

17. Marmor M. F. Chapter 8: Mechanisms of retinal adhesion. *Progr. Retinal Res.* 1993; 12(1993): 179—204.

18. Столяренко Г. Е. Авитрия и макулярные проблемы авитреального глаза. Всерос. семинар — круглый стол «Макула-2010»: тез. докл., стеногр. дискуссий. Ростов н/Д; 2010: 216—22. [Stolyarenko G. E. Problems after vitrectomy. *Vseros. seminar — Taking at round table «Makula-2010»: tez. dokl., stenogr. diskussiy. Rostov n/D; 2010: 216—22. (in Russian)]*

19. Балашевич Л. И., Байбородов Я. В., Джусоев Т. М. и др. Изучение особенностей патологии витреомакулярного интерфейса при отслойке задней гиалюидной мембраны на основе метода оптической когерентной томографии. *Офтальмохирургия*. 2006; 1: 24—8. [Balashevich L. I., Bayborodov Ya. V., Dzhusoev T. M. i dr. Reserch of vitreomacular interface pathology in posterior hyaloid membrane detachment with OCT. *Oftalmokhirurgiya*. 2006; 1: 24—8. (in Russian)]

20. Schepens C. L., Okamura I. D., Brockhurst R. J. The scleral buckling procedures. I. Surgical techniques and management. *AMA Arch. Ophthalmol* 1957; 58(6): 797—811.

21. Lincoff H., Kreissig I. Changing patterns in the surgery for retinal detachment: 1929 to 2000. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2000; 216(6): 352—9.

22. Custodis E. Treatment of retinal detachment by circumscribed diathermal coagulation and by scleral depression in the area of tear caused by imbedding of a plastic implant. *Klin. Monbl. Augenheilkd Augenzarztl Fortbild.* 1956; 129(4): 476—95.

23. Feltgen N., Weiss C., Wolf S. et al. Scleral buckling versus primary vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment study (SPR Study): recruitment list evaluation. Study report no. 2. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2007; 245(6): 803—9.

24. Adelman R. A., Parnes A. J., Ducournau D., European Vitreo-Retinal Society (EVRS) Retinal Detachment Study Group. Strategy for the management of uncomplicated retinal detachments: The European Vitreo-Retinal Society retinal detachment study report 1. *Ophthalmol.* 2013; 120(9): 1804—8.

25. Seider M. I., Naseri A., Stewart J. M. Cost comparison of scleral buckle versus vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment repair. *Am. J. Ophthalmol.* 2013; 156(4): 661—6.

26. American Society of Retinal Specialists. 2012—2014 Preferences and Trends (PAT) Survey, Available at: https://www.asrs.org/content/documents/2014_global_trends_comprehensivepostmtg.pdf.

27. Mehta S., Hubbard G. B. 3rd. Avoiding neck strain in vitreoretinal surgery: An ergonomic approach to indirect ophthalmoscopy and laser photocoagulation. *Retina*. 2013; 33(2): 439—41.

28. Aras C., Ucar D., Koytak A., Yetik H. Scleral buckling with a non-contact wide-angle viewing system. *Ophthalmologica*. 2012; 227(2): 107—10.

29. Kita M., Fujii Y., Kawagoe N., Hama S. Scleral buckling with a noncontact wide-angle viewing system in the management of retinal detachment with undetected retinal break: a case report. *Clin. Ophthalmol.* 2013; 7: 587—9.

30. Eckardt C. Twin lights: a new chandelier illumination for bimanual surgery. *Retina*. 2003; 23(6): 893—4.

31. Nam K. Y., Kim W. J., Jo Y. J., Kim J. Y. Scleral buckling technique using a 25-gauge chandelier endoilluminator. *Retina*. 2013; 33(4): 880—2.

32. Nagpal M., Sidharth B., Navneet M. Scleral buckling for rhegmatogenous retinal detachment using vitrectomy-based visualization systems and chandelier illumination. *Asia Pac. J. Ophthalmol (Phila)*. 2013; 2(3): 165—8.

33. Gogia V., Venkatesh P., Gupta S. et al. Endoilluminator-assisted scleral buckling: Our results. *Ind. J. Ophthalmol.* 2014; 62(8): 893—4.

34. Yokoyama T., Kanbayashi K., Yamaguchi T. Scleral buckling procedure with chandelier illumination for pediatric rhegmatogenous retinal detachment. *Clin. Ophthalmol.* 2015; 9: 169—73.

35. Chhablani J., Balakrishnan D. Chandelier-assisted external drainage of subretinal fluid. *Retina. Cases Brief. Rep.* 2015; 9(3): 223—5.

36. Imai H., Tagami M., Azumi A. Scleral buckling for primary rhegmatogenous retinal detachment using noncontact wide-angle viewing system with a cannula-based 25G chandelier endoilluminator. *Clin. Ophthalmol.* 2015; 9: 2103—7.

37. Haug S. J., Jumper J. M., Johnson R. N. et al. Chandelier-assisted external subretinal fluid drainage in primary scleral buckling for treatment of rhegmatogenous retinal detachment. *Retina*. 2016; 36(1): 203—5.

38. Hu Y., Si S., Xu K. et al. Outcomes of scleral buckling using chandelier endoillumination. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95(6): 591—4.

39. Helvaci S., Sahinoglu-Keskek N., Kiziloglu M. et al. Vitreous incarceration after ranibizumab injection: an ultrasound biomicroscopy study. *Ophthalmic. Surg. Lasers Imag. Retina*. 2015; 46(4): 471—4.

40. Seider M., Nomides R., Hahn P. Chandelier-assisted scleral buckling for repair of primary rhegmatogenous retinal detachment: initial US experience. In: American Society of Retinal Specialists Annual Meeting. July 2015. Vienna, Austria.

Поступила 06.05.2020.

Принята к печати 26.07.2020.

Ю. К. АБАЕВ

ХОРОШИЙ ДОКТОР. ЧАСТЬ 11. ФИЛОСОФИЯ В МЕДИЦИНЕ

Редакция журнала «Здравоохранение», Минск, Беларусь

...врач-философ равен богу.
Да и немного, в самом деле,
различия между мудростью и медициной...

Гиппократ

Освещена роль философской методологии в медицинском познании и развитии научного мировоззрения врача. Акцентировано внимание на невозможность правильного врачебного мышления без использования основных принципов диалектики. Охарактеризованы законы и категории диалектики, даны примеры их использования в практической деятельности врача. Анализируется важность диалектического метода и системного мышления для медицинского познания и решения фундаментальных проблем теоретической и клинической медицины. Отмечено возрастающее значение союза медицины и философии в условиях научно-технического прогресса и лавинообразного нарастания новых научных данных.

Ключевые слова: врач, медицина, философия, принципы, законы, категории диалектики, системное мышление, медицинское познание.

The philosophy methodology role in the doctor's medical cognition and scientific worldview improvement is shown. The attention is focused on the doctor's impossibility to think correctly not applying the major dialectic principles. The dialectics laws and categories are characterized and examples of applying them in the doctor's practical activities are given. The importance of the dialectic method and systemic way of thinking for medical cognition and solving of the theoretical and clinical medicine fundamental problems is analyzed. The increasing role of the medicine and philosophy merging under conditions of the scientific and technical progress accompanied by a fast appearance of new scientific data is stressed.

Key words: doctor, medicine, philosophy, principles, laws, dialectical categories, systems thinking, medical knowledge.

HEALTHCARE. 2020; 10: 37—47.

GOOD DOCTOR. PART 11. PHILOSOPHY IN MEDICINE

Yu. K. Abayev

Философия — любовь к мудрости. Это определение философии, данное более 2500 лет тому назад в античной Греции, актуально и в наши дни. Философия — предельно обобщенное теоретическое видение мира, синтез, квинтэссенция духовной культуры, отличается рациональностью, научностью построения и представляет собой обобщенное осмысление мирового целого и отношения человека к миру [1—4]. «Культура духа (ума) есть философия» (Цицерон). Медицина и философия — одинаково древние по происхождению феномены культуры. Издавна объединяя свои усилия, они призваны помочь человеку адаптироваться в окружающем мире [5—7]. «Медицина столь же мало может обходиться без общих истин философии, сколько последняя без доставляемых ей медицинских фактов» (Гиппократ). Взаимосвязь медицины и философии началась давно, с момента появления первых признаков абстрактного мышления в лечебном деле, и продолжается поныне. Не зря классик немецкой философии Л. Фейербах (1804—1872) называл

медицину «колыбелью материалистической философии» [8].

Философия формирует способность к анализу и синтезу фактов, логическому моделированию конкретной ситуации и системному мышлению, развивает научное мировоззрение и эвристический потенциал. Без философии имидж медицины заметно тускнеет. Именно благодаря медикам-философам исторически сформировалась и развивается до настоящего времени научная система врачевания [9—12].

Современная медицинская наука предъявляет особые требования к философской культуре врача. Это обусловлено тем, что обеспечить правильное мышление без применения основных принципов диалектики — объективности и всесторонности исследования, изучения явлений и процессов в их развитии, раскрытия противоречий в самой сущности предмета, единства количественного и качественного анализа, становится невозможным. Между тем все ярче вырисовывается своеобразная ситуация: в XIX веке, в период становления научной медицины, 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 в XXI веке [13—16]. Объем научной информации чрезвычайно велик, однако почти нет фундаментальных теоретических обобщений, подобных учению И. П. Павлова (1849—1936) о высшей нервной деятельности или Г. Селье (1907—1982) о стрессе и общем адаптационном синдроме, теории А. М. Уголева (1926—1991) о пристеночном (мембранном) пищеварении или концепции Д. С. Саркисова (1924—2000) о внутриклеточной регенерации. Между тем лишь крупномасштабные теоретические обобщения могут обеспечить решение глобальных проблем медицины, таких как функционирование целостного организма и создание стройного учения о болезни [17, 18]. Не случайно академик И. В. Давыдовский подчеркивал: «Современная медицина ушла почти целиком в анализ, синтез отстает, отстают обобщающие представления, на которых только и можно построить более или менее стройное учение о болезнях». Так возник разрыв между бездной научных данных и отсутствием создания на их основе принципиально новых теорий и концепций [19].

Данное положение объясняется несколькими причинами. Во-первых, ученых-медиков, стремящихся к философскому анализу и обобщениям, за последние 100—150 лет насчитываются единицы: С. М. Лукьянов (1855—1935), Г. П. Сахаров (1873—1953), А. Д. Сперанский (1888—1961), И. В. Давыдовский (1887—1968), Д. С. Саркисов (1924—2000) и немногие другие. Во-вторых, тенденция к узкой специализации суживает кругозор исследователя, погружая в мир частных фактов. В-третьих, по мере проникновения в глубинные процессы функционирования организма все больше крепнет уверенность в том, что именно здесь, «на дне» жизни, лежит решение всех вопросов, которые веками волновали врачей. Однако было бы ошибкой связывать решение всех проблем медицины только с прогрессом молекулярной биологии и патологии. Необходимо диалектическое понимание того, что любые местные изменения корректируются регуляторными системами организма, поэтому важнейшим аспектом является расшифровка сложной системы этих механизмов, обеспечивающих участие молекулярных, ультраструктурных, клеточных процессов

в жизнедеятельности организма. Разве не известны в истории медицины случаи поразительных успехов «в пробирке» и разочарование при испытании тех же методик *in vivo* [11, 20—24].

К сожалению, наблюдается непонятное устаревание ученых-медиков от философского осмысления результатов собственных исследований. Об этом свидетельствует беспомощность и непоследовательность в обобщении экспериментального и клинического материала некоторыми исследователями, а отсюда — неубедительность в объяснении полученных данных. В чем причина? Быть может в том, что теоретические обобщения на организменном уровне представляют собой несравненно более трудную задачу, чем анализ отдельных фактов, а лавинообразное нарастание новых научных данных многократно усложняет эту задачу.

Выдающийся философ-патолог И. В. Давыдовский писал: «Именно пренебрежительным отношением к философии приходится объяснять недостаточный теоретический уровень общих концепций в медицине, фактически изолировавшей себя не только от философии, но и от биологии... Можно только сожалеть, что к настоящему времени в отечественной медицинской науке сложилась традиция либо чисто умозрительного теоретизирования, либо глубоко утилитарной ориентации на сугубо эмпирические построения. Выход из этого методологического тупика невозможен без философской интерпретации нового теоретического знания... Разобщенность философских принципов и клинических данных приводит к тому, что когда врачи берутся за философскую интерпретацию закономерностей патологических процессов, дело, как правило, сводится к формальной подгонке этих закономерностей под законы и категории диалектики. Когда же за это берутся профессиональные философы, возникает обратная картина — законы и категории диалектики поверхностно иллюстрируются примерами из области медицины... Возникает дилемма: или звать философов на помощь, или самим медикам философски осмыслить накопленный материал. Философская разработка медицинских (правильнее: медико-биологических) проблем возможна только тогда, когда сами медики возьмутся за это. Не следует философов делать арбитрами в теоретической медицине. Не следует также полагать, что медицинские проблемы можно механически нанизать на те

или иные философские категории (практика показала искусственность и непродуктивность такого метода). Нужно глубже, в биологическом аспекте осмыслить медицинские проблемы» [19]. «Философия мстит за себя задним числом естествознанию за то, что последнее покинуло ее. Естествоиспытатели могли бы уже убедиться на примере естественнонаучных успехов философии, что во всей этой философии имеется нечто такое, что превосходит их даже в их собственной области» (Ф. Энгельс).

Философская методология выполняет огромную роль в медицинском познании и имеет исключительно важное практическое значение, ведь она изучает не знание и истину, как таковые, а приемы их получения, стимулирует прогресс медицинского знания, провозглашая основой любого научного исследования диалектический метод познания. Происходит это в особой систематизированной форме. Идея системности знания является исходным философским элементом научности во всем естествознании так же, как и в медицине [2, 11, 25, 26]. Стремление к системности знания наблюдалось на протяжении всей многовековой истории науки, однако постановка данного вопроса в строго философско-методологическом плане связана с именами Р. Декарта (1596—1650), И. Канта (1724—1804) и Г. Гегеля (1770—1831). Постижению системности как важнейшего научно-философского критерия познания посвятили свои исследования Б. Спиноза (1632—1677), И. Фихте (1762—1814), Ф. Шеллинг (1775—1854), Ф. Энгельс (1820—1895), В. И. Вернадский (1863—1945). Они считали, что никакое научное познание мира в принципе невозможно без выработки общей методологии как истинной теории познания. Именно такой подход обеспечила философская методология как единство диалектического, феноменологического, эвристического, герменевтического методов и иных приемов познания. Сюда же входит использование логических методов: анализа, синтеза, индукции, дедукции, аналогии, а также эмпирические и теоретические средства и приемы, характерные для медицинской науки [27—31].

Путь к научной истине всегда начинается с анализа, то есть мысленного расчленения целого на части, единства — на множество, сложного — на компоненты или элементы. Анализ позволяет сосредоточить внимание на свойствах частей, структурных подразделений, эле-

ментах целого, предполагая целенаправленный переход от конкретного к абстрактному. При этом следует учитывать, что в каждой сфере познания есть некий предел подобного разложения, например, до молекул химических соединений, атомов химических элементов. В противном случае неизбежно произойдет переход в качественно иной мир свойств и закономерностей [32—34]. Г. Селье писал: «Жизнь не является простой суммой своих составных частей... Чем дальше вы расчленяете... живые комплексы, тем дальше вы уходите от биологии и, в конце концов, вам остаются только величественные, вечные и всеобъемлющие законы неживой природы» [23]. Анализ имеет смысл только тогда, когда позволяет в любой момент осуществить синтез, то есть логично восстановить былую целостность. Синтез — это научный метод мысленного восхождения от абстрактного знания к конкретному, позволяющий формулировать законы. Последние иногда называют принципами познания, на основе которых строятся теории. Синтез нельзя путать с простым соединением частей и элементов [35].

Медицина, как никакая другая дисциплина, нуждается в понимании процессов и явлений в их целостности. Решена эта важнейшая задача может быть только на основе интерпретации данных медицинской науки с позиции диалектики — учения о всеобщих связях и наиболее общих законах развития мышления и бытия. Что же касается утверждения, что многие открытия в биологии и медицине сделаны учеными задолго до того, как были сформулированы основные положения диалектики или исследователями, незнакомыми с законами и категориями диалектики, то следует учитывать, что сделанное ими (эволюционная и клеточная теория, основы генетики, учение о высшей нервной деятельности и др.) было диалектично по своей сущности [10, 11, 36, 37].

Диалектика, являясь важнейшей составной частью философии, состоит из ряда принципов (объективность и всесторонность исследования, изучение явлений и процессов в их развитии, выявление противоречий в самой сущности предмета, единство количественного и качественного анализа), назначение которых состоит в познании противоречий развития. Свою конкретизацию эти принципы находят в основных законах диалектики, сформулированных Г. Гегелем: 1) единства и борьбы противоположностей;

2) взаимоперехода качественных и количественных изменений; 3) отрицания отрицания. Этим законам подчинены все явления и изменения, происходящие в природе, обществе, в самом человеке и его мышлении. Все три закона тесно связаны между собой [29].

Ядром диалектики является *закон единства и борьбы противоположностей*. Он вскрывает и объясняет внутренний источник развития (саморазвития, самодвижения) предметов, явлений, процессов вообще и живого организма в частности. Движущее начало всякого развития — разделение на противоположности, их борьба и разрешение. Диалектическим противоположностям присуще единство и взаимосвязь, они неразрывно соединены друг с другом, как полюсы магнита. Взаимодействуя между собой, они дополняют друг друга.

Значение данного закона применительно к медицине состоит в том, что он нацеливает на отыскание внутренних причин развития физиологических и патологических реакций здорового и больного организма. Все процессы, происходящие в организме, представляют собой наглядное либо скрытое проявление закона единства и борьбы противоположностей. Во время болезни противодействуют две стороны — «полом» (патогенез) и «защита» (саногенез). Обуславливая внутреннюю противоречивость болезни, они одновременно связаны друг с другом и отрицают друг друга [38, 39]. Академик И. П. Павлов, предостерегая против одностороннего метафизического взгляда на болезнь, писал: «Вы должны в картине болезни отличать, что в ней есть результат повреждения и что есть результат противодействия организма данному повреждению. Эти две категории явлений спутываются. Дело науки и талантливого врача — разделить их и понять, что есть истинная болезнь и что есть физиологическая мера против болезни» [40].

Взаимопревращаемость защитных и повреждающих реакций организма следует понимать как единство противоположностей. При этом один и тот же механизм может выступать как функция защиты, так и в качестве патологического процесса. То есть защитно-приспособительные механизмы при определенной степени их нарастания превращаются в свою противоположность [18, 24]. Воспаление является сложным и противоречивым процессом, который одновременно может быть не только патологи-

ческим, но и защитным, полезным для организма. При этом положительное влияние воспалительной реакции может превратиться в свою противоположность. Фибринолиз можно рассматривать как защитно-приспособительный механизм, способствующий устранению отложившейся фибрина и восстановлению кровотока. Однако чрезмерное усиление фибринолиза, возникающее как приспособительная реакция, при распространенном внутрисосудистом свертывании крови ведет к афибриногенемии и патологической кровоточивости. Так приспособительная реакция перестает быть защитной.

Закон перехода количественных изменений в качественные. Если первый закон диалектики вскрывает внутренний источник развития предметов, явлений и отвечает на вопрос, почему происходит развитие, то второй закон характеризует внутренний механизм этого развития и показывает, как происходит развитие. Проблема качества является одной из важнейших методологических проблем медицины. На основе познания качественного своеобразия проводится дифференциальный диагноз заболевания. Качественная специфичность болезни лежит в основе нозологической классификации заболеваний. Качество — относительно устойчивая и существенная определенность явлений и процессов, отличающая их друг от друга. Методологическое значение закона перехода количественных изменений в качественные заключается в том, что он помогает в каждом новом явлении видеть его качественную специфическую характеристику. Неумение обнаружить в различных патологических явлениях характерные черты, качественно отличающие одно явление от другого, направляет мышление врача на путь шаблона, уравнивания одного качественно своеобразного явления с другим [12, 13, 41].

Действие закона перехода количественных изменений в качественные зависит от конкретных условий жизнедеятельности организма. Между здоровьем и болезнью часто наблюдаются переходные и промежуточные фазы. О подобных состояниях говорят: «Уже не здоров, но еще не болен». Такое состояние называют субклиническим. Наличие переходных форм от физиологической к патологической и наоборот является глубоко диалектическим процессом. При достижении порогового уровня одна противоположность переходит в другую, этот переход может совершаться в скоротечной

разовой или затяжной замедленной формам. Таким образом, качественное различие всегда связано с новыми количественными характеристиками, порождая определенные сдвиги параметров жизнедеятельности организма.

Необходимо помнить диалектическую закономерность — количественные изменения беспрерывны, а качественные прерывны. Беспрерывность количественных изменений в определенный момент прерывается возникновением нового качества. Например, постоянное накопление токсических веществ в организме, достигнув определенного уровня, ведет к декомпенсации и развитию качественно нового клинического состояния (кома, смерть). Другими словами, количественные изменения физиологических процессов в сторону их увеличения или уменьшения происходят непрерывно и, достигнув определенного уровня, порождают новое состояние организма — болезнь [24].

Закон отрицания отрицания отвечает на вопрос, в каком направлении происходит развитие, какова связь нового со старым. Закон вскрывает объективную тенденцию развития природы, общества и мышления. Этой всеобщей тенденцией является восходящее поступательное развитие от низшего к высшему, от простого к сложному путем отрицания того, что стало тормозить развитие с удержанием и использованием того, что способствует развитию на новом уровне.

Умелое применение данного закона способствует пониманию диалектических процессов, которые происходят в организме. Так, согласно биогенетическому закону, любой живой организм обладает не только собственными индивидуальными свойствами, но и рядом признаков своих предков, приобретенных в процессе длительного филогенетического развития. Поэтому с точки зрения закона «отрицания отрицания» процесс размножения нужно рассматривать не только как «воссоздание нового организма из частицы, отделившейся от старого», но и как сохранение элементов старого в новом. Каждый новый организм в процессе онтогенеза впитывает в себя, прежде всего, те элементы старого, которые содействуют лучшему приспособлению к окружающим условиям. Морфологические и функциональные свойства, наследуемые новым организмом от своих предков, служат опорной базой для дальнейшего приспособления и развития [18, 19].

В клинической практике врач вначале ставит формально-абстрактный диагноз болезни, а затем переходит к патогенетическому диагнозу. Этот переход, с одной стороны, представляет собой углубление знаний от менее глубокой сущности болезни к более глубокой. С другой стороны, патогенетический диагноз диалектически отрицает формально-абстрактный. Не преследуя цель вскрыть конкретные особенности болезни, формально-абстрактный диагноз ограничивается выявлением общих закономерностей, присущих той или иной форме заболевания. То есть на стадии формального диагноза устанавливается форма заболевания «вообще», безотносительно к ее особенностям у данного пациента. Если врач остановится на этой стадии диагностического процесса, ему неизбежно придется заниматься лечением «вообще» или, как принято говорить, он будет «лечить не больного, а болезнь». Другими словами, формально-абстрактный диагноз вскрывает преимущественно форму заболевания, а не конкретно-индивидуальное содержание болезни. При этом он дает характеристику заболевания в его статичной форме, то есть как результат развития патологического процесса, но не вскрывает сложного и противоречивого характера болезни [12, 18, 42].

Патогенетический диагноз позволяет выявить конкретные, индивидуальные особенности течения заболевания у пациента, индивидуализирует болезнь. Отрицание патогенетическим диагнозом формально-абстрактного диагноза заключается в преодолении его односторонности и ограниченности с удержанием и использованием положительного — установления нозологической формы заболевания. Опираясь на выявленную на ступени формального диагноза нозологическую форму, патогенетический диагноз дополняет болезнь конкретными и индивидуальными особенностями течения патологического процесса. Следовательно, здесь имеет место не механическое, а диалектическое отрицание [24].

Законы диалектики имеют важное методологическое значение. Каждый из них дает возможность выявить отдельные стороны того или иного патологического процесса, указать источник, причины, механизм, формы и направленность развития. Значение диалектики заключается не только и не столько в том, что она дает ответы на вопрос «что есть?» или «как протекают

процессы?», но главным образом в том, что она направляет мышление и деятельность человека, составляя методологическую базу для дальнейшего познания и практической деятельности [27].

Законы диалектики являются определяющими при исследовании проблем медицины, однако не исчерпываются ими. Помимо законов существуют *категории диалектики* — *опорные научные понятия, выражающие наиболее важные свойства, особенности предметов и явлений объективного мира*. Посредством категорий происходит углубление и детализация законов диалектики. Категории выявляют содержание и действие законов, являясь гносеологическими ступеньками на пути проникновения в причины и сущность изучаемых процессов.

Все многообразие объективного мира — предметы, явления, процессы, отношения находятся в постоянном взаимодействии между собой, связаны и зависимы друг от друга. Категории диалектики, отражая многообразие реальной действительности, также взаимозависимы, взаимодействуют и взаимосвязаны. Это находит свое выражение в их «парности». Фиксация парными категориями противоположных (полярных) сторон, моментов развития, подчеркивает процесс перехода предметов (понятий) в «свое иное», в инобытие. К важнейшим парным категориям относятся: *сущность и явление, содержание и форма (функция и структура), необходимость и случайность, причина и следствие, возможность и действительность, часть и целое (местное и общее)* [4, 7, 25].

Категории существуют независимо от сознания и воли людей, найти эти категории в любых проявлениях объективного мира и понять их — дело научного исследования. Являясь понятиями наибольшей предельной общности, категории диалектики отражают такие связи и условия развития, которые имеют место в каждом процессе и явлении как общества, так и природы (неорганической и органической). Универсальность и всеобщность категорий обуславливает необходимость их применения при изучении любых процессов и явлений в медицине. Не давая конкретного ответа на вопросы, категории диалектики вооружают врача правильными методологическими принципами изучения и истолкования изучаемых процессов и явлений.

Категории *сущность* и *явление* — одни из важнейших гносеологических категорий. Сущность в аспекте философии — это выражение внутренних связей предмета, свойства, действия, тогда как явление — лишь одно из многих обнаружений этой сущности. Непосредственно в явлении сущность не выступает, она скрыта, поэтому ее необходимо открыть, чтобы познать истину. Процесс познания здорового и больного организма идет от явления к сущности. В повседневной практике врачу постоянно приходится совершать переход от доступных органам чувств явлений к скрытой от них сущности. Любая болезнь проявляется совокупностью симптомов, обусловленных сложной причинно-следственной связью и взаимозависимостью, где под аналогичными симптомами могут быть скрыты разные болезни (сущность). Знать сущность патологического процесса, значит правильно поставить диагноз, предусмотреть течение болезни и правильно построить лечение [11, 43].

Категории *содержание* и *форма* представляют собой единство противоположностей, друг другу противостоят и в то же время по отдельности не существуют. Не может быть бесформенного содержания, как и бессодержательной формы. От содержания зависит форма, а форма в свою очередь может активно воздействовать на содержание. В биологии и медицине, которые изучают живую материю и потому имеют специфические особенности, форма и содержание мыслятся как структура и функция. Диалектически структура и функция едины. Как образно заметил академик В. Х. Василенко (1897—1987): «Функция без структуры немыслима, структура без функции бессмысленна». Всегда необходимо учитывать диалектику взаимосвязи формы и содержания (структуры и функции), имея в виду, что в определенных условиях форма вступает в противоречие с содержанием. В медицине возникновение противоречий между структурой и функцией часто является началом патологии. Задача врача — вскрыть эти противоречия и найти пути для их разрешения [13, 16].

Значение проблемы соотношения категорий формы и содержания для врача можно проиллюстрировать следующим образом. На кафедре философии студента учат единству структуры и функции, а в клинике говорят, что существуют функциональные болезни, то есть не имеющие материального (структурного)

субстрата. Функциональные изменения в значительной степени доступны фиксации, наглядны, так как лежат на «поверхности» подлинной их сущности (и причины) — морфологической основы. То, что на уровне организма, системы, органа, ткани или клетки рассматривается как «чисто функциональное изменение», на внутриклеточном или молекулярном уровне выявляет свой морфологический эквивалент, соответствующий сдвигу этих функций. [18]. Конечно, функциональные изменения могут быть обратимыми, что связано с различным характером компенсации измененных функций, но одно несомненно — все функциональные изменения морфологически детерминированы.

Достижения молекулярной биологии, биофизики и генетики позволяют «уверенно отрицать существование функциональных болезней и дают возможность находить морфологический субстрат, адекватный любому нарушению функций... целесообразно говорить не о функциональных нарушениях или болезнях, а о нарушении функций при тех или иных физиологических и патологических процессах, возникших в связи с изменением и даже разрушением структур, определяемых на разных уровнях» [44]. Однако до сих пор теоретическое признание единства структуры и функции «мирно» уживается с уверенностью в том, что в начале болезни изменения органов и систем не выходят за рамки так называемых функциональных расстройств. При этом врач, утешая пациента тем, что его заболевание имеет функциональный характер, во многих случаях сам этому мало верит.

Категории *необходимость* и *случайность* взаимодействуют друг с другом как противоположности и находятся в диалектическом единстве настолько тесном, что переходят друг в друга. Под необходимостью диалектика понимает такое развитие процессов и явлений, когда они с неизбежностью вытекают из предшествующих событий. «То, что утверждается как необходимость, слагается из чистых случайностей, а то, что считается случайностью, представляет собой форму, за которой скрывается необходимость» [45]. Возможность взаимоперехода понятна: каждое явление, каждый процесс содержат одновременно элементы как необходимости, так и случайности, но в разных соотношениях, при изменившихся условиях их соотношения изменяются в ту или другую сторону и тогда происходит переход.

Необходимость и случайность неразрывно связаны с причинностью и другими категориями диалектики. Необходимость — это категория для отражения общего, типичного, устойчивого в явлениях и процессах. Категория случайности, наоборот, отражает единичное, поверхностное, преходящее. Эта установка должна быть исходной по отношению ко всем исследуемым процессам. Необходимо помнить, что нет беспричинных случайностей. Там, где на поверхности происходит игра случайностей, там сама эта случайность всегда подчинена внутренним, скрытым законам. Задача врача состоит в том, чтобы открыть законы, лежащие в основе категорий необходимости и случайности. Для этого необходимо:

- знать и учитывать условия, в которых возникают и развиваются различные процессы;
- предвидеть тенденцию развития исследуемых явлений и процессов;
- улавливать нарастание действенных сил, благоприятствующих переходу необходимости из возможности в действительность.

Причина необходимости всегда внутренняя, то есть заключена в ней самой, тогда как причина случайности обычно внешняя, посторонняя. Не существует беспричинной необходимости и случайности. Причины необходимых процессов и явлений заключены внутри них или в совокупности обстоятельств, постоянно их сопровождающих. Причины же случайных явлений находятся за пределами этих явлений, во внешних обстоятельствах, постоянно не связанных с ними. Опасность для врачебного мышления представляет точка зрения механистического или абсолютного детерминизма, которая через отрицание случайных явлений ведет к фатализму [11]. Применение статистических методов исследования способствует выявлению необходимой, закономерной основы изучаемых единичных явлений, кажущихся на первый взгляд случайными.

Категории *причина* и *следствие*. Под причинно-следственной связью понимается необходимое взаимоотношение двух явлений, когда одно предшествует другому и порождает его. Причинность — это то, что вызывает и обуславливает следствие при определенных, нередко случайно складывающихся, условиях. Явления, находящиеся в причинно-следственной связи, должны предшествовать друг другу не только по времени, так как *post hoc* не всегда *propter*

hos (после этого, не всегда в результате этого). Применительно к медицине под причиной следует понимать то, что придает специфичность и качественное своеобразие тому или иному процессу. Только учитывая этот весьма важный и типичный признак, присущий причине, можно найти объективный критерий, с помощью которого возможно проведение грани между причинами заболеваний и условиями, способствовавшими возникновению болезни [12].

Под причиной современная патология понимает то, без чего болезненный процесс не может возникнуть, несмотря на наличие определенных условий. Причина находится в необходимой генетической связи с определенными патологическими процессами и придает качественную специфику следствию, то есть патологическому процессу. Условия же, во-первых, не находятся в необходимой связи с развитием данного патологического процесса и, во-вторых, не определяют основной качественно-своеобразной реакции организма. Условия — это совокупность факторов и обстоятельств, которые требуются для возникновения определенного следствия. Сложность причинно-следственных отношений состоит еще и в том, что действие причины по времени часто совпадает с одним из сопутствующих условий. Методологическая безоружность часто приводит к тому, что врач отождествляет такие факторы, как причина, условие, повод. Вероятность такого отождествления увеличивается тем, что до настоящего времени не раскрыты причины ряда болезней [18].

Теория причинности в патологии означает, что всякое изменение в состоянии живой системы детерминировано материальными (энергетическими, информационными и др.) взаимодействиями этой системы с фактором внешней среды. Причинность есть взаимодействие определенной среды с организмом при наличии необходимых условий. Этиология болезни — это не внешнее и не внутреннее, а их взаимодействие. Однако до сих пор в учебниках медицинских вузов причина болезни сводится к отдельному этиологическому фактору. Современное состояние медицинской науки дает право утверждать, что никакое заболевание нельзя сводить к случайному эпизоду экзогенного происхождения, например, к простому попаданию в организм инфекционного возбудителя. Сущность болезни состоит не во внешнем воздействии, а в содержании нарушенной жизнедея-

тельности, что еще более полувека назад утверждал академик И. В. Давыдовский [46]. Причина болезни — это не только внешний фактор, но и реакция организма на этот фактор. Забвение диалектического принципа органического детерминизма, устанавливающего, что внешнее воздействие специфично преломляется через внутренние особенности живых систем, демонстрирует не только философскую, но и медицинскую некомпетентность.

Категории *возможность* и *действительность*. Возможность представляет определенную ступень в развитии действительности. Возможность — это неосуществленная действительность, состоящая из совокупности предпосылок, которые при наличии определенных условий реализуются в действительность. В организме человека постоянно происходит процесс превращения возможностей в действительность. Болезнь содержит возможность выздоровления, а здоровый организм обладает возможностью заболевания. Так, попадание возбудителей инфекции в организм не ведет автоматически к возникновению болезни, являясь лишь возможностью заболевания. Для превращения возможности заболевания в реальную болезнь необходимы благоприятные условия (ослабление иммунной системы, вирулентность возбудителя, наличие входных ворот и др.) [19].

Категории *часть* и *целое* (*местное* и *общее*). Под целым понимается взаимодействие, взаимосвязь и единство частей, входящих в тот или иной предмет, процесс или явление. Соотношение целого и частей в процессах и явлениях различных уровней (форм движения материи) неодинаково. Если в механических системах наблюдается определенная самостоятельность, некоторая независимость частей от целого, то в биологических системах, напротив, имеется тесная взаимосвязь частей и в то же время относительная независимость целого от составляющих его частей. Организм как целое — это нечто большее, чем все его части (клетки, ткани, органы) в их вещественном проявлении. Это «большее» — результат нового качества, возникшего в процессе взаимодействия составляющих организм частей в ходе длительного эволюционного развития.

Целое и часть, как и их «близнецы» — общее и местное, играют важную роль в методологическом вооружении врача. Часть и местное, целое и общее, хотя и очень близкие, родственные

категории, но они не тождественны друг другу. Различие между ними заключается в неодинаковости их объема. Часть и целое — это более общие категории, отражающие определенные взаимосвязи как в органической, так и в неорганической природе. Категории местного и общего — более узкие и характеризуют главным образом взаимосвязи явлений живой природы. Медицина, в частности, более всего используется для уяснения ряда процессов категории общего и местного. Диалектическое единство местного и общего в течении болезни проявляется в том, что степень локализации патологического процесса, его относительная автономность, характер протекания зависят от состояния организма как целого [12, 24].

В организме нет абсолютно местных и общих процессов. Так, не всякий ожог вызывает ожоговую болезнь. Ограниченные по площади поверхностные ожоги не сопровождаются полным выключением кожи как органа из целостной системы организма. Если же имеет место обширный и глубокий ожог, то здесь уже существенно изменяется функция кожи как органа, развивается нарушение жизнедеятельности всех систем и органов (ожоговая болезнь). Так местное (ожог) превращается в общее — ожоговую болезнь. Вместе с тем общее (ожоговая болезнь) продолжает сохранять связь с преимущественной локализацией заболевания кожного покрова (ожогом). Знание диалектики частного и целого, общего и местного в клинической работе во многих случаях является основой разработки правильной тактики лечения.

Анализируя значение диалектического метода в медицине, нельзя не отметить, что врач, не владеющий данным методом, каким бы хорошим специалистом не был, в лучшем случае интуитивно сможет правильно оценить ситуацию, поставить диагноз, назначить соответствующее лечение. Диалектический метод, применяемый в различных областях знания, основывается, прежде всего, на системном мышлении. Системный подход особенно важен, так как медицина изучает организм человека — сложную живую систему, сущность которой отнюдь не сводится к простому взаимодействию ее частей. Использование системного мышления предполагает соблюдение следующих основных постулатов [21, 38]:

анализировать организм как совокупность малых систем и, в свою очередь, слаженную

единую систему, действующую по определенным закономерностям;

рассматривать человека (пациента) как единство души и тела, своего рода психосоматическую систему, закономерности существования и развития которой не сводятся только к соматическим изменениям;

стремиться к объединению разрозненных медицинских данных и формированию общей теории патологии, которая должна стать фундаментом современной медицины.

Диалектический метод далек от стремления подменить конкретные науки и изучение отдельных фактов и явлений. Его задача состоит в том, чтобы методологически направлять ход конкретных исследований. «Во всякий момент, — говорил И. П. Павлов, — требуется известное общее представление о предмете для того, чтобы было на что цеплять факты, для того, чтобы было с чем двигаться вперед, для того, чтобы было что предполагать для будущих изысканий» [40]. Не давая готовых истин в конкретном исследовании, диалектический метод дает общее направление научному исследованию, сокращает путь к достижению истины, предостерегает от возможных заблуждений и ошибочного истолкования фактов.

Придавая большое значение роли философии в медицинском познании, в то же время нельзя переступать ту грань, которая отделяет научную философию от натурфилософии. Проявлением натурфилософии является такой подход к познанию, когда на основе единичных фактов, изолированных от общего «фактологического контекста», делаются далеко идущие субъективные выводы и обобщения, когда факты вопреки логике подгоняются под априорно сконструированные теории и положения. Натурфилософское мышление ведет к тому, что истинную причину «открывают» раньше, чем позволяют это сделать изучаемые явления [11].

Вторая половина XX — начало XXI веков характеризовались стремительным ростом научных знаний. Исследовательская мысль с удивительной быстротой проникает в глубинные процессы жизнедеятельности. К сожалению, это недостаточно сказывается на изменении устаревших представлений об этиологии, патогенезе, учении о болезни, которые «перекочевали» из XIX века, сохранились почти нетронутыми в XX столетии и не исключено, что останутся без изменений в начале XXI века. Устаревшие

теоретические воззрения постепенно становятся не только ненужными, но и ошибочными, тормозящими дальнейшее развитие медицины. Примером является существующее до сих пор стойкое представление о «функциональных болезнях». Практика великих открытий подтверждает истину, согласно которой одной минуте синтеза требуется океан фактов и целый век анализа. Вот этой минуты, необходимой для синтеза, и не хватает. Академик Д. С. Саркисов писал: «Если мы предполагаем сделать XXI век веком великого анализа, проникновения исследователей к истокам жизни и направленного регулирования нарушенных интимных биологических процессов, то успех будет обеспечен только в том случае, если этот век будет одновременно и веком великого синтеза, веком крупномасштабных теоретических обобщений» [37].

Без опоры на философию невозможно из разрозненных фактов создать единую теоретическую базу медицины. Врач сможет действовать наиболее эффективно и рационально только тогда, когда будет опираться не только на медицинские знания, но и на знание общих закономерностей функционирования организма, рассматривая человека как сложную биосоциальную систему. Достижение этой цели возможно только на основе синтеза философского и медицинского знания.

Контактная информация:

Абаев Юрий Кафарович — д. м. н., профессор, 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. Аристотель. Сочинения в 4 т. Москва: Мысль, 1975. Т. 1. 550 с. [Aristotel. Works in 4 vol. Moscow: Mysl; 1975. T. 1. 550 s. (in Russian)]
2. Бэкон Ф. Сочинения в 2 т. Москва: Мысль, 1978. Т. 2. 575 с. [Bacon F. Works in 2 vol. Moscow: Mysl; 1978. T. 2. 575 s. (in Russian)]
3. Ортега-и-Гассет Х. Что такое философия? Москва: Наука; 1991. 411 с. [Ortega y Gasset J. What is Philosophy? Moscow: Nauka; 1991. 411 s. (in Russian)]
4. Тейчман Д., Эванс К. Философия. Пер. с англ. Москва: Весь Мир; 1997. 248 с. [Teichman D., Evans C. Philosophy. Per. s angl. Moscow: Ves Mir; 1997. 248 s. (in Russian)]
5. Ильенков Э. В. Философия и культура. Москва: Политиздат; 1991. 464 с. [Ilienkov E. V. Philosophy and Culture. Moscow: Politizdat; 1991. 464 s. (in Russian)]
6. Козаченко В. И., Петленко В. П. История философии и медицина: учебное пособие. СПб.: Воен.-мед. акад.; 1994. 146 с. [Kozachenko V. I., Petlenko V. P. History of Philosophy and Medicine: textbook. SPb.: Voen.- med. akad.; 1994. 146 s. (in Russian)]
7. Новая философская энциклопедия в 4 т. Москва: Мысль; 2010. [New Encyclopedia of Philosophy in 4 vol. Moscow: Mysl; 2010. (in Russian)]
8. Фейербах Л. Избранные философские произведения в 2 т. Москва: Политическая литература; 1955. Т. 2. 942 с. [Feuerbach L. Selected Philosophical Works in 2 vol. Moscow: Politicheskaya literatura; 1955. T. 2. 942 s. (in Russian)]
9. Гиппократ. Избранные произведения. Пер. с греч. Минск: Современный литератор; 1998. 832 с. [Hippocrates. Selected Works. Per. s grech. Minsk: Sovremenny literator; 1998. 832 s. (in Russian)]
10. Петленко В. П. Философия и мировоззрение врача: Учебное пособие. Л.: ВМА; 1991. 150 с. [Petlenko V. P. Philosophy and Worldview of a Doctor: Textbook. L.: VMA; 1991. 150 s. (in Russian)]
11. Саркисов Д. С. Очерки истории общей патологии. Москва: Медицина; 1993. 512 с. [Sarkisov D. S. Essays on the History of General Pathology. Moscow: Meditsina; 1993. 512 s. (in Russian)]
12. Философия медицины. /Под ред. Ю. Л. Шевченко. Москва: GEOTAR-MED; 2004. 480 с. [Philosophy of Medicine. Ed. Yu. L. Shevchenko. Moscow: GEOTAR-MED; 2004. 480 s. (in Russian)]
13. Абаев Ю. К. Философия и медицинское познание. Здравоохранение. 2009; 4: 36—40. [Abayev Yu. K. Philosophy and medical cognition. Zdravookhranenie. 2009; 4: 36—40. (in Russian)]
14. Афанасьева О. В. Нужна ли философия современному специалисту? Социально-гуманитарные знания. 2008; 5: 314—27. [Afanasyeva O. V. Does a modern specialist need philosophy? Sotsialno-gumanitarnye znaniya. 2008; 5: 314—27. (in Russian)]
15. Карпин В. А. Введение в философию биологии и медицины. Вестник новых медицинских технологий. 2010; 17 (1): 11—3. [Karpin V. A. Introduction to the philosophy of biology and medicine. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010; 17 (1): 11—3. (in Russian)]
16. Попов Н. В. Философия и методология научного медицинского познания. Киев: Здоров'я; 1998. 172 с. [Popov N. V. Philosophy and Methodology of Scientific Medical Knowledge. Kiev: Zdoroviya; 1998. 172 s. (in Russian)]
17. Петленко В. П. Философские вопросы теории патологии. Л.: Медицина; 1968. 288 с. [Petlenko V. P. Philosophical Aspects of the Theory of Pathology. L.: Meditsina; 1968. 288 s. (in Russian)]
18. Саркисов Д. С., Пальцев М. А., Хитров Н. К. Общая патология человека. Москва: Медицина; 1997. 608 с. [Sarkisov D. S., Paltsev M. A., Khitrov N. K. General Human Pathology. Moscow: Meditsina; 1997. 608 s. (in Russian)]
19. Давыдовский И. В. Философские основы патологии. Архив патологии. 1969; 6: 3—9. [Davydovskiy I. V. Philosophical foundations of pathology. Arkhiv patologii. 1969; 6: 3—9. (in Russian)]
20. Карпин В. А. Философские основы общей теории патологии. Архив патологии. 2004; 5: 56—60. [Karpin V. A. Philosophical foundations of the general theory of pathology. Arkhiv patologii. 2004; 5: 56—60. (in Russian)]
21. Лисицын Ю. П., Петленко В. П. Детерминационная теория медицины. СПб.: Гиппократ; 1992. 414 с.

[Lisitsyn Yu. P., Petlenko V. P. Determination Theory of Medicine. SPb.: Gippokrat; 1992. 414 s. (in Russian)]

22. Разумов В. В. Еще раз о философии в медицине. *Фундаментальные исследования*. 2011; 11 (2): 433—39. [Razumov V. V. Once again about philosophy in medicine. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2011; 11 (2): 433—39. (in Russian)]

23. Селье Г. От мечты к открытию: Как стать ученым: Пер. с англ. Москва: Прогресс; 1987. 368 с. [Selye G. From Dream to Discovery: How to Become a Scientist: Per. s angl. Moscow: Progress; 1987. 368 s. (in Russian)]

24. Давыдовский И. В. Общая патология человека. Москва: Медицина; 1969. 611 с. [Davydovskiy I. V. General Human Pathology. Moscow: Meditsina; 1969. 611 s. (in Russian)]

25. Алексеев П. В., Панин А. В. Философия. Учебник. Москва: Проспект; 2003. 608 с. [Alekseev P. V., Panin A. V. Philosophy. Handbook. Moscow: Prospekt; 2003. 608 s. (in Russian)]

26. Абаев Ю. К. Философия и медицинское образование. *Медицинский журнал*. 2008; 2: 34—9. [Abayev Yu. K. Philosophy and medical education. *Meditsinskiy zhurnal*. 2008; 2: 34—9. (in Russian)]

27. История диалектики. Немецкая классическая философия. Под ред. Т. И. Ойзермана. Москва: Мысль; 1978. 363 с. [The History of Dialectics. German Classical Philosophy. Ed. T. I. Oizerman. Moscow: Mysl; 1978. 363 s. (in Russian)]

28. Вернадский В. И. Философские мысли натуралиста. Москва: Наука; 1988. 520 с. [Vernadskiy V. I. Philosophical Thoughts of a Naturalist. Moscow: Nauka; 1988. 520 s. (in Russian)]

29. Гегель Г. Энциклопедия философских наук в 3 т. Москва: Мысль; 1975. [Hegel G. Encyclopedia of Philosophical Sciences in 3 vol. Moscow: Mysl; 1975. (in Russian)]

30. Коновалова В. В., Азаматов Д. М. Философское образование как основа формирования мировоззрения врача. *Сибирский педагогический журнал*. 2012; 7: 67—70. [Konovalova V. V., Azamatov D. M. Philosophical education as the basis for a doctor's worldview formation. *Sibirskiy pedagogicheskiy zhurnal*. 2012; 7: 67—70. (in Russian)]

31. Копнин П. В. Диалектика, логика, наука. Москва: Наука; 1973. 463 с. [Kopnin P. V. Dialectics, Logics, Science. Moscow: Nauka; 1973. 463 s. (in Russian)]

32. Мамардашвили М. К. Как я понимаю философию. Москва: Прогресс; 1992. 414 с. [Mamardashvili M. K. As I Understand Philosophy. Moscow: Progress; 1992. 414 s. (in Russian)]

33. Нешитов П. Ю. Зачем философия нефилософам? *Вестник Ленинградского государственного университета*. 2015; 2 (4): 138—47. [Neshitov P. Yu. What for philosophy for non-philosophers? *Vestnik Leningradskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015; 2 (4): 138—47. (in Russian)]

34. Никифоров А. Л. Философия в системе высшего образования. *Вопросы философии*. 2007; 6: 17—23. [Nikiforov A. L. Philosophy in the system of higher education. *Voprosy filosofii*. 2007; 6: 17—23. (in Russian)]

35. Скрипник К. Д. Обучение философии и обучение философией. *Вестник Костромского государственного университета*. 2014; 20 (7): 124—29. [Skrupnik K. D.

Teaching philosophy and teaching via philosophy. Vestnik Kostromskogo gosudarstvennogo universiteta. 2014; 20 (7): 124—29. (in Russian)]

36. Поппер К. Логика и рост научного знания. Москва: Прогресс; 1983. 605 с. [Popper K. Logics and the Growth of Scientific Knowledge. Moscow: Progress; 1983. 605 s. (in Russian)]

37. Саркисов Д. С. Некоторые особенности развития медико-биологических наук в последние столетия. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2001; 1: 5—10. [Sarkisov D. S. Some features of the development of biomedical sciences for the latest centuries. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny*. 2001; 1: 5—10. (in Russian)]

38. Соколыч В. Н. Философия медицины: истоки и перспективы. *Военная медицина*. 2006; 1: 19—21. [Sokolchik V. N. Philosophy of medicine: origins and prospects. *Voennaya meditsina*. 2006; 1: 19—21. (in Russian)]

39. Суворова О. С. Формирование мировоззрения студентов в процессе преподавания философии. *Акмеология*. 2005; 3: 67—70. [Suvorova O. S. Formation of students' worldview in the process of teaching philosophy. *Akmeologiya*. 2005; 3: 67—70. (in Russian)]

40. Павлов И. П. Полное собрание сочинений в 6 т. М.-Л.: АН СССР, 1951. Т. III, кн. 2. 438 с. [Pavlov I. P. Comprehensive Collection of Works in 6 vol. M.-L.: AN SSSR, 1951. T. III, kn. 2. 438 s. (in Russian)]

41. Шевченко Е. В., Коржухов А. В. Диалектические законы и категории в физике живого организма. *Сибирский медицинский журнал*. 2005; 55 (6): 101—11. [Shevchenko E. V., Korzhuev A. V. Dialectical laws and categories in the physics of a living organism. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2005; 55 (6): 101—11. (in Russian)]

42. Хрусталева Ю. М. Философия — интеллектуальная и моральная основа здоровья (социально-гуманитарный концепт здоровья). *Терапевтический архив*. 2006; 1: 83—7. [Khrustaleva Yu. M. Philosophy is the intellectual and moral basis of health (social and humanitarian concept of health). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2006; 1: 83—7. (in Russian)]

43. Давыдовский И. В. Приспособительные процессы в патологии. *Вестник АМН СССР*. 1962; 4: 35—42. [Davydovskiy I. V. Adaptive processes in pathology. *Vestnik AMN SSSR*. 1962; 4: 35—42. (in Russian)]

44. Струков А. И., Петленко В. П., Хмельницкий О. К. Основные проблемы и перспективы разработки теории причинности в современной медицине. *Судебно-медицинская экспертиза*. 1978; 2: 10—5. [Strukov A. I., Petlenko V. P., Khmel'nitskiy O. K. The main problems and prospects for the development of the theory of causality in modern medicine. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 1978; 2: 10—5. (in Russian)]

45. Энгельс Ф. Диалектика природы. М: Политическая литература, 1953. 353 с. [Enghels F. Dialectics of Nature. M: Politicheskaya literatura, 1953. 353 s. (in Russian)]

46. Давыдовский И. В. Проблемы причинности в медицине. *Этиология*. Москва: Медицина; 1962. 176 с. [Davydovskiy I. V. Causality Problems in Medicine. Etiology. Moscow: Meditsina; 1962. 176 s. (in Russian)]

Поступила 29.07.20.

Принята к печати 03.08.20.



¹К. Г. РУКША, ²Н. А. ЕФРЕМОВ, ²Е. П. ШУПИЛОВА,
²А. А. ДРАНИЦА, ²А. Д. ЖИЛКО, ^{1,2}Д. А. ДАВЫДОВ, ^{1,2}А. С. ПОРТЯНКО

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОИСКОВЫХ СИСТЕМ ИДЕНТИФИКАЦИИ БЕЛКОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ФИКСИРОВАННОЙ В ФОРМАЛИНЕ ТКАНИ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,
²РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Цель исследования. Определение наиболее эффективного алгоритма секвенирования белков, выделенных из фиксированных в формалине образцов операционного материала, полученного от пациентов с колоректальным раком; сравнение работы протеомных поисковых машин, идентифицирующих максимальное количество валидированных белков с минимальными временными затратами.

Материал и методы. Исследовали 10 фиксированных в формалине образцов, взятых из гистологического операционного материала 10 пациентов с колоректальным раком. Для определения количественного и качественного белкового состава образцов ткани использовали метод масс-спектрометрии. Идентификацию полученных спектров выполняли с помощью 8 протеомных поисковых машин: OMSSA, X-Tandem, MyriMatch, MS Amanda, MS-GF+, Comet, Tide, Andromeda.

Результаты. Наибольшую эффективность среди протеомных поисковых машин с открытым исходным кодом показали MS-GF+, X-Tandem и MyriMatch. Использование комбинации двух и более поисковых систем позволяет исключить сомнительные результаты и при этом сохранить высокую производительность анализа. X-Tandem не только позволяет идентифицировать наибольшее количество белков, но и показывает высокую скорость сканирования.

Заключение. Анализ белкового состава тканевых образцов с использованием комбинации протеомных поисковых машин MS-GF+, X-Tandem и MyriMatch позволит увеличить эффективность работы за счет технического планирования алгоритма без дополнительной пробоподготовки и материальных затрат на специализированное программное обеспечение.

Ключевые слова: колоректальный рак, операционный материал, анализ белков, поисковые системы.

Objective. To establish the most efficient protein search engines for the sequence identification of proteins derived from the formalin-fixed paraffin-embedded surgical tissue samples of colorectal cancer.

Materials and methods. The research was conducted on the surgical material of 10 colorectal adenocarcinomas from the 10 patients. Mass-spectrometry and the proteome analysis in the eight protein search engines (OMSSA, X-Tandem, MyriMatch, MS Amanda, MS-GF+, Comet, Tide, Andromeda) were used for the protein analysis.

Results. MS-GF+, X-Tandem and MyriMatch were the most efficient open-source protein search engines. Combination of two or more protein search engines allows to perform additional validation as well as to maintain high performance of the analysis. X-Tandem appeared to be not only one of the most productive protein search engines but also the fastest one.

Conclusion. MS-GF+, X-Tandem and MyriMatch combination in the protein analysis of tissue samples helps to increase the output of the protein search based on the technical organization of the algorithm without additional sample preparation and financial costs for the specialized soft.

Key words: colorectal cancer, proteomics, protein analysis, search engine.

HEALTHCARE. 2020; 10: 48—54.

EFFICIENCY OF PROTEINE SEARCH ENGINES FOR IDENTIFICATING PROTEINS DERIVED FROM FORMALIN-FIXED PARAFFIN-EMBEDDED TISSUE OF COLORECTAL CANCER

K. G. Ruksha, M. A. Yafremau, E. P. Shupilova, A. A. Dranitsa, A. D. Zhylko, D. A. Davydov, A. S. Portyanko

В Европе колоректальный рак (КРР) находится на втором месте среди наиболее часто диагностируемых злокачественных опухолей, а также является второй по частоте причиной смерти от злокачественных новообразований [1]. Процесс накопления молекулярных нарушений (мутации генов *KRAS*,

APC, *p53*) в последовательности «дисплазия — аденома — рак» занимает от 5 до 10 лет, это достаточный период для того, чтобы обнаружить заболевание на ранних стадиях. Во всем мире в качестве способов раннего обнаружения КРР используют колоноскопию и тест на выявление скрытой крови

в кале, однако они показывают невысокую чувствительность [2]. В связи с этим установление биомаркеров КРР, характеризующихся высокой чувствительностью и специфичностью для данного заболевания, остается актуальным вопросом.

Протеомный анализ биологического материала — потенциальный подход к поиску специфичных биомаркеров КРР. Протеомика позволяет решать такие задачи, как идентификация и количественный состав белков, анализ пространственной структуры, взаимодействие белковых групп. Для исследования пригодны любые биологические образцы — кровь, моча, ликвор, ткань. Преимущество тканевых образцов заключается в возможности сравнения белкового профиля разных участков опухоли, метастазов, а также прилегающей неопухоловой ткани (рис. 1).

Высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS) выделяется среди прочих методов протеомного анализа своей чувствительностью и меньшим периодом обработки материала.

Исследование тканевого образца начинается со специальной пробоподготовки, в процес-

се которой фиксированный в формалине материал депарафинизируется и инкубируется с лизирующим буфером, что приводит к денатурации до первичной структуры. После этого в участках «лизин — аргинин» с помощью трипсина происходит расщепление последовательности аминокислот до пептидов. В процессе масс-спектрометрии пептиды ионизируются с помощью электроспрея, поступают в хроматографическую колонку, где осуществляется их разделение за счет разницы гидрофильных и гидрофобных свойств жидкой и стационарной фаз. В дальнейшем ионы проходят через камеры масс-спектрометра, где измеряется отношение массы к заряду ($MS1$) и происходит коллизия с образованием дочерних ионизированных пептидов. На следующем этапе для них определяется соотношение массы к заряду ($MS2$) и «время пролета». На основании этих параметров и происходит идентификация последовательности аминокислот в пептиде. По завершении масс-спектрометрии исследователь получает большой объем спектральных данных, представленных «библиотекой данных», для работы с которой применяется биоинформатический

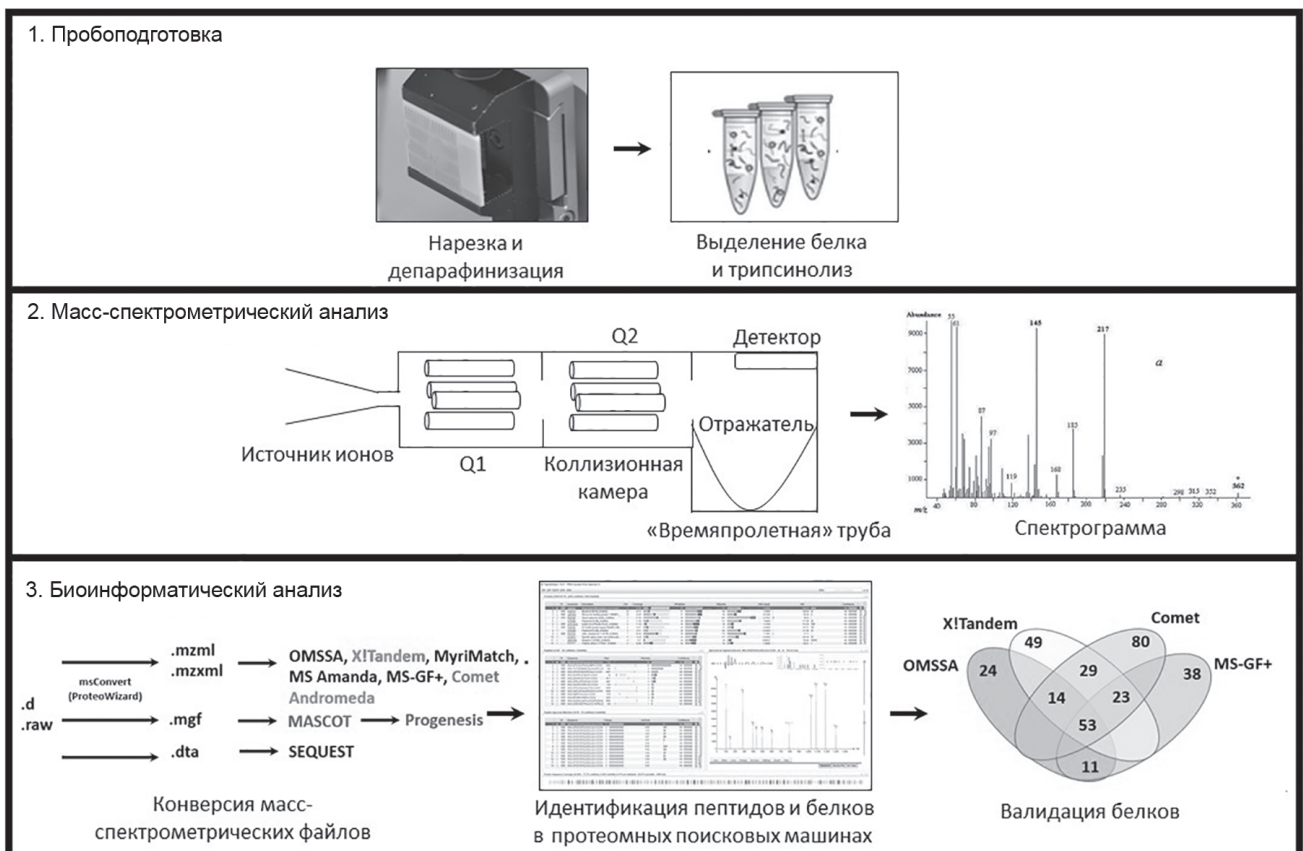


Рис. 1. Алгоритм протеомного анализа образца ткани

анализ. Его проведение особенно важно, поскольку в зависимости от выбора параметров анализа, используемых протеомных поисковых машин и критериев валидации идентифицированных белков, результат для одного и того же материала может значительно различаться.

Алгоритмы поиска соотносят каждую спектрограмму с определенным пептидом, имеющимся в базе данных белков, на основании интенсивности пиков спектрограммы. Для идентификации пептидов используется большое количество как коммерческих, так и бесплатных программ, так называемых протеомных поисковых машин (ППМ): X-Tandem [3], Mascot [4], MyriMatch [5], SEQUEST [6], OMSSA [7], MaxQuant/Andromeda [8] и др. В процессе установления принадлежности спектров к определенным пептидам и пептидов к белкам всегда следует учитывать процент ложноположительных результатов (*false discovery rate*, FDR), который не должен выходить за пределы диапазона 1—5% [9].

Целью исследования явилось установление наиболее эффективного алгоритма определения последовательности белков, выделенных из фиксированных в формалине образцов операционного материала пациентов с КРР, а также определение ППМ, идентифицирующих максимальное количество валидированных белков с минимальными временными затратами.

Материал и методы

Исследование проводили на фиксированном в формалине гистологическом операционном материале, полученном от 10 пациентов (2 мужчин и 8 женщин) с КРР. Их возраст на момент операции составлял $59,8 \pm 8,1$ года. Все пациенты были прооперированы в УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер» одним и тем же хирургом в 2010 г.

Для исследования выбраны гистологические блоки с участками центра опухоли, наиболее глубокого инвазивного роста, метастазов в регионарных лимфоузлах, а также с прилежащей неопухолевым слизистой оболочкой толстой кишки. Гистологические срезы толщиной 10 мкм монтировали на предметные стекла и после депарафинизирования в ксилоле регидратировали в этаноле. Затем с помощью стерильного скальпеля материал переносили в пробирку, после чего в нее добавляли лизирующий буфер для выделения белка (8М мо-

чевина + 0,5 мМ бикарбонат аммония + 1% содиум додецилсульфат) и оставляли на орбитальном шейкере на 1 ч при температуре 99°C. В целях разрушения клеточных мембран и гомогенизации ткани пробирку на 20 мин помещали в ультразвуковую баню. Пробу последовательно инкубировали с 20 мМ раствором дитиотреитола при 37°C в течение 30 мин, затем с 40 мМ раствором йодоацетамида в темноте в течение 30 мин. Концентрацию белка в образце определяли по методу Брэдфорда, после чего добавляли раствор трипсина в соотношении 1:50 (оставляли на ночь при температуре 37°C). Затем пробы очищали от липидов и органических примесей путем твердофазной экстракции на картриджах C18, высушивали в вакуумном испарителе, разводили в жидкой фазе (3% ацетонитрил + 0,1% раствор муравьиной кислоты) и подвергали масс-спектрометрическому анализу.

Масс-спектрометрия. Для анализа спектрограммы использовали DDA-подход (*data-dependent acquisition*), основанный на выборе наиболее интенсивных пиков спектрограммы, соответствующих преобладающим в пробе пептидам. Для ионизации пептидов применяли метод электроспрея на «времяпролетном» масс-спектрометре Agilent 6550 iFunnel Q-TOF LC/MS в диапазоне масс от 200 до 1700 Да. Пептиды разделяли с помощью колонки C-18 Agilent Advanced BioPeptide Mapping (2,1×150 мм, 2,7 мкм).

Биоинформатический анализ. Обработку масс-спектрометрических данных проводили на стационарном компьютере (Intel (R) Core (TM) i7-7700, 16 ГБ RAM). Для биоинформатического анализа использовали обновленную версию программы SearchGUI 3.3.13 [10], поскольку она является платформой, объединяющей одновременно 8 ППМ: OMSSA, X-Tandem (ALANINE, 2017.02.01), MyriMatch, MS Amanda [11], MS-GF+ (версия от 2019.02.28), Comet (2018.01 rev.4) [12], Tide [13], Andromeda. Программа SearchGUI содержит встроенный модуль Peptide Shaker, выполняющий три задачи: нахождение спектропептидных соответствий (СПС) в отдельных ППМ или в их комбинации, последующий поиск белков и их валидацию [14].

Для оценки СПС необработанные масс-спектрометрические файлы конвертировали из формата «.d» в формат «.mgf» с помощью программы ProteoWizard с использованием фильтров «MS1» и «MS2».

Белки идентифицировали в соответствии с обновленной версией базы SwissProt (Homo sapiens), включавшей 42 410 аннотированных последовательностей пептидов (дата обновления 13.12.2018 на сайте www.uniprot.org). Были заданы следующие условия: масса родительских ионов — 600—5000 ppm; диапазон заряда — 2—6; длина пептида — 6—40 аминокислот; пропущенные сайты трипсина — до 2. При подсчете FDR для каждого пептида из базы СПС генерировали соответствующую «последовательность-ловушку», представленную обратной последовательностью аминокислот. «Ловушки» загружали в программу поиска белков наряду с базой СПС. Если среди результатов идентификации оказывался белок, соответствующий «пептиду-ловушке», результат регистрировали как ложноположительный. В нашем анализе установленное допустимое значение FDR составляло 1%, что позволило контролировать содержание ложноположительных ре-

зультатов в образце. Валидированным считали белок с совпадением как минимум 2 пептидов — основного и уникального. Для сравнения эффективности разных сценариев анализа данных применяли комбинированный поиск, объединяющий результаты работы 8 ППМ.

Оценку соответствия данных нормальному распределению проводили с помощью теста Шапиро — Уилка, сравнение количества идентифицированных белков — теста Манна — Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для построения диаграмм Венна при анализе разнообразия найденных белков использовали модуль Venn Module в Python 3.0.

Результаты и обсуждение

Как следует из табл. 1, самым эффективным был комбинированный подход, но ППМ MS-GF, MyriMatch и X-Tandem продемонстрировали результат, не отличавшийся от него статистически,

Количество идентифицированных белков

ППМ	Нормальная толстая кишка			Первичная опухоль			Метастазы в лимфоузлы			p
	q1	Me	q3	q1	Me	q3	q1	Me	q3	
OMSSA	54,5	58,5	80,0	90	132	201	57,5	101	116,5	$p < 0,001^*$
X-Tandem	85,0	125,0	197,0	169	191	400	142	170	326,0	$p = 0,127$
MyriMatch	80,3	133,0	174,0	167	209	381	135,5	203	243,5	$p = 0,098$
MS Amanda	73,5	105,5	145,8	135	194	380	110,5	164	233,5	$p = 0,012^*$
MS-GF+	84,3	126,5	161,0	150	212	404	135,5	175	307,0	$p = 0,075$
Comet	59,0	105,5	145,0	104	137	257	70,0	135	224,5	$p = 0,001^*$
Tide	64,5	74,5	127,3	140	162	322	90,5	145	203	$p = 0,002^*$
Andromeda	39,5	54,0	74,5	79	117	182	51,5	83	130,0	$p < 0,001^*$
Комбинация 8 ППМ	98,3	162,0	202,0	208	240	450	160,	233	321,5	

Примечание: q1 — первый квартиль, Me — медиана, q3 — третий квартиль; * — p по сравнению с комбинацией 8 ППМ.

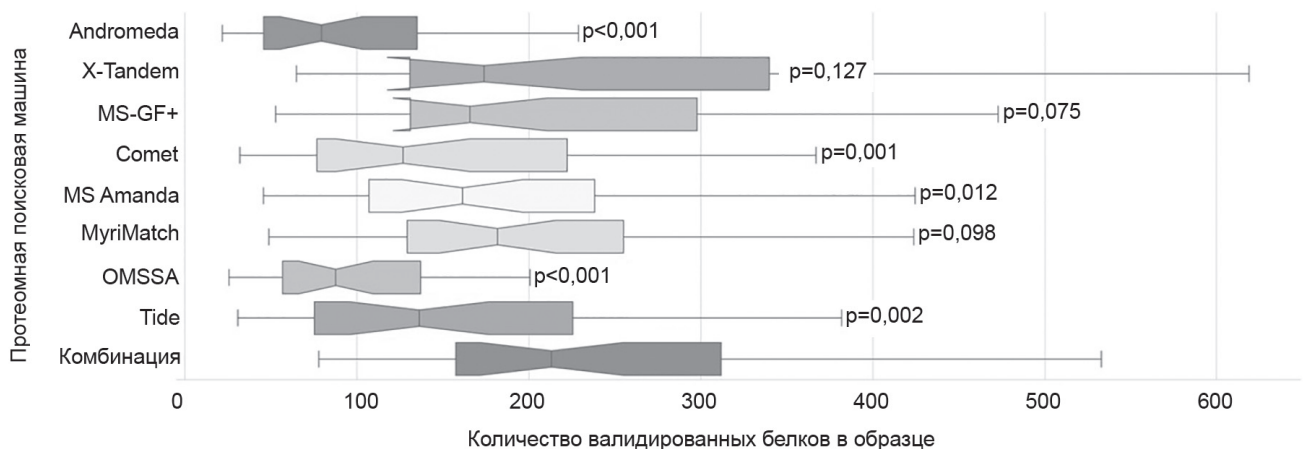


Рис. 2. Количество белков, идентифицированных в тканевых образцах (p указано по сравнению с комбинацией 8 ППМ)

что позволяет считать их сопоставимыми по эффективности с комбинацией 8 ППМ. Остальные ППМ показали достоверно меньшее количество идентифицированных молекул (рис. 2).

На рис. 3 схематически показано качественное совпадение идентифицированных белков при использовании разных алгоритмов поиска.

Центральная часть диаграммы демонстрирует общий для всех ППМ «выход». Объединенные зоны вокруг центральной части (на диаграмме — зоны пересечения овалов) включают белки, найденные одновременно двумя и более ППМ. Кроме того, в каждой ППМ был обнаружен спектр белков (на рис. 3 — периферические непересекающиеся области), не определенных другими ППМ, что объясняется особенностями работы алгоритма при соотношении спектров с последовательностью аминокислот. Включение в анализ молекул, идентифицированных как минимум 2 ППМ, позволяет, с одной стороны, увеличить количество выявленных

белков, с другой — установить более жесткие рамки валидации за счет того, что часть полученных результатов будет подтверждена разными программами. При использовании только 1 ППМ можно получить аналогичное количество «предсказаний», однако будет неясно, насколько данный результат воспроизводим в других ППМ.

На рис. 4 показано время, затраченное каждой ППМ на анализ всех тканевых образцов. X-Tandem показала наименьшее время сканирования ($p < 0,001$): медиана продолжительности обработки 34 образцов составила 1 мин, в то время как медиана продолжительности работы остальных ППМ варьировала от 1,85 до 4,71 мин. Продолжительность работы ППМ по анализу всех образцов не превышала 10 мин, поэтому, на какой бы алгоритм ни пал выбор исследователя, речь идет о сопоставимых временных затратах.

Сравнение эффективности разных ППМ уже проводилось зарубежными исследователями. В частности, было показано, что анализ с применением объединенных ППМ характеризуется высокой чувствительностью и нахождением большего количества белков, а использование белков только из «зон пересечения», установленных несколькими ППМ, придает исследованию большую специфичность [15]. D. Shteynberg и соавт. в сравнительном анализе 7 ППМ показали наибольшую эффективность комбинированного подхода над использованием отдельных ППМ (Inspect, Mascot, OMSSA, X-Tandem, Sequest, MyriMatch, SpectraST) [16]. При работе с клеточными линиями J. A. Paulo, в свою очередь, продемонстрировал, что включение в исследование

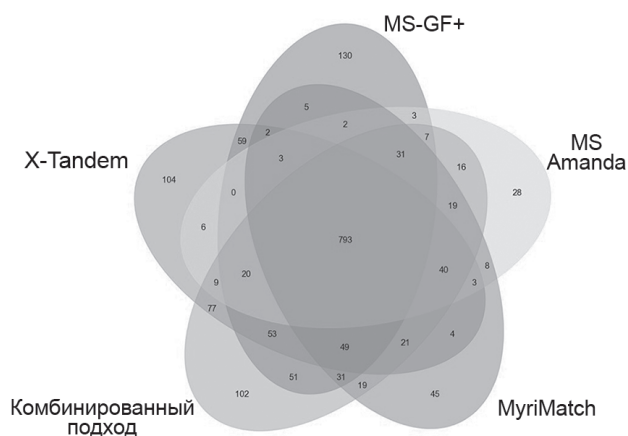


Рис. 3. Диаграмма Венна, отражающая разнообразие белков, идентифицированных ППМ

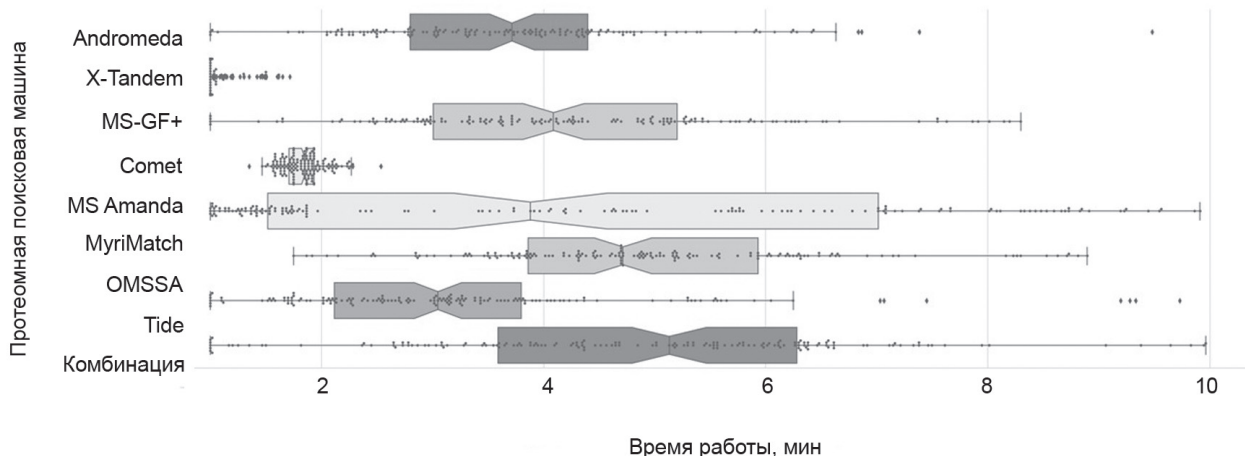


Рис. 4. Время, затраченное каждой ППМ на исследование всех тканевых образцов

репликатов — нескольких измерений одного и того же образца или нескольких образцов от одного индивидуума, также приводит к увеличению количества обнаруженных белков [17]. Z. F. Yuan и соавт. применили комбинацию pFind, Mascot, SEQUEST, ProteinPilot, PEAKS, OMSSA, COMPASS, X-Tandem и Andromeda для анализа посттрансляционных модификаций гистонов. При этом коммерческие ППМ pFind и Mascot идентифицировали наибольшее количество белков с модификациями. В обсуждении авторы отметили, что само по себе включение в поиск такого критерия, как «посттрансляционные модификации» приводит к нахождению большего количества «пептидов-кандидатов» по сравнению с использованием аналогичных ППМ, но без включения модификаций [18]. Это происходит за счет того, что программа в данном случае ищет не только строгое соответствие спектров определенным пептидам, но и допускает наличие некоторых отклонений в молекулярной массе и заряде из-за наличия модификаций. Тем самым возрастает количество предложенных СПС и вместе с тем количество ложноположительных результатов.

В отличие от перечисленных работ, в которых в качестве материала использовались клеточные культуры и свежая ткань, наша работа проводилась на фиксированной в формалине ткани. Это представляет интерес для исследователей, работающих с ретроспективным материалом, так как большая его часть хранится в виде парафиновых блоков.

Следует учитывать, что итог применения описанного алгоритма анализа, полученный на других исследуемых данных, может отличаться от предложенного ввиду особенностей самих данных. На результат могут повлиять химический состав образцов, их качество, тип масс-спектрометра, количество репликатов, выбор фиксированных и переменных посттрансляционных модификаций, диапазон масс родительских и дочерних ионов [18]. Дополнительным фактором является использование разными ППМ различающихся алгоритмов определения последовательности пептидов и пороговых значений спектров в процессе извлечения пиков [19]. Кроме того, имеет значение выбор базы аминокислотных последовательностей, используемой для идентификации белков. Наиболее популярной в протеомике яв-

ляется UniProtKB, поскольку данные в ней обновляются каждый месяц.

В дальнейшем планируется применять алгоритм для сравнения белкового состава тканевых образцов КРР большего количества пациентов. Этот подход позволит увеличить эффективность работы за счет технического планирования алгоритма без дополнительной пробоподготовки и материальных затрат на специализированное программное обеспечение.

Выводы

1. Среди ППМ с открытым кодом MS-GF+, X-Tandem и MyriMatch показывают наиболее эффективный результат с наибольшим количеством и разнообразием идентифицированных белков при контролируемой частоте ложноположительных результатов (1%).

2. Использование комбинации 2 и более ППМ является наиболее надежным способом для «отсечения» сомнительных результатов при сохранении высокой производительности анализа. При применении 1 ППМ можно получить большое количество «предсказаний», однако будет неясно, насколько данный результат воспроизводим в других ППМ.

3. X-Tandem является не только одной из наиболее эффективных ППМ по количеству идентифицированных белков, но и по скорости сканирования.

Контактная информация:

Рукша Ксения Геннадьевна — аспирант кафедры патологической анатомии.
Белорусский государственный медицинский университет.
Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.
Сл. тел. +375 (17) 398-72-37.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: К. Г. Р., А. С. П.
Сбор и обработка материала: К. Г. Р., Е. П. Ш., А. А. Д., А. С. П.
Статистическая обработка данных: Н. А. Е.
Написание текста: К. Г. Р.
Редактирование: Д. А. Д., А. С. П.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49(6): 1374—403.
2. Danese E., Montagnana M., Lippi G. Circulating molecular biomarkers for screening or early diagnosis of colorectal cancer: which is ready for prime time? *Ann. Transl. Med.* 2019; 7(21): 610.
3. Craig R., Beavis R. C. TANDEM: matching proteins with tandem mass spectra. *Bioinformatics.* 2004; 20(9): 1466—7.
4. Perkins D. N., Pappin D. J., Creasy D. M., Cottrell J. S. Probability-based protein identification by searching

sequence databases using mass spectrometry data. Electrophoresis. 1999; 20(18): 3551—67.

5. Tabb D. L., Fernando C. G., Chambers M. C. MyriMatch: highly accurate tandem mass spectral peptide identification by multivariate hypergeometric analysis. *J. Proteome Res. 2007; 6(2): 654—61.*

6. Eng J. K., McCormack A. L., Yates J. R. An approach to correlate tandem mass spectral data of peptides with amino acid sequences in a protein database. *J. Am. Soc. Mass Spectrom. 1994; 5: 976—89.*

7. Geer L. Y., Markey S. P., Kowalak J. A. et al. Open mass spectrometry search algorithm. *J. Proteome Res. 2004; 3(5): 958—64.*

8. Cox J., Neuhauser N., Michalski A. et al. Andromeda: a peptide search engine integrated into the MaxQuant environment. *J. Proteome Res. 2011; 10(4): 1794—805.*

9. Elias J. E., Gygi S. P. Target-decoy search strategy for mass spectrometry-based proteomics. *Methods Mol. Biol. 2010; 604: 55—71.*

10. Boekel J., Chilton J. M., Cooke I. R. et al. Multi-omic data analysis using Galaxy. *Nat. Biotechnol. 2015; 33(2): 137—9.*

11. Dorfer V., Pichler P., Stranzl T. et al. MS Amanda, a universal identification algorithm optimized for high accuracy tandem mass spectra. *J. Proteome Res. 2014; 13(8): 3679—84.*

12. Eng J. K., Jahan T. A., Hoopmann M. R. Comet: an open-source MS/MS sequence database search tool. *Proteomics. 2013; 13(1): 22—4.*

13. Mcllwain S., Tamura K., Kertesz-Farkas A. et al. Crux: rapid open source protein tandem mass spectrometry analysis. *J. Proteome Res. 2014; 13(10): 4488—91.*

14. Vaudel M., Burkhart J. M., Zahedi R. P. et al. PeptideShaker enables reanalysis of MS-derived proteomics data sets. *Nat. Biotechnol. 2015; 33(1): 22—4.*

15. Sultana T., Jordan R., Lyons-Weiler J. Optimization of the Use of Consensus Methods for the Detection and Putative Identification of Peptides via Mass Spectrometry Using Protein Standard Mixtures. *J. Proteomics Bioinform. 2009; 2(6): 262—73.*

16. Shteynberg D., Nesvizhskii A. I., Moritz R. L., Deutsch E. W. Combining results of multiple search engines in proteomics. *Mol. Cell Proteomics. 2013; 12(9): 2383—93.*

17. Paulo J. A. Practical and efficient searching in proteomics: a cross engine comparison. *Webmedcentral. 2013; 4(10): pii: WMCPLS0052.*

18. Yuan Z. F., Lin S., Molden R. C., Garcia B. A. Evaluation of proteomic search engines for the analysis of histone modifications. *J. Proteome Res. 2014; 13(10): 4470—8.*

19. Nesvizhskii A. I., Aebersold R. Interpretation of shotgun proteomic data: the protein inference problem. *Mol. Cell Proteomics. 2005; 4(10): 1419—40.*

Поступила 09.03.2020.

Принята к печати 12.05.2020.

¹Д. М. НИТКИН, ¹Н. А. ГРЕСЬ, ²П. В. МИЛОШЕВСКИЙ, ¹Т. М. ЮРАГА, ¹П. Т. ЖУРКО

ПОКАЗАТЕЛИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПРОГРЕССИИ

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

²Минская ордена Трудового Красного Знамени областная клиническая больница», Минск, Беларусь

Цель исследования. Определить диагностическую информативность клинико-лабораторных показателей, характеризующих активность воспалительного процесса в прогрессии доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Материал и методы. У 132 пациентов с ДГПЖ и 54 здоровых мужчин (контрольная группа) в возрасте 45—60 лет определяли содержание цитокинов в сыворотке крови и моче, С-реактивного белка (СРБ), цинка и антиокислительную активность сыворотки крови

Результаты. Установлено клинически значимое по сравнению с контрольной группой увеличение ($p < 0,05$) в сыворотке крови цитокинов, рассматриваемых в качестве ключевых медиаторов воспаления у пациентов с ДГПЖ. Выявленная статистически значимая корреляционная зависимость ИЛ-6 и ИЛ-8 по сравнению с контрольной группой на уровне положительной заметной ($r = 0,57$) и α -ФНО с ИЛ-8 сыворотки крови на уровне высокой положительной заметной ($r = 0,71$) подтверждает связь между хроническим воспалением предстательной железы и прогрессией ДГПЖ.

Статистически значимых различий уровней цитокинов в моче у пациентов с ДГПЖ по сравнению с контролем не получено ($p > 0,05$).

Уровень СРБ и значение антиокислительной активности сыворотки крови имели неспецифический характер и оказались менее значимы для прогнозирования прогрессии гиперплазии предстательной железы. Определение в сыворотке крови цинка, участвующего в регуляции продукции цитокинов, выявило цинкдефицитные состояния у 38,7% обследованных.

Заключение. Некоторые цитокины, особенно ИЛ-8, могут применяться в качестве дополнительных прогностических биомаркеров активности гиперпластических процессов в предстательной железе.

Ключевые слова: интерлейкин-6, интерлейкин-8, α -фактор некроза опухоли, СРБ, общая антиокислительная активность сыворотки крови, цинк, доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Objective. To determine the diagnostic informational value of indicators characterizing the inflammatory process activity in the benign prostatic hyperplasia (BPH) patients.

Materials and methods. The blood serum and urine cytokines, the blood serum C-reactive protein (CRP), zinc, and antioxidant activity were determined in 132 BPH patients and in 54 healthy men (control) aged 45-60 years.

Results. The serum cytokines considered the key inflammation mediators in BPH persons increased significantly in comparison with those in the control group ($p < 0.05$). The statistical significance of the IL-6 and IL-8 correlation dependence in comparison with the control group positively noticeable ($r = 0.57$) and of the TNF α with the blood serum IL-8 highly positively noticeable ($r = 0.71$) provides the association between the prostate chronic inflammation and the BPH progression. No statistically significant difference in the urine cytokine levels in the BPH patients and in the control group ($p > 0.05$) was revealed. The level of CRP levels and the blood serum antioxidant activity were non-specific and less informative for predicting of the BPH progression. The blood serum zinc considered to be important in the cytokine production regulation was low statistically. The zinc deficiency was revealed in 38.7% of the patients examined.

Conclusion. Cytokines, IL-8 in particular, can be used as additional prognostic biomarkers of the activity of prostate hyperplastic processes.

Key words: interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor α , CRP, total antioxidant activity of blood serum, zinc, benign prostatic hyperplasia.

HEALTHCARE. 2020; 10: 55—61.

INFLAMMATORY ACTIVITY INDICATORS IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA PATIENTS AT HIGH RISK OF PROGRESSING

D. M. Nitkin, N. A. Gres, P. V. Milasheuski, T. M. Yuraha, P. T. Zhurko

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — хронический процесс с ранней инициацией и медленной прогрессией. Помимо причинной функции гормональных и метаболических нарушений (возрастное нарушение андрогенного статуса,

висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия), в последнее время активно обсуждается и становится мотивом для научных исследований роль локального воспаления в патогенезе данной патологии.

Значительная распространенность хронического воспаления предстательной железы при ее доброкачественной гиперплазии послужила основанием для выдвижения гипотезы, предполагающей хронизацию процесса заживления при повреждении ткани воспалительным инфильтратом с последующим прогрессирующим увеличением простаты [1].

Эпидемиологические исследования показали, что заболеваемость и распространенность ДГПЖ растет с увеличением возраста, а ее прогрессия является гормонозависимой и связана с воспалением предстательной железы [2].

Целью исследования явилось изучение основных показателей активности провоспалительного процесса в сыворотке крови и моче для оценки их диагностической информативности при определении вклада медиаторов иммунной системы в патогенез развития ДГПЖ.

Материал и методы

Объектом исследования явились пациенты ($n=132$) с ДГПЖ в возрасте 45—60 лет. В качестве критериев формирования групп наблюдения в зависимости от состояния предстательной железы использовали: объем предстательной железы более 20 см³; значение общего простатоспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови до 4 нг/мл (при ПСА более 4 нг/мл выполняли трансректальную пункционную биопсию простаты под ТРУЗИ-контролем); выраженность симптомов нижних мочевых путей (суммарный балл по шкале IPSS). Группу контроля составили 54 здоровых мужчины в том же возрасте.

Уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), α -фактора некроза опухоли (α -ФНО) в сыворотке крови и моче определяли с помощью иммуноферментного анализа, концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови — иммунотурбидиметрическим методом, а общую антиокислительную активность и содержание цинка в сыворотке крови — спектрофотометрическим методом.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с учетом вычислительных методов, рекомендованных для биологии и медицины, с использованием пакетов приложений Microsoft Office XP и программы STATISTICA (версия 6.0). Анализ статистической значимости различий показателей в сравниваемых группах проведен с использованием

t -критерия Стьюдента. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25—75]). Для оценки связи между отдельными показателями применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена с учетом статистически значимых различий ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Предстательная железа считается иммунокомпетентным органом и, как правило, содержит небольшое количество Т- и В-клеток, макрофагов и тучных клеток, которые находятся в стромальной и железистой тканях [3]. Лимфоциты и макрофаги воспалительных инфильтратов стимулируют продукцию таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, α -ФНО, которые могут вызвать фибромускулярный рост предстательной железы и запустить механизм хронического иммунного ответа, стимулирующего снова высвобождение лимфоцитов и макрофагов, создавая локальный порочный круг. В последние годы подвергаются анализу повышенные уровни провоспалительных цитокинов и СРБ как индикаторы пролиферации гладкой мускулатуры простаты.

Цитокины ИЛ-6, ИЛ-8 и α -ФНО рассматриваются как ключевые медиаторы воспаления в иницировании и прогрессировании ДГПЖ [4]. ИЛ-6 является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции. Он обеспечивает трансформацию клеток, подготовленных к синтезу антител, в активные их продуценты. Усиленная выработка α -ФНО в крови начинается при проникновении в организм инфекционных агентов и их токсинов, что отражает не только активность иммунной системы (усиление пролиферации В- и Т-лимфоцитов), но и подтверждает наличие в организме патологического процесса и повреждения тканей.

Результаты исследования уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ДГПЖ с учетом особенностей характера течения процесса по сравнению с лицами из группы контроля представлены в табл. 1.

В анализируемых группах установлено клинически значимое повышение изучаемых показателей у пациентов с ДГПЖ по сравнению с контролем. Отсутствие изменений ИЛ-6 в сыворотке крови по сравнению с контролем

Таблица 1

Содержание цитокинов в сыворотке венозной крови у пациентов с различными клиническими вариантами течения ДГПЖ

Показатель	ИЛ-6, пг/мл		ИЛ-8, пг/мл		α-ФНО, пг/мл	
	1—10		1—10		0—8,21	
Референсные значения						
Группа контроля	4,33±1,89	4,19 [1,29—10,36]	7,41±3,67	7,54 [2,13—22,00]	3,48±1,73	3,35 [0,79—12,00]
Пациенты с ДГПЖ:	5,35±3,08*	4,55 [1,26—32,50]	13,96±7,30**	11,66 [3,69—42,27]	7,75±4,98**	6,01 [1,10—24,50]
латентное течение (n=16)	4,57±1,55	4,40 [1,26—8,16]	14,24±5,50**	14,59 [4,56—23,66]	7,60±4,45**	6,46 [2,20—15,70]
риск прогрессии (n=74)	5,31±3,66*	4,51 [1,26—32,50]	14,46±7,95**	11,85 [3,69—42,27]	8,68±5,49**	6,35 [1,10—24,50]
прогрессирующее течение (n=42)	5,70±2,30*	4,67 [2,36—12,76]	12,98±6,73**	10,54 [4,56—28,50]	6,16±3,77**	5,17 [1,68—18,90]

*p=0,02; **p=0,00000.

зарегистрировано только у пациентов с латентным течением заболевания, что можно объяснить доброкачественностью течения данной формы патологии и сопоставимостью состояния здоровья у пациентов с ДГПЖ и здоровых лиц.

Для выяснения вклада медиаторов иммунной системы в развитие воспалительного процесса в предстательной железе проводилось определение цитокинов в моче. В утренней порции мочи определяли ИЛ-6, ИЛ-8, α-ФНО, уровень содержания которых представлен в табл. 2. Полученные результаты (пг/мл) соотносились с индивидуальными значениями креатинина в моче (ммоль/л) и выражались как пг/ммоль Cr [5].

Статистически значимых различий уровня изучаемых показателей у пациентов с ДГПЖ по сравнению со значениями у здоровых мужчин не выявлено.

На основании данных, представленных в доступной литературе, мы видим следующее объяснение этому факту. Достаточно ограни-

ченное диагностическое использование теста определения цитокинов в моче обусловлено невозможностью определения их в доступных биологических значениях из-за короткодистантного действия, то есть ауто- и паракринного эффекта: в связи с «эндокринным механизмом» лишь немногие из цитокинов сохраняют свою активность на периферии [6].

Данное положение подтверждается в ряде исследований, в ходе которых установлена низкая частота идентификации в моче цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, α-ФНО): в контрольной группе их медиана была меньше нижнего порога чувствительности используемого метода [5]. Появление цитокинов в моче В. И. Кириллов и соавт. рассматривают как диагностический фактор, включающийся в патологический процесс при развитии инфекционной воспалительной патологии мочевой системы, который может быть использован для топической диагностики очага поражения. Так, при пиелонефрите отмечается 20-кратное увеличение

Таблица 2

Содержание цитокинов в моче у пациентов с различными клиническими вариантами течения ДГПЖ

Показатель	ИЛ-6, пг/ммоль Cr		ИЛ-8, пг/ммоль Cr		α-ФНО, пг/ммоль Cr	
Группа контроля	0,70±0,37	0,63 [0,20—2,03]	0,82±0,61	0,65 [0,25—3,28]	0,46±0,26	0,39 [0,15—1,67]
Пациенты с ДГПЖ:	0,65±0,48	0,51 [0,23—3,17]	1,06±0,96	0,78 [0,22—8,26]	0,42±0,31	0,34 [0,09—1,86]
латентное течение (n=16)	0,69±0,69	0,58 [0,29—3,17]	0,66±0,37	0,53 [0,27—1,54]	0,43±0,37	0,31 [0,13—1,72]
риск прогрессии (n=74)	0,63±0,47	0,48 [0,23—2,72]	1,15±1,14	0,92 [0,23—8,26]	0,41±0,28	0,34 [0,09—1,81]
прогрессирующее течение (n=42)	0,67±0,40	0,54 [0,24—1,99]	1,05±0,72	0,77 [0,22—2,97]	0,45±0,33	0,35 [0,10—1,86]

суммарной концентрации изучаемых цитокинов в моче с наибольшим вкладом со стороны ИЛ-8, хотя частота его повышенных значений мало отличалась от случаев с неклассифицируемой инфекцией мочевой системы. Полученный нами достоверно значимый более высокий уровень цитокинов в сыворотке крови имеет диагностическую значимость, так как эти факторы роста взаимодействуют не только с воспалительными клетками в очаге поражения, но и со стромальными и эпителиальными клетками предстательной железы.

По нашему мнению, статистически значимое превышение средних значений ИЛ-6, ИЛ-8 и α -ФНО в сыворотке крови по сравнению с показателями в контрольной группе определяет их особую роль при ДГПЖ в силу ряда причин.

1. Совокупность свойств ИЛ-6 и ИЛ-8 как факторов дифференцировки ставит их в единый ряд с наиболее важными эндогенными регуляторами иммунных и воспалительных процессов в организме. Между провоспалительными цитокинами, для которых характерны синергидные эффекты, существуют достаточно сложные взаиморегулирующие отношения. Если рассматривать, согласно данным литературы, в едином ряду совокупность свойств ИЛ-6 и ИЛ-8, то этот факт частично подтверждает выявленная нами статистически значимая корреляционная связь этих двух показателей в контрольной группе на уровне положительной заметной ($r=0,57$). Повышенное содержание ИЛ-6 ассоциируется с понятием маркера «агрессивности» течения заболевания. Согласно современным представлениям, дисбаланс продукции цитокинов, в частности ИЛ-6 и ИЛ-8, играет ключевую роль в патогенезе многих заболеваний [7].

2. ИЛ-8 является неизменным звеном биологической мультисистемы — цитокиновой сети, необходимой организму для осуществления межклеточных взаимодействий, и представляет собой связующее звено между хроническим воспалением предстательной железы и развитием ДГПЖ. Этот цитокин продуцируется эпителиальными клетками предстательной железы и может индуцировать экспрессию фибробластов-2, мощного стромального и эпителиального фактора роста, способствующего аномальной пролиферации клеток предстательной железы.

3. Среди эффектов α -ФНО, помимо его роли как маркера наличия воспалительного процес-

са в организме, следует также отметить возможность снижения тестостерона и повышенные значения данного цитокина при ожирении, поскольку жировые клетки вырабатывают α -ФНО, с которым связывают также инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа.

С этих позиций «просматривается» патогенетическая роль цитокинов при развитии ДГПЖ, риск прогрессии которой увеличивается у лиц с наличием метаболического синдрома и андрогенного дефицита, частота которых в используемой выборке пациентов при прогрессирующем течении ДГПЖ составила 93 и 56,1% соответственно. Данная информация подтверждается показателями корреляции. Так, α -ФНО в сыворотке крови статистически значимо коррелирует с ИЛ-8 на уровне высокой ($r=0,64$) положительной связи.

Согласно полученным данным описательной статистики, содержание ИЛ-6, ИЛ-8 и α -ФНО в сыворотке крови у пациентов с ДГПЖ статистически значимо повышено по сравнению с контролем и не имеет клинически значимых различий по данным исследования этих тестов в моче. Исходя из этого, определение диагностической информативности на основании вычисления критериев диагностической чувствительности и диагностической специфичности проведено только для цитокинов сыворотки крови. Результаты оценки этих показателей представлены в табл. 3.

Se показывает долю пациентов, имеющих признаки ДГПЖ, у которых уровень данного цитокина превышает пороговое значение. В случае отрицательного результата (низкие значения цитокинов) наличие воспаления маловероятно. Sp свидетельствует о способности при отсутствии признаков патологии не давать ложноположительных результатов (повышенные показатели цитокинов).

Вероятность того, что у пациента будет получен положительный результат теста (Se), является наиболее высокой у ИЛ-8 (64,4%). С нашей точки зрения, такой показатель для ИЛ-8 против значения 6,1% у ИЛ-6, по-видимому, обусловлен различной степенью статистически значимых различий уровня этих цитокинов при ДГПЖ по сравнению с контролем ($p=0,0000$ для ИЛ-8 против $p=0,02$ для ИЛ-6). Sp характерна для всех трех показателей и колеблется в диапазоне 85,2 — 98,1%.

Таблица 3

Оценка критериев диагностической надежности исследования показателей провоспалительной активности (ИЛ-6, ИЛ-8, α -ФНО) в сыворотке крови при ДГПЖ у мужчин

Показатель	Группа контроля	Пациенты с ДГПЖ	n	p	Se	Sp
ИЛ-6	4,33±1,89	5,35±3,08*	8	0,02	6,1	98,1
ИЛ-8	7,41±3,67	13,96±7,30*	85	0,00000	64,4	85,2
α -ФНО	3,48±1,73	7,75±4,98*	43	0,00000	32,6	98,1

Примечания: * — достоверность различий показателей в группе контроля и у пациентов с ДГПЖ; n — частота случаев повышения концентрации цитокинов в сыворотке крови; Se — диагностическая чувствительность; Sp — диагностическая специфичность.

Особенности продукции цитокинов могут служить дополнительным объективным критерием направленности воспалительной реакции у пациентов с ДГПЖ.

Для оценки степени воспаления в практической медицине часто используют уровень СРБ. Биосинтез острофазных белков гепатоцитами регулируется всей группой провоспалительных цитокинов. Существенный вклад в «управление» синтезом острофазных белков, сопутствующих воспалению, вносят ИЛ-6 и α -ФНО, что позволяет использовать их для мониторинга течения заболеваний и определения тактики лечения. Особая роль гепатоцитактивирующего фактора отводится ИЛ-6. По данным литературы, уровень ИЛ-6 в сыворотке крови при развитии острой фазы воспаления коррелирует с содержанием СРБ и уровнем лихорадки у пациента [8]. В выполненных исследованиях статистически значимой зависимости этих показателей не выявлено ($r=0,05$). Данный факт, с нашей точки зрения, не противоречит литературному источнику, поскольку анализ показателей выполнялся при хроническом, а не при острофазном воспалительном процессе. Кроме того, изменение этих показателей не всегда происходит синхронно. Так, несмотря на то, что ИЛ-6 является самым мощным индуктором СРБ, часто при увеличении значений ИЛ-6 может отмечаться нормальный уровень данного белка в результате того, что повышение уровня цитокина в сыворотке крови может предшествовать подъему уровня СРБ.

При низких значениях СРБ (3,64±2,64 мг/л) у здоровых лиц имеет место статистически значимое ($p<0,01$) повышение среднего уровня данного белка у пациентов с ДГПЖ (6,38±5,12 мг/л) независимо от характера течения процесса.

Окислительный стресс, играющий важную роль в процессе старения организма, опреде-

ляет патогенетическое воздействие на связанные с возрастом заболевания, в частности такие, как ДГПЖ [9]. Баланс между окислительным стрессом и антиоксидантными компонентами клеток имеет определенное значение в развитии заболеваний предстательной железы. Активность антиоксидантных ферментов снижается у пациентов с ДГПЖ по сравнению со здоровыми лицами. Ткань предстательной железы уязвима для окислительного повреждения ДНК из-за более высокой скорости обновления клеток и меньшего количества репарационных ферментов ДНК. Воспаление предстательной железы может вызвать генерацию свободных радикалов. Как макрофаги, так и нейтрофилы являются источником свободных радикалов, которые индуцируют гиперпластическую трансформацию в ткани предстательной железы и ДНК с помощью окислительного стресса. Повреждение ткани предстательной железы и окислительный стресс могут привести к компенсационной клеточной пролиферации, в результате чего активируется гиперпластический рост [10].

Для установления про-/антиоксидантного потенциала организма был использован параметр оценки общей антиокислительной активности (АОА) сыворотки крови в качестве интегрального показателя. Средние его значения, равно как и значения медианы, были равновелики во всех группах (1,22±0,27 — 1,28±0,26 мкмоль/л) и соответствовали значениям нормы. Вместе с тем процент умеренно сниженных показателей встречался одинаково часто (в среднем до 25%) как в контроле, так и при ДГПЖ.

Проведенное исследование интерлейкинов дополнено определением уровня содержания в сыворотке крови цинка в связи с реализацией роли этого микроэлемента в иммунной системе на уровне активации, пролиферации

и дифференцировки при регуляции продукции цитокинов [11]. Цинк осуществляет многофункциональные иммуотропные эффекты посредством ферментативных и неферментативных механизмов, регулирующих физико-химические свойства мембран иммунокомпетентных клеток:

- является ключевым компонентом тимозина, реализующего эффекты тимуса на Т-клеточное звено иммунной системы;

- участвует в депонировании и стабилизации инсулина, оказывающего модулирующий эффект на все инсулинзависимые клетки организма, к которым относятся и иммунциты;

- воздействует на рецепторы цитокинов;

- контролирует продукцию иммуноглобулинов.

При отсутствии диагностически значимых различий величин концентрации цинка в сыворотке крови при ДГПЖ по сравнению с группой контроля полученные результаты свидетельствуют о тенденции к снижению уровня цинка в организме мужчин, представляющих настоящую выборку. Индивидуальная оценка показателя выявила дефицитные состояния данного микроэлемента во всех группах наблюдения в среднем на 38,7%. Средние значения содержания цинка соответствовали нижней границе нормы (17—23 мкмоль/л) как в контроле (16,81±5,56 мкмоль/л), так и у пациентов с ДГПЖ (17,73±5,65 мкмоль/л). Кроме того, дефицит цинка приводит к повышению в организме уровня α -ФНО. Изучение корреляционных связей показало статистически значимую ($p < 0,05$) положительную связь цинка с ИЛ-6 и ИЛ-8 на уровне умеренной ($r = 0,29$ и $r = 0,39$ соответственно) в группе контроля.

Таким образом, развитие и прогрессирование ДГПЖ представляет собой сложный процесс, регулируемый комплексом различных факторов, из которых хроническое системное и локальное (в тканях простаты) воспаление рассматривается в качестве одного из возможных механизмов, приводящих к гиперплазии простаты. Изучение роли воспаления в формировании ДГПЖ и клинико-лабораторное обнаружение этих факторов позволит расширить понимание механизмов, участвующих в патогенезе развития гиперпластических процессов в железе. Особенности продукции ИЛ-6, ИЛ-8 и α -ФНО являются дополнительным объектив-

ным критерием направленности воспалительной реакции. Некоторые цитокины, особенно ИЛ-8, имеющие доказанную провоспалительную активность, могут получить потенциальное применение при изучаемой патологии в качестве прогностических биомаркеров.

Из изучаемых нами показателей оценки воспалительно-пролиферативного процесса в простате (общая антиокислительная активность сыворотки крови, уровень цинка в сыворотке крови и СРБ) выявленные изменения имели неспецифический характер для оценки гиперпластических процессов в простате пациентов исследуемых групп. Согласно проведенному анализу результатов, можно согласиться с мнением А. Z. Lu и соавт. о том, что для прогнозирования тяжести болезни определение уровня ИЛ-8 более информативно, чем исследование концентрации СРБ [13].

Углубленное исследование роли воспаления в формировании ДГПЖ и клинико-лабораторное подтверждение его обнаружения позволит расширить понимание механизмов, участвующих в патогенезе развития гиперпластических процессов в железе. Высокая распространенность хронического воспаления предстательной железы при ДГПЖ определяет необходимость оценивать этот показатель также у пациентов, которые не нуждаются в биопсии простаты.

Контактная информация:

Милошевский Павел Валентинович — врач-уролог, зав. урологическим отделением № 1. Минская областная клиническая больница. Агр. гор. Лесной-1, 223040, Минский район. Сл. тел. +375 17 265-22-21.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. М. Н., Н. А. Г., П. В. М., Т. М. Ю.

Сбор и обработка материала: Н. А. Г., П. В. М., Т. М. Ю.

Статистическая обработка данных: П. В. М., Т. М. Ю., П. Т. Ж.

Написание текста: Н. А. Г., П. В. М., Д. М. Н.

Редактирование: Д. М. Н., Н. А. Г., П. В. М.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bostanci Y., Kazzazi A., Momtahan S. et al. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. *Curr. Opin. Urol.* 2013; 23(1): 5—10.
2. Chughtai B., Lee R., Te A., Kaplan S. Role of inflammation in benign prostatic hyperplasia. *Rev. Urol.* 2011; 13(3): 147—50.
3. Norstrom M. M., Redestad E., Sundberg B. et al. Progression of benign prostatic hyperplasia is associated with pro-inflammatory mediators and chronic activation of prostate-infiltrating lymphocytes. *Oncotarget.* 2016; 7(17): 23581—93.
4. Gandaglia G., Briganti A., Gontero P. et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and

progression of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2013; 112(4): 432—41.

5. Кириллов В. И., Богданова Н. А., Никитина С. Ю. Диагностическая значимость определения цитокинов мочи при заболевании мочевой системы у детей. *Рос. Вестн. перинатол. и педиатр.* 2016; 61(5): 82—8. [Kirillov V. I., Bogdanova N. A., Nikitina S. Yu. Diagnostic value of urine cytokines determination in childish urinary system diseases. *Ros. Vestnik perinatol. i pediatri.* 2016; 61(5): 82—8. (in Russian)]

6. Кетлинский С. А., Симбирский А. С. Цитокины. СПб.: Фолиант; 2008. 552 с. [Ketlinskiy S. A., Simbirskiy A. S. Cytokines. SPb.: Foliant; 2008. 552 s. (in Russian)]

7. Галактионов В. Г. Иммунология. Москва: Академия; 2004. 520 с. [Galaktionov V. G. Immunology. Moscow: Akademiya; 2004. 520 s. (in Russian)]

8. Schauer I. G., Rowley D. R. The functional role of reactive stroma in benign prostatic hyperplasia. *Differentiation.* 2011; 82(4—5): 200—10.

9. Minciullo P. L., Inferrera A., Navarra M. et al. Oxidative stress in benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *Urol. Int.* 2015; 94(3): 249—54.

10. Ficarra V., Rossanese M., Zazzara M. et al. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy. *Curr. Urol. Rep.* 2014; 15(12): 463. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11934-014-0463-9>.

11. Кудрин А. В., Скальный А. В., Жаворонков А. А. и др. Иммунофармакология микроэлементов. Москва: КМК; 2000. 537 с. [Kudrin A. V., Skalny A. V., Zhavoronkov A. A. i dr. Immunopharmacology of microelements. Moscow: KMK; 2000. 537 s. (in Russian)]

12. Ficarra V., Sekulovic S., Zattoni F. et al. Why and how to evaluate chronic prostatic inflammation. *Eur. Urol. Suppl.* 2013; 12(5): 110—15.

13. Lu A. Z., Wang L. B., Zhang M. Z., Zhang X. Association of interleukin 8 single nucleotide polymorphisms with the susceptibility to respiratory syncytial virus infection. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2007; 45(2): 100—4.

Поступила 23.06.2020.

Принята к печати 24.07.2020.

Читайте в следующих номерах:

Клиническая медицина

- ✓ Павлова О. С. и соавт. Взаимосвязь традиционных и генетических факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом сонных артерий

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ Слизень В. В. и соавт. Полногеномное секвенирование изолята *Mycobacterium tuberculosis*: клиническое и эпидемиологическое значение

Лекции и обзоры

- ✓ Абаев Ю. К. Хороший доктор. Часть 12. Интуиция и врачевание
- ✓ Михайлов А. Н. Рентгенологическая классификация остеохондроза шейного отдела позвоночника

Этика и деонтология

- ✓ Сокольчик В. Н. Взаимоотношения врача и пациента



1261. Who gets a COVID vaccine first? Access plans are taking shape. Кто первым получит вакцину от COVID? Формирование очередности распределения доступа к вакцине. ВОЗ и Национальная академия наук США предложили план распределения вакцины от коронавируса среди жителей США. Этап I — медицинские работники и работники службы быстрого реагирования (5% населения США). Этап II — люди, имеющие сопутствующие заболевания, которые повышают риск тяжелого течения или вероятность смерти от COVID-19, пожилые люди, проживающие в густонаселенных районах (10%). Этап III — работники служб, подверженные высокому риску заражения (30–35%). Этап IV — молодые люди, дети и работники служб, подвергающиеся повышенному риску заражения (40–45%). Этап V — остальные жители (5–15%). В плане отмечается, что руководители государства должны иметь ранний доступ к вакцинации.



1262. When Will We Have a Vaccine? Understanding Questions and Answers about Covid-19 Vaccination.

Когда у нас будет вакцина? Общие вопросы и ответы о вакцинации против Covid-19. Необходимо соблюдение трех условий. Во-первых, общественность должна быть уверена, что вакцина безопасна и эффективна. Во-вторых, вакцина должна быть доступной. В-третьих, чтобы вернуться к предпандемическим условиям, использование вакцины должно быть достаточно широким для того, чтобы обеспечить защиту общества (коллективный иммунитет), 60–70% населения должны обладать иммунитетом в результате естественной инфекции или вакцинации. Управление по надзору за качеством медикаментов заявило, что не пойдет на компромиссы, так как дело касается оценки безопасности и эффективности вакцинации. Сейчас необходимы усилия по вовлечению заинтересованных сторон в образовательные стратегии вакцинации от Covid-19, установление контакта между клиницистами и общественностью. Когда научные исследования, процессы взаимодействия, коммуникации и образовательные усилия, предпринятые на этапе клинических испытаний, укрепят доверие и приведут к рекомендациям по вакцинации, в США появится безопасная и эффективная вакцина.



1263. Reforming Health Care: The Single System Solution. Реформирование здравоохранения: создание единой системы.

Пандемия коронавируса выявила и усугубила недостатки американской системы здравоохранения. Учитывая политическую поляризацию, в США ожидаются ожесточенные дебаты о реформе системы здравоохранения. Авторы отмечают три основные причины ее неэффективности: ошибочные предположения, которые приводят к переоценке преимуществ медицинских вмешательств, не используются возможности для улучшения работы; неадекватные информационные системы, которые не обеспечивают доступность данных там, где это необходимо; разрозненные, не централизованные системы обеспечения медицинскими услугами, страхованием. Для решения этих проблем необходимо принять единую систему подхода к предоставлению и оплате медицинских услуг, где исчерпывающая информация в режиме реального времени дает возможность предоставлять более качественную медицинскую помощь. Расходы на здравоохранение в США на 50% превышают таковые в других развитых странах. Выделены уязвимые группы населения: национальные меньшинства, бедные слои населения. Отмечены проблемы с качеством и безопасностью медицинской помощи: существуют большие различия в уровне смертности между разными госпиталями. Увеличивается нагрузка на медицинских работников. Это указывает на глубинные проблемы на рынке здравоохранения. Для устранения проблем американцы должны перестроить систему, инвестировать средства в информационное обеспечение, создать единую, унифицированную систему управления, оплаты и страхования.



1264. Attacks on Public Health Officials During COVID-19. Преследование руководителей здравоохранения

во время COVID-19. Преследования руководителей здравоохранения за принятые меры по защите общества от COVID-19 необычны по своему масштабу и характеру. С начала пандемии 27 руководящих медицинских сотрудников подали в отставку или были уволены, поскольку подвергались доксингу (публикации частной информации для преследований) разгневанными демонстрантами дома, на работе, в социальных сетях, некоторым угрожали телесными повреждениями. Это отражает неправильное понимание существующих проблем пандемии, предвзятость в восприятии человеческого риска и упадок общей культуры в обществе. Некоторые из этих причин трудно устранить, но выборные должностные лица и должностные лица здравоохранения могут предпринять определенные действия для решения данной проблемы. Упадок культуры в политическом дискурсе США сделал психологическое давление обычным явлением и привел к забвению традиционных способов разрешения конфликтов. Ситуация накаляется еще больше, когда лидеры государства критикуют руководителей системы здравоохранения. Члены президентской администрации, Конгресса также проявляют враждебность по отношению к экспертам, что еще более повышает накал ситуации. На уровне штатов и на местном уровне преследования носили еще более агрессивный характер. Так, словесные заявления являлись не просто риторическими формами, а становились основой для персонализированных угроз. Для осуществления изменений представители администрации, законодатели и судьи могут выражать гражданское несогласие, используя исключительно правовые средства, имеющиеся в их распоряжении. Необходимы дискуссии, чтобы найти баланс между сторонниками поддержания экономики и сохранением здоровья населения. В некоторых случаях только медицинские работники имеют право издавать приказы в области здравоохранения. Должностным лицам системы здравоохранения следует искать эффективные и безопасные способы привлечения общественности к определению политики в отношении COVID-19. В таком случае люди будут убеждены в том, что чиновники с пониманием относятся к ценностям общества и принимают законы в его интересах. Руководители общественного здравоохранения должны открыто сообщать о доказательной основе своих решений — такие коммуникации способствуют консолидации общества, вовлекают граждан в работу по реагированию на пандемию. Медицинские работники также могут поддерживать общественное мнение, за исключением чрезвычайных ситуаций. Регулярное общение, дискуссии способствуют развитию понимания и доверия между медицинским и гражданским сообществом, которые являются столь необходимыми во время кризиса. В условиях глобальной пандемии стране как никогда необходимы сильные лидеры в управлении здравоохранением. Преследование организаторов здравоохранения должно прекратиться; вместо этого все усилия должны быть направлены на борьбу с вирусом.





Л. В. ЯКУБОВА

ОПТИМИЗАЦИЯ СТАТУСА ВИТАМИНА D В ОРГАНИЗМЕ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ ОТ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Отражены последние данные о роли витамина D в модулировании иммунного ответа в отношении вирусных инфекций дыхательных путей и его профилактического и терапевтического потенциала при этих заболеваниях. Представлены результаты исследований, раскрывающих патофизиологические механизмы участия витамина D во врожденном и адаптивном иммунном ответе на инфекционный агент, ассоциации уровня витамина D с острыми респираторными вирусными инфекциями, гриппом, COVID-19 и пневмонией. Описаны особенности применения холекальциферола для оптимизации статуса витамина D в организме.

Ключевые слова: витамин D, холекальциферол, острые респираторные вирусные инфекции, грипп, COVID-19, пневмония.

The aim of this review was to provide an update of the vitamin D role in modulating the immune response against respiratory viral infections and its preventive and therapeutic potential in these diseases. The paper presents results of studies revealing the pathophysiological mechanisms of the vitamin D participation in the innate and adaptive immune response to an infectious agent, of the vitamin D level association with acute respiratory viral infections, influenza, COVID-19 and pneumonia. The features of the cholecalciferol supplementation to optimize the body status of vitamin D are described.

Key words: vitamin D, cholecalciferol, acute respiratory viral infections, influenza, COVID-19, pneumonia.

HEALTHCARE. 2020; 10: 63—70.

OPTIMIZATION OF VITAMIN D STATUS TO ENHANCE IMMUNE PROTECTION FROM ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS

L. V. Yakubova

Витамин D можно назвать самым популярным витамином XXI века благодаря стремительному росту научных исследований, с помощью которых открыта его разнонаправленная высокая активность в организме. Ввиду широко распространенного дефицита витамина D в различных популяциях по всему миру, в том числе в Республике Беларусь, особенно важны результаты новейших исследований по его влиянию на иммунную систему в борьбе с трудно поддающимися лечению вирусными инфекциями. Результаты ряда исследований показали обратную связь между уровнем витамина D в крови и заболеваемостью острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), гриппом, пневмонией и скоростью заражения короновирусной инфекцией COVID-19.

Цель обзора — представить последние данные о роли витамина D в модулировании иммунного ответа в отношении вирусных инфекций дыхательных путей и его профилактического и терапевтического потенциала при этих заболеваниях.

По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, за период 2010—

2019 г. ежегодно болели гриппом от 9 до 45 млн человек, в результате чего было зафиксировано от 4 до 21 млн посещений пациентов врачами, 140 000—810 000 госпитализаций и 23 000—61 000 смертей [1]. Грипп, как известно, имеет сезонность. В свое время R. Edgar Hope-Simpson предположил, что солнечная радиация создает «сезонный стимул», который влияет на развитие гриппа А и существует сезонная система стероидных гормонов, которая влияет на иммунную систему человека [2]. В последующем результаты ряда научных исследований связали «сезонную стимуляцию» иммунной системы именно с витамином D [3].

В конце 2019 г. в Китае началась эпидемия короновирусной инфекции, которую Всемирная организация здравоохранения оценила как чрезвычайную ситуацию международного значения с высокой общепопуляционной смертностью и назвала пандемией COVID-19 (coronavirus disease 2019). Новый коронавирус SARS-CoV-2, вызвавший пандемию COVID-19, представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, который является седьмым членом семейства

коронавирусов и к которому еще не сформирован приобретенный иммунитет [4, 5]. На сегодняшний день уже известно, что SARS-CoV-2 способен вызывать гипериммунный ответ, при котором происходит неконтролируемая продукция провоспалительных цитокинов (интерлейкины ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, фактор некроза опухоли α -ФНО), получившая название «цитокиновый шторм», в результате чего возникает повреждение прежде всего легочной ткани, а также других органов и систем [6, 7]. Кроме того, установленной особенностью COVID-19 является нарушение Т-клеточного иммунитета, снижение общего количества Т-клеток, лимфоцитов CD4+ и CD8+ [8]. В то же время коронавирус SARS-CoV-2 инициирует повышенную секрецию цитокинов Т-хелперами 2-го типа, например ИЛ-4 и ИЛ-10, которые подавляют воспаление [9]. Механизмы вирулентности этого вируса еще не полностью изучены, вместе с тем по данным исследований *in vivo* извест-

но, что экспрессия дипептидилпептидазы-4 (DPP-4/CD26) рецепторов, которые имеются и у SARS-CoV-2, достоверно снижается после коррекции дефицита витамина D [10].

Патофизиологические механизмы участия витамина D в иммунном ответе на инфекционный агент

К настоящему времени описано несколько механизмов, которые объясняют, как витамин D способен подавлять развитие инфекции в организме. Он способствует поддержанию целостности клеточного барьера, влияет на силу и плотность клеточных соединений, что будет ограничивать легкое проникновение инфекционного агента в клетки [11]. Витамин D усиливает врожденный клеточный иммунитет [3]. Эффект этого витамина в отношении иммунной системы реализуется на уровне Т- и В-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, имеющих 1α -гидроксилазу (CYP27B1),

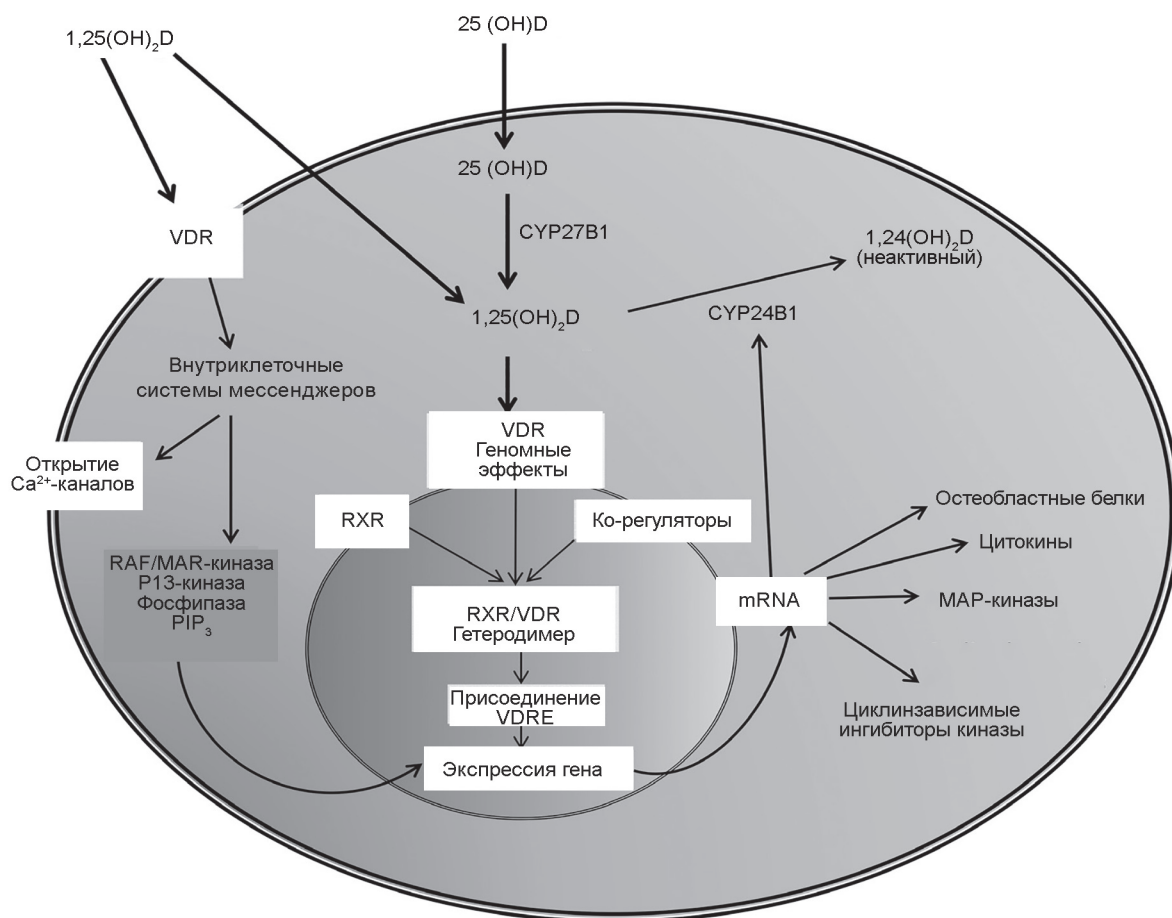


Рис. 1. Клеточная мембрана и внутриклеточный метаболизм 25(OH)D и 1,25(OH)₂D, геномные эффекты рецептора витамина D: VDR — витамин D рецептор; MAP — митоген-активированный белок; PIP₃ — фосфотидилинозитол-3,4,5-трифосфат; RAF — протоонкогенная серин/треониновая протеинкиназа; RXR — ретиноид X-рецепторов; VDRE — витамин D-отвечающие элементы [12, адаптировано]

которая при наличии субстрата — $25(\text{OH})\text{D}$ — приводит к синтезу его активного метаболита — $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, непосредственно действующего на рецепторы витамина D (VDR), как представлено на рис. 1.

Т-лимфоциты (Т-клетки) включают несколько типов клеток: CD4^+ ; NK-клетки; клетки памяти и CD8^+ , экспрессирующие относительно высокие уровни VDR и 1α -гидроксилазы. В клетках в очаге воспаления отмечается локальное повышение концентрации активных метаболитов витамина D, что имеет защитный характер. Так, при туберкулезе кальцитриол подавляет размножение микобактерий и ускоряет созревание альвеолярных макрофагов; при перитоните, активируя макрофаги, он способствует очистке очага воспаления [13]. Витамин D индуцирует образование в макрофагах, нейтрофилах, клетках эпителия бактерицидных пептидов — β -дефензинов и кателицидина. Последние проявляют прямую антимикробную активность против целого ряда микробов, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, вирусы и грибы, вызывая гибель микроорганизмов в аутофагосомах [14, 15]. По данным Р. О. Lang и D. Samaras, продукция кателицидина зависит от уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в крови, и его уровень 30 нг/мл является оптимальным для индукции мРНК кателицидина. В то же время повышение уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в крови до 40 нг/мл не приводит к увеличению продукции кателицидина [16]. Кроме того, иммуномодулирующее действие витамина D связано с ранней или поздней фазой инфекции. Корреляция между уровнями $25(\text{OH})\text{D}$ в крови и α 1-антихимотрипсина, белка острой фазы у пациентов с туберкулезом связана с болезнью, но не с начальной реакцией острой фазы на инфекцию [17].

Еще одним механизмом противоинфекционного действия витамина D является его влияние на адаптивную иммунную систему (рис. 2). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ подавляет ответы, опосредованные Т-хелперами 1-го типа, главным образом подавляя выработку провоспалительных цитокинов

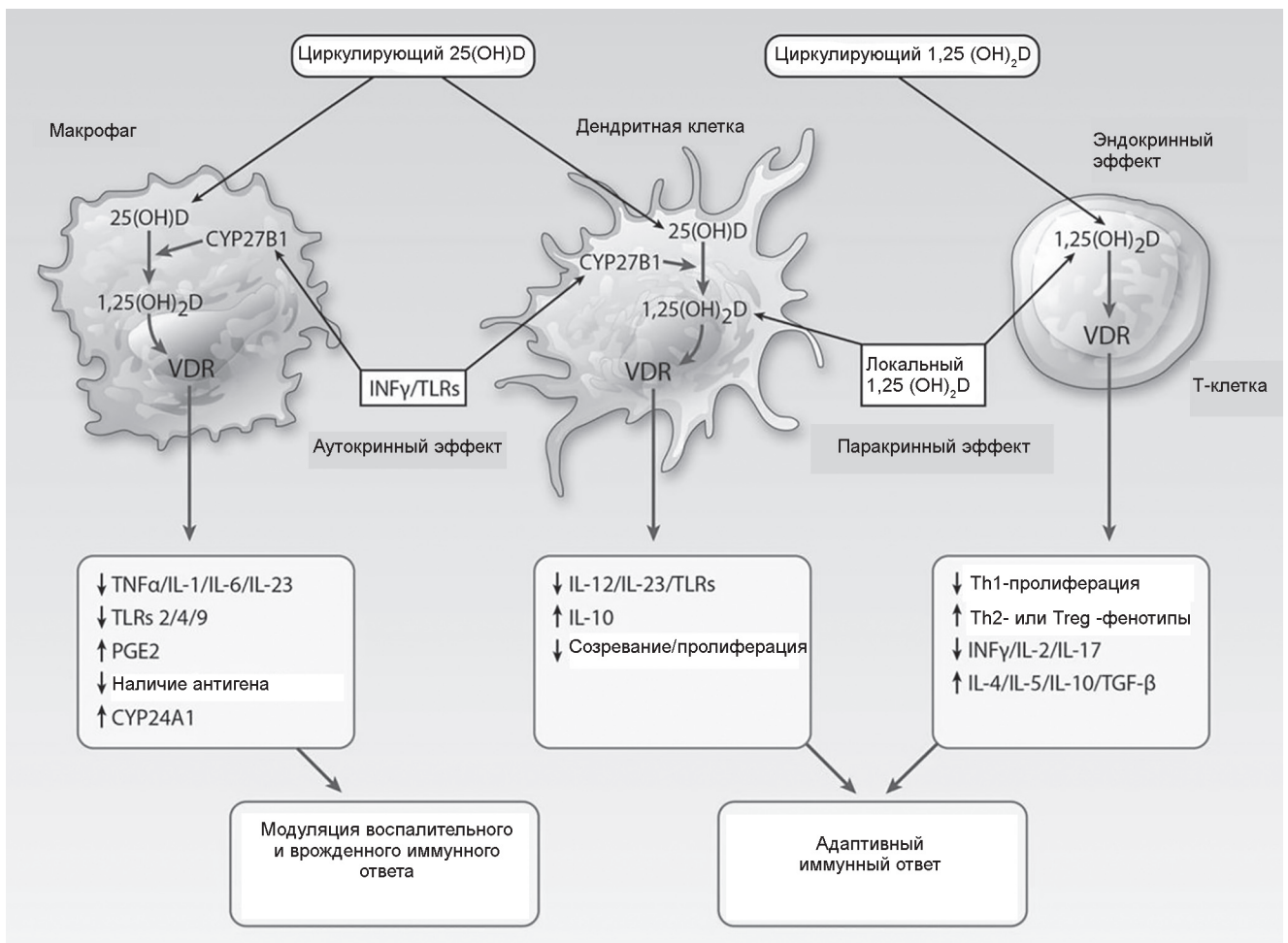


Рис. 2. Метаболиты витамина D и иммунный ответ: паракринная, эндокринная и аутокринная реакции [12]

ИЛ-2, α -ФНО и гамма-интерферона ($INF\gamma$) [12, 18]. Кроме того, $1,25(OH)_2D$ стимулирует выработку цитокинов Т-хелперами 2-го типа, что способствует усилению не прямой супрессии Т-хелперов 1-го типа [12, 19] и способствует индукции Т-регуляторных клеток, тем самым ингибируя воспалительные процессы [18].

Как отмечалось выше, врожденная иммунная система генерирует как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины в ответ на вирусные и бактериальные инфекции. Таким образом, витамин D, снижая экспрессию провоспалительных цитокинов и увеличивая экспрессию противовоспалительных цитокинов, способен уменьшать «цитокиновый шторм», возникающий в ответ на SARS-CoV-2 и другие бактериальные и вирусные инфекции.

Ассоциации уровня витамина D с ОРВИ, гриппом, COVID-19 и пневмонией

Открытие вышеперечисленных механизмов роли витамина D в противоинфекционном иммунитете позволяет объяснить результаты научных исследований, свидетельствующих об ассоциации уровня витамина D с риском развития, заболеваемостью и тяжестью течения ОРВИ, гриппа и COVID-19. Так, к примеру, результаты анализа 18 883 обследованных показали, что при уровне $25(OH)D$ в крови выше 30 нг/мл острые респираторные заболевания (ОРЗ) верхних дыхательных путей встречаются достоверно реже ($p < 0,001$), чем при значениях $25(OH)D$ ниже 10 нг/мл, независимо от сезона года, массы тела, стажа курения. При этом обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем $25(OH)D$ в крови и показателями заболеваемости более сильная у лиц с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких [20]. При уровне $25(OH)D$ в крови выше либо равном 38 нг/мл вдвое меньше ($p < 0,0001$) риск развития ОРВИ, чем при его уровне ниже 38 нг/мл [21]. По данным исследования GrassrootsHealth ($n=12\ 605$), при уровне $25(OH)D$ в крови 60 нг/мл на 43% ниже риск гриппоподобных заболеваний по сравнению с участниками с уровнем ниже 20 нг/мл ($p < 0,0001$). Уровень $25(OH)D$ в крови выше 40 нг/мл рекомендован как наиболее протективный, а его увеличение ассоциировано с дозозависимым снижением риска гриппоподобных заболеваний [18].

Интересны результаты японского исследования, установившие в течение зимнего сезо-

на взаимосвязь между оптимальным уровнем витамина D в крови (≥ 30 нг/мл) и более низким риском гриппа, но только среди непривитых участников. В подгруппе участников, привитых от гриппа, уровень витамина D в крови не был достоверно взаимосвязан с частотой возникновения гриппа [22].

Метаанализ 2019 г., включавший 21 000 пациентов и 8 исследований, показал, что у пациентов с уровнем витамина D в сыворотке менее 20 нг/мл риск развития внебольничной пневмонии повышается на 64% [23].

Результаты ретроспективного исследования, проведенного в Швейцарии, показали, что у пациентов с ПЦР-положительным тестом на SARS-CoV-2 уровень $25(OH)D$ в крови был достоверно ниже по сравнению с пациентами с отрицательным результатом по SARS-CoV-2 (медианное значение 11,1 нг/мл против 24,6 нг/мл; $p=0,004$) [24]. Аналогичные результаты были получены при анализе результатов биобанка Англии: у пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 уровень $25(OH)D$ в крови был достоверно ниже по сравнению с пациентами с отрицательным результатом по COVID-19 (28,7 [10,0—43,8] против 32,7 [10,0—47,2] нмоль/л; $p < 0,01$) [25].

Анализ факторов, которые были взаимосвязаны со скоростью заражения инфекцией COVID-19 в начальном периоде пандемии, когда наблюдался экспоненциальный рост заболеваемости в 126 странах, установил ряд положительных корреляций с высоким уровнем достоверности между показателем, характеризующим интенсивность нарастания заболеваемости, со следующими переменными: низкая температура ($p=4 \cdot 10^{-7}$), высокое соотношение пожилых людей к числу лиц трудоспособного возраста ($p=3 \cdot 10^{-6}$), продолжительность жизни ($p=8 \cdot 10^{-6}$), количество иностранных туристов ($p=1 \cdot 10^{-5}$), более ранняя дата начала эпидемии ($p=2 \cdot 10^{-5}$), высокий уровень физического контакта при приветствии ($p=6 \cdot 10^{-5}$), ожирение у мужчин ($p=1 \cdot 10^{-4}$), потребление алкоголя ($p=0,0019$), ежедневное курение ($p=0,0036$), а также отрицательные корреляции с УФ-индексом ($p=0,004$; меньшая выборка — 73 страны) и низким уровнем витамина D в сыворотке крови ($p=0,002—0,006$; меньшая выборка — 50 стран) [26].

Сопоставление данных среднего уровня витамина D в крови у жителей 20 стран Европы

(в среднем $56,8 \pm 10,6$ нмоль/л) с количеством случаев в каждой стране заболевания COVID-19 на 1 млн населения (в среднем $1393,4 \pm 1129,98$) позволило установить между ними достоверную отрицательную корреляционную взаимосвязь ($r(20) = -0,4435$; $p = 0,05$), а также с количеством смертей, вызванных COVID-19 на 1 млн населения (в среднем $80,42 \pm 94,61$; $r(20) = -0,4378$; $p = 0,05$) [27].

Эффективность приема витамина D в профилактике и при комплексной терапии острых респираторных инфекций и гриппа

Результаты ряда исследований и нескольких метаанализов показали, что дополнительный прием витамина D может снизить риск острых респираторных инфекций (ОРИ), гриппа как у детей, так и у взрослых [1, 15, 17, 20, 21, 28, 29], в то время как данные других исследований такого эффекта не получили [30—32].

Метаанализ 25 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований ($n = 10\,933$) с приемом витамина D и оценкой развития ОРЗ показал снижение на 12%, по крайней мере одного из заболеваний независимо от дозы и режима приема витамина D [28]. Результаты другого исследования показали, что у тех, кто получал витамин D ежедневно или еженедельно, ОРЗ встречались на 25% реже при исходном уровне $25(\text{ОН})\text{D} \geq 25$ нмоль/л (12 нг/мл) и на 70% реже при исходном уровне < 25 нмоль/л. Подчеркивается, что снижение ОРЗ установлено при ежедневном или еженедельном приеме витамина D без использования болюсных доз и что нет преимуществ от использования болюсных доз [33]. D. J. Berry и соавт. показали линейную связь между уровнем витамина D, сезонными ОРИ и функцией легких у лиц старше 45 лет ($n = 6789$); увеличение уровня $25(\text{ОН})\text{D}$ на 10 нмоль/л было связано с уменьшением риска ОРИ на 7% [34].

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 164 молодых мужчины (18—28 лет), показало профилактический эффект в отношении ОРИ при приеме витамина D в дозе 400 МЕ/сут, поскольку частота оставшихся здоровыми в течение 6-месячного периода исследования была достоверно большей (51,3%) по сравнению с группой плацебо (35,5%; $p = 0,045$) на фоне более высокого уровня $25(\text{ОН})\text{D}$ в крови по срав-

нению с группой плацебо ($71,6 \pm 22,9$ против $51,3 \pm 15,5$ нмоль/л; $p < 0,001$) [35]. В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании прием витамина D школьниками в дозе 1200 МЕ/сут с декабря по март показал профилактический эффект в отношении гриппа А (относительный риск (ОР) = 0,58; 95% ДИ [0,34—0,99]; $p = 0,04$) [36]. Постменопаузальные женщины с исходным средним уровнем $25(\text{ОН})\text{D}$ в крови 19 ± 8 нг/мл, которые принимали холекальциферол в дозе 2000 МЕ/сут, достоверно реже переносили ОРИ, включая грипп, чем те, которые принимали плацебо или холекальциферол в дозе 800 МЕ/сут [37].

Крайне важными представляются результаты метаанализа 26 рандомизированных контролируемых исследований и заключение, которое сделали R. Martineau и соавт. Они подчеркивают, что дополнительный прием витамина D значительно снижает риск ОРИ, но защитные эффекты наблюдались в тех случаях, когда не использовались болюсные дозы, а был ежедневный или еженедельный прием витамина D [28]. Кроме того, установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем $25(\text{ОН})\text{D}$ в крови менее 25 нмоль/л и благоприятными эффектами, что указывает на то, что наиболее эффективным дополнительный прием препаратов витамина D будет у лиц с его исходным дефицитом. При этом исходный уровень в крови и частота приема витамина D независимо друг от друга влияли на риск ОРИ. Объясняя полученные результаты, авторы предположили, что большие болюсные дозы витамина D могут оказывать неблагоприятное влияние на его циркулирующие метаболиты, нарушая регуляцию активности ферментов, ответственных за синтез и деградацию $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$, что может приводить к снижению его концентрации в экстракренальных тканях.

В высоко доказательном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании PODA (Physical Performance, Osteoporosis and Vitamin D in Older African-American Women) не получено разницы в частоте возникновения ОРИ между группой приема витамина D и группой плацебо у чернокожих афроамериканских женщин старше 60 лет. При этом, что 90% участниц группы приема витамина D имели уровень $25(\text{ОН})\text{D}$ в крови выше 30 нг/мл, тогда как в группе плацебо его уровень в среднем был около 20 нг/мл [32]. В то же время

выполненный профессором W. B. Grant критический анализ ряда рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих влияние на заболеваемость, длительность и тяжесть симптомов ОРЗ, в которых отсутствовал благоприятный эффект от дополнительного приема препаратов витамина D, показал, что соотношение доза — эффект не является линейным, а эффект от приема препаратов витамина D варьирует от человека к человеку и обусловлен генетическим полиморфизмом ферментов α -гидроксилазы, абсорбцией в кишечнике, ожирением и другими факторами [38]. Стратегия коррекции статуса витамина D в организме должна учитывать исходный уровень и его контроль в течение приема, а также определение эффективного целевого уровня.

Витамин D относят к иммуномодуляторам. В настоящее время, зная его роль при врожденном и адаптивном иммунитете, учеными активно изучается влияние витамина D на иммунизацию пациентов, привитых от гриппа. Некоторые исследования по профилактике гриппа показали отрицательную корреляцию между усиленной иммунизацией после вакцинации и ожирением, в то время как ожирение подразумевает дефицит витамина D. Результаты исследований косвенно указывают на то, что витамин D способен улучшать иммунный ответ на вакцины против гриппа [39, 40]. Исследования на животных показали обнадеживающие результаты относительно витамина D как своего рода адъюванта для повышения эффективности ряда вакцин, в том числе против гриппа. Так, зрелые взрослые мыши, которые были иммунизированы инактивированной поливакциной *Haemophilus influenzae* типа b, конъюгированной с вакциной против дифтерийного анатоксина и поверхностным антигеном гепатита B (HBsAg), в сочетании с $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ продемонстрировали выработку антигенспецифического иммунитета слизистой оболочки (антитела IgA и IgG), а также усиленный системный иммунный ответ [39]. Однако имеющихся данных о повышении эффективности вакцин, об улучшении продукции антител при комбинации вакцин с витамином D еще не достаточно для массового применения, необходимы дальнейшие исследования, в том числе с учетом полиморфизма VDR.

В ряде международных рекомендаций, а также в инструкциях по применению, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь, уровень витамина D в крови

30—80 нг/мл расценивается как оптимальный для плеiotропных эффектов, 20—30 нг/мл — как недостаточность, ниже 20 нг/мл — как дефицит в организме витамина D [41—43, 45]. Важным вопросом для практической медицины является назначение наиболее эффективных дозировок холекальциферола при установленном дефиците либо недостаточности витамина D в организме для достижения его оптимального уровня. Для этого в распоряжении врачей имеются различные формы и существует возможность применения холекальциферола в различных дозовых режимах. Врачи могут руководствоваться практическими рекомендациями по поступлению витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе среди населения в целом и у лиц с диагностированным дефицитом [41, 46], которые опубликованы и актуальны для нашей страны, поскольку представители Беларуси были в составе многопрофильной группы экспертов. Повышение уровня $25(\text{OH})\text{D}$ в крови при приеме препаратов витамина D достаточно индивидуально, но исследования по оценке доза — эффект свидетельствуют о том, что прием 100 МЕ/сут лицами без избыточного веса приводит к повышению уровня $25(\text{OH})\text{D}$ в крови на менее чем 1 нг/мл, прием 400 МЕ/сут — к повышению концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови на 4 нг/мл в нижнем диапазоне исходной концентрации и на 2,4 нг/мл в верхнем диапазоне [47]. Следует помнить, что при чрезмерном поступлении витамина D в организм возможно развитие гиперкальциемии, а при D-гиповитаминозе возможны гипокальциемия и гипокальциурия.

Нами было проведено проспективное контролируемое рандомизированное сравнительное одноцентровое клиническое исследование [44]. Ежедневный прием холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сут на протяжении 3 мес (препарат «Аквадетрим», Медана Фарма С. А., Польша) приводит к достоверному повышению уровня $25(\text{OH})\text{D}$ в крови при исходном его дефиците ($n=27$; $12,7\pm 4,9$ против $46,6\pm 29,7$ нг/мл; $p=0,000006$) с достижением оптимального уровня в 89% случаев, при исходной недостаточности ($n=26$; $24,9\pm 2,8$ против $51,7\pm 18,9$ нг/мл; $p=0,000013$) — в 81% случаев. При исходно оптимальном уровне $25(\text{OH})\text{D}$ в крови не произошло его достоверного увеличения ($n=19$; $37,6\pm 15,9$ нг/мл против $42,4\pm 9,5$ нг/мл), соответственно, для взрослых прием холекальциферола 2000 МЕ/сут

на протяжении 3 мес следует считать безопасным. У лиц ($n=7$), которые принимали холекальциферол на протяжении $9,3 \pm 2,0$ мес, уровень 25(OH)D в крови составил $61,3 [48,1; 66,1]$ нг/мл, в 100% случаев достигнув оптимального уровня, без превышения верхней границы нормы. Случаев развития гиперкальциемии за период наблюдения не зафиксировано, отмечалось снижение потерь кальция с мочой. Результаты выполненного сравнительного трехмесячного исследования у 130 пациентов в возрасте $64 [58,0; 69,0]$ лет свидетельствуют, что наибольшее повышение уровня 25(OH)D в крови происходило при приеме холекальциферола (препарат «Аквдетрим», Медана Фарма С. А., Польша) в дозе 2000 МЕ/сут ($p < 0,05$) по сравнению с 1000 МЕ/сут и поливитаминным комплексом, включающим холекальциферол 400 МЕ/сут с достижением оптимального уровня витамина D в крови в 82, 56 и 50% ($p < 0,05$) случаев соответственно [48].

Таким образом, приведенные данные ряда исследований и метаанализов убедительно свидетельствуют об очевидной пользе поддержания стабильно оптимального уровня 25(OH)D в крови для иммунного ответа организма на инфекционный агент, несмотря на то, что нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать прием холекальциферола при ОРИ. Профилактический потенциал витамина D свидетельствует в пользу приема холекальциферола в период с наименьшей инсоляцией за несколько месяцев до подъема заболеваемости ОРИ, гриппом.

Контактная информация:

Якубова Людмила Валерьевна — д. м. н., доцент, зав. кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии. Гродненский государственный медицинский университет. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно. Сл. тел. +375 152 32-16-31.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Influenza (Flu) (2020). Available at: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/> (accessed 20 July 2020).
2. Hope-Simpson R. The role of season in the epidemiology of influenza. *Epidemiol. Infect.* 1981; 86: 35—47.
3. Gruber-Bzura B. M. Vitamin D and influenza—prevention or therapy? *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 2419.
4. Adhikari S. P., Meng S., Wu Y. et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect. Dis. Poverty.* 2020; 9(1): 29.
5. Wu D., Wu T., Liu Q., Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 44—8.
6. Channappanavar R. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39: 529—39.
7. Tveito K. Cytokine storms in COVID-19 cases? *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2020; 23: 140.
8. Diao B., Wang Ch., Tan Y. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Medrxiv.* 2020: 11. 827.
9. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497—506.
10. Komolmit P., Charoensuk K., Thanapirom K. et al. Correction of vitamin D deficiency facilitated suppression of IP-10 and DPP IV levels in patients with chronic hepatitis C: A randomised double-blinded, placebo-control trial. *PLoS One.* 2017; 12: e0174608.
11. Schwalfenberg G. K. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011; 55: 96—108.
12. Norman P. E., Powell J. T. Vitamin D and cardiovascular disease. *J. Circ. Res.* 2014; 114(2): 379—93.
13. Baeke F. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010; 10: 482—96.
14. Herr C., Shaykhiev R., Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2007; 7: 1449—61.
15. Kamen D. K., Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J. Mol. Med.* 2010; 88(5): 441—50.
16. Lang P. O., Samaras D. Aging adults and seasonal influenza: Does the vitamin D status harm the body? *J. Aging Res.* 2012; 2012: 80619.
17. Friis H., Range N., Pedersen M. L. et al. Hypovitaminosis D is common among pulmonary tuberculosis patients in Tanzania but is not explained by the acute phase response. *J. Nutr.* 2008; 138: 2474—80.
18. Grant W. B., Lahore H., McDonnell S. L. et al. Vitamin D supplementation could prevent and treat influenza, coronavirus and pneumonia infections. *Nutrients.* 2020; 12: 988.
19. Cantorna M. T., Snyder L., Lin Y.D., Yang, L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T-cells. *Nutrients.* 2015; 7: 3011—21.
20. Ginde A. A., Mansbach J. M., Camargo C. A. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169(4): 384—90.
21. Sabetta J. R., DePetrillo P., Cipriani R. J. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PloS One.* 2010; 5(6): e11088.
22. Nanri A., Nakamoto K., Sakamoto N. et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with influenza in case-control study nested in a cohort of Japanese employees. *Clin. Nutr.* 2017; 36: 1288—93.
23. Zhou Y. F., Luo B.A., Qin L. L. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98: e17252.
24. D'Avolio A., Avataneo V., Manca A. et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients.* 2020; 12(5): 1359.

25. Hastie C. E., Mackay D. F., Ho F. et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes and metabolic syndrome: Clin. Res. Rev.* 2020; 14(4): 561—5.
26. Notari A., Torrieri G. COVID-19 transmission risk factors. *medRxiv.* 2020: 42.doi:10.1101/2020.05.08.20095083.
27. Ilie P. C., Stefanescu S., Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin. Exp. Res.* 2020; 32(7): 1195—8.
28. Martineau A. R., Jolliffe D. A., Hooper R. L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017; 356: i6583.
29. Calder P. C., Carr A. C., Gombart A. F., Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients.* 2020; 12(4): 1181.
30. Li-Ng M., Aloia J. F., Pollack S. et al. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiol. Infect.* 2009; 137: 1396—1404.
31. Jorde R., Witham M., Janssens W. et al. Vitamin D supplementation did not prevent influenza-like illness as diagnosed retrospectively by questionnaires in subjects participating in randomized clinical trials. *Scand. J. Infect. Dis.* 2012; 44: 126—32.
32. Aloia J. F., Shahidul I., Mageda M. Vitamin D and acute respiratory infections — The PODA Trial Open Forum. *Infect. Dis.* 2019; 6(9): ofz 228.
33. Martineau A. R., Jolliffe D. A., Greenberg L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: Individual participant data meta-analysis. *Health Technol. Assess.* 2019; 23: 1—44.
34. Berry D. J., Hesketh K., Power C., Hypponen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br. J. Nutr.* 2011; 106: 1433—40.
35. Laaksi I., Ruohola J. P., Mattila V. et al. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: A randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *J. Infect. Dis.* 2010; 202: 809—14.
36. Urashima M., Segawa T., Okazaki M. et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91: 1255—60.
37. Aloia J. F., Li-Ng M. Re: Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol. Infect.* 2007; 135: 1097—8.
38. Grant W. B., Boucher B. J., Bhattoa H. P., Lahore H. Why vitamin D clinical trials should be based on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018; 177: 266—9.
39. Sadarangani S. P., Whitaker, J. A., Poland G. A. “Let there be light”: The role of vitamin D in the immune response to vaccines. *Expert. Rev. Vaccines.* 2015; 14: 1427—40.
40. Sadarangani S. P., Ovsyannikova I. G., Goergen K. et al. Vitamin D, leptin and impact on immune response to seasonal influenza A/H1N1 vaccine in older persons. *Hum. Vaccines Immunother.* 2016; 12: 691—8.
41. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.* 2013; 64(4): 319—27.
42. Rizzoli R., Boonen S., Brandi M. L. et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr. Med. Res. Opin.* 2013; 29(4): 305—13.
43. Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Москва. 2015: 75. [Pigarova E. A., Rozhinskaya L. Ya., Belaya Zh. E. i dr. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. Moscow. 2015: 75. (in Russian)]
44. Янковская Л. В., Снежицкий В. А., Ляликов С. А. и др. Влияние приема профилактических доз холекальциферола у лиц с артериальной гипертензией на показатели кальций-фосфорного обмена и восполнение уровня витамина D. *Мед. новости.* 2015; 12: 33—6. [Yankovskaya L. V., Snezhitsky V. A., Lyalikov S. A. i dr. The effect of taking preventive doses of cholecalciferol in people with arterial hypertension on the indicators of calcium-phosphorus metabolism and replenishment of vitamin D levels. *Meditinskije novosti.* 2015; 12: 33—6. (in Russian)]
45. Руденко Э. В., Сердюченко Н. С., Алехнович Л. И. и др. Методы диагностики, профилактики и дифференцированного лечения дефицита витамина D: инструкция по применению № 033-0313: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 12.06.2013. Минск: БелМАПО. 2013: 15. [Rudenko E. V., Serdyuchenko N. S., Alekhovich L. I. i dr. Methods for diagnosis, prevention and differential treatment of vitamin D deficiency: instructions for use № 033-0313: approved. Ministry of Health Resp. Belarus 12.06.2013. Minsk: BelMAPO. 2013: 15. (in Russian)]
46. Плудовский П., Карчмаревич Э., Байер М. и др. Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе — рекомендуемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D. *Журнал ГрГМУ.* 2014; 2: 109—18. [Pludovskiy P., Karchmarevich E., Bayer M. i dr. Practical recommendations for vitamin D intake and treatment of its deficiency in central Europe — the recommended intake of vitamin D among the general population and in risk groups for vitamin D. *Zhurnal GRSMU.* 2014; 2: 109—18. (in Russian)]
47. Holick M. F. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J. Nutr.* 2005; 29: 361—8.
48. Якубова, Л. В. Эффективность приема холекальциферола для оптимизации статуса витамина D в организме и его влияние на уровень липидов плазмы у лиц с ишемической болезнью сердца. *Мед. новости.* 2018; 3: 73—6. [Yakubova L. V. The efficacy of taking cholecalciferol to optimize the status of vitamin D in the body and its effect on plasma lipid levels in individuals with coronary heart disease. *Med. Novosti.* 2018; 3: 73—6. (in Russian)]

Поступила 04.08.2020.

Принята к печати 20.08.2020.



С. И. СЫЧИК

ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В КОНТЕКСТЕ УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Научно-практический центр гигиены, Минск, Беларусь

Цель исследования. Обосновать перспективные направления научной деятельности в области окружающей среды и охраны здоровья в контексте устойчивого развития Республики Беларусь.

Материал и методы. Проведен анализ ситуации в области окружающей среды и общественного здоровья Республики Беларусь на основании официальной статистической отчетности, научных публикаций, результатов научно-исследовательских работ, реализованных в РУП «Научно-практический центр гигиены» в рамках ряда научных программ, Программ достижения показателей Целей устойчивого развития, закрепленных за Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Результаты. Обозначены основные глобальные процессы, формирующие факторы среды обитания, влияющие на здоровье населения в современных условиях социально-экономического развития Республики Беларусь. Сформированы основные профили рисков для общественного здоровья в связи с качеством среды обитания. Определены стратегические задачи научной деятельности по обоснованию мер медицинской профилактики заболеваний, ассоциированных со средой обитания. Обоснованы перспективные направления научных исследований в данной области в контексте устойчивого развития, учитывающие приоритетные направления научной, научно-технической и инновационной деятельности в Республике Беларусь на 2021—2025 гг. Следование данным направлениям исследований послужит основой для поддержки гигиенически безопасного и эффективного внедрения высокотехнологичных и экспортноориентированных инноваций с высокой экономической эффективностью, необходимых для устойчивого технологического развития в условиях глобализации экономики, усиления интеграционных процессов.

Заключение. Определены перспективные направления научных исследований по медицинской профилактике заболеваний, ассоциированных с качеством среды обитания человека, на период до 2030 г. Обоснованные направления нашли отражение в проекте подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» Государственной научно-технической программы «Качество и доступность медицинских услуг» на 2021—2025 гг.

Ключевые слова: окружающая среда, общественное здоровье, риски здоровью, гигиена, токсикология, профилактическая медицина, устойчивое развитие, перспективные направления научных исследований.

Objective. To substantiate the prospective directions of scientific activities in the area of environment and health care in the context of sustainable development of Belarus.

Materials and methods. The situation in the area of environment and public health of Belarus was analyzed basing on the official statistical reports, scientific publications, research results implemented in the Scientific Practical Center of Hygiene RUE within the framework of various scientific programs, Programs of achievements indicators of the Sustainable Development Goals assigned to the Ministry of Health of the Republic of Belarus.

Results. The main global processes forming the environment factors affecting public health in the current conditions of socio-economic development of Belarus were determined. The main profiles of risks to the public health in relation to the environment quality were formed. The strategic objectives of scientific research to substantiate measures of medical prevention of diseases associated with the environment were determined. Prospective areas of scientific research in this area were substantiated in the context of sustainable development taking into account the priority directions of scientific, scientific-technical, innovation activities in Belarus for the period 2021—2025. Following these areas of research will serve as a basis for supporting the hygienically safe and effective implementation of high-tech and export-oriented innovations with high economic efficiency essential for sustainable technological development in the conditions of economy globalization and for strengthening integration processes.

Conclusion. Prospective directions of scientific research on medical prevention of diseases associated with the quality of human environment for the period up to 2030 were determined. The justified directions were reflected in the draft subprogram — Human Habitat Security of the State scientific-technical program Quality and Accessibility of Medical Services for 2021—2025.

Key words: environment, public health, health risks, hygiene, toxicology, preventive medicine, sustainable development, prospective directions of scientific research.

HEALTHCARE. 2020; 10: 71—80.

ENVIRONMENT AND PUBLIC HEALTH: PROSPECTIVE DIRECTIONS OF SCIENTIFIC RESEARCH IN THE CONTEXT OF SUSTAINABLE DEVELOPMENT OF THE REPUBLIC OF BELARUS

S. I. Sychik

Резолюция А 70/1 «Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 года» (Повестка), принятая Генеральной Ассамблеей ООН 25 сентября 2015 г., декларирует следующее: «Нам видится мир, ... в котором мы подтверждаем наши обязательства в отношении права человека на безопасную питьевую воду и санитарную, в котором созданы нормальные санитарно-гигиенические условия; в котором достаточно безопасной ... еды. Мир, в котором среда обитания человека безопасна, способна противостоять негативным явлениям и экологически устойчива ...» [1].

На предстоящий период (до 2030 г.) определены 17 Целей устойчивого развития (ЦУР), в числе которых в области здравоохранения принята ЦУР 3 «Обеспечение здорового образа жизни и содействие благополучию для всех в любом возрасте» («Хорошее здоровье и благополучие») [1].

Состояние среды обитания остается одной из наиболее существенных составляющих в формировании здоровья населения. Проведенные за последние годы научные исследования позволили усилить доказательную базу количественной связи между воздействием экологических факторов риска и здоровьем населения [2—5].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) до 15 % преждевременных смертей в Европейском регионе связаны с качеством среды обитания со значительным сдвигом за последние годы в сторону неинфекционных заболеваний. Качество среды обитания обуславливает развитие до 26 % случаев ишемической болезни сердца, до 25 % — инсультов и до 17 % — онкологических заболеваний, определяет утрату до 50 млн лет здоровой жизни в целом по Европейскому региону ежегодно, нанося обществу существенный социальный и экономический ущерб. Наибольшая доля смертей и заболеваний, устранимых путем улучшения состояния окружающей среды, приходится на страны с низким и средним уровнем дохода [4—5]. Основные внешнесредовые факторы риска развития этих заболеваний — загрязнение воздуха, ненадлежащим образом организованные водоснабжение и санитария, химическое загрязнение, воздействие шума.

Мировое сообщество признало важность влияния окружающей среды, изменения климата на

здоровье населения принятием на Всемирной ассамблее здравоохранения Резолюции WHA72(9) «Глобальная стратегия ВОЗ в области здоровья, окружающей среды и изменения климата: преобразования, необходимые для устойчивого повышения качества жизни и благополучия путем оздоровления окружающей среды» (Резолюция) [6]. Резолюция обозначила, что для преодоления вызовов в области здравоохранения, защиты окружающей среды и борьбы с изменением климата необходимо уделять первоочередное внимание первичным детерминантам здоровья, окружающей среды и изменения климата в рамках всеобъемлющего и всестороннего подхода, охватывающего все секторы. Для продвижения этих преобразований «сектор здравоохранения должен взять на себя новую роль на основе принципов устойчивости и равноправия...». Стратегической целью 1 определена первичная профилактика, а целью 5 признано, что именно научные исследования служат условием стратегических перемен, необходимых для ускорения достижения ЦУР [6].

В Республике Беларусь Министерство здравоохранения определено ответственным органом государственного управления за мониторинг достижения ЦУР 3 «Хорошее здоровье и благополучие», охватывающей, в том числе, аспекты воздействия на здоровье факторов среды обитания и ряд показателей в рамках других ЦУР, курируемых ВОЗ — ЦУР 6 «Чистая вода и санитария», ЦУР 7 «Недорогостоящая и чистая энергия», ЦУР 11 «Устойчивые города и населенные пункты».

Национальная стратегия устойчивого социально-экономического развития Республики Беларусь на период до 2030 г. (НСУР-2030) корреспондирует с глобальными ЦУР, обозначает основной целью в области здравоохранения на период 2021—2030 гг. обеспечение доступности медицинской помощи и повышение эффективности медицинских услуг, объемы, виды и качество которых должны соответствовать уровню заболеваемости и потребностям населения, передовым достижениям науки [7].

В Республике Беларусь законодательно определено, что система государственных мер, направленных на предупреждение и снижение риска заболеваний, обусловленных качеством среды обитания, формируется на основе принципа предосторожности и является научно обоснованной [8].

Учитывая вышеизложенное, именно результаты научных исследований служат доказательной базой для ответа современным вызовам и основой для совершенствования нормативно-правовой базы в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Это и определило цель настоящего исследования – на основе системного анализа ситуации в области окружающей среды и общественного здоровья обосновать перспективные направления научной деятельности в области окружающей среды и охраны здоровья в контексте устойчивого развития Республики Беларусь.

Материал и методы

Для достижения поставленных целей проведен анализ ситуации в области окружающей среды и общественного здоровья Республики Беларусь на основании данных официальной статистической отчетности [9—14], научных публикаций, результатов научно-исследовательских работ, реализованных в республиканском унитарном предприятии «Научно-практический центр гигиены» в рамках отраслевых и государственных научно-технических программ и в инициативном порядке, а также в рамках Программ достижения показателей ЦУР, закрепленных за Министерством здравоохранения [15].

Результаты и обсуждение

Проведенный всесторонний базовый анализ ситуации, в том числе при разработке Министерством здравоохранения Программ достижения показателей ЦУР, позволил обозначить следующие основные глобальные процессы, формирующие факторы среды обитания, влияющие на здоровье населения в современных условиях социально-экономического развития и на предстоящий период:

- глобализация экономики, усиление интеграционных процессов (вступление республики во Всемирную торговую организацию (ВТО), членство в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС));

- нарастание урбанизации за счет крупных городов, миграционный отток (выезд из сельской местности населения на работу и учебу в города), что предполагает необходимость обеспечения жильем, изменения в транспортных и коммуникационных системах, производственных процессах, создании общественных пространств и мест рекреации;

- развитие ареалов новой индустриализации на базе реализации стратегических инвестиционных проектов (китайский индустриальный парк, строительство Белорусской атомной электростанции (БелАЭС) и создание города энергетиков; вынос производственных объектов из крупных городов и др.);

- демографические тенденции: сокращение трудоспособного населения в отдельных отраслях, снижение его доли в общей численности населения страны и рост среднего возраста работников;

- растущий уровень потребления товаров, услуг, природных ресурсов и связанный с этим ежегодный рост количества отходов;

- развитие агро- и биотехнологий: риски, связанные с состоянием грунтовых вод в сельской местности в местах расположения животноводческих и птицеводческих ферм, складов минеральных удобрений и ядохимикатов, на территориях сельскохозяйственных угодий, где используются удобрения;

- рост количества сложных химических соединений и веществ, физических факторов с мало- и неизученными биологическими свойствами вследствие развития технологий V и VI укладов, новых производств, фарминдустрии, их эмиссия в среду обитания человека;

- развитие коммуникационно-информационных технологий как неотъемлемой части образовательного процесса и повседневной жизни;

- следование Республики Беларусь современным природоохранным международным тенденциям, в том числе развитие экологического земледелия, снижение применения пластика, внедрение биоразлагаемых материалов;

- трансграничный перенос вредных и опасных веществ с территорий других государств, в том числе вызывающих опасения на глобальном уровне (их транспортировка через территорию страны в связи с неприсоединением к международным конвенциям, ограничивающим их обращение);

- изменение климата: «волны жары» и «волны холода», повышение среднегодовых температур (по сравнению с периодом 1990-х годов на 1,1°C), увеличение количества чрезвычайных ситуаций природного характера, что определяет необходимость адаптации системы здравоохранения.

С учетом обозначенных глобальных тенденций с преломлением на национальный уровень

ситуация в Республике Беларусь в области окружающей среды и здоровья населения характеризуется следующим образом.

С 2000 г. наблюдался рост общего показателя рождаемости с 9,4 на 1000 населения до 12,5 в 2013—2015 гг.; с 2016 г. наметились тенденции к снижению рождаемости и в 2019 г. показатель составил 9,3 на 1000 населения, практически вернувшись к уровню 2000 г.

Общий коэффициент смертности в период 2000—2010 гг. колебался в диапазоне 13,5—14,9 на 1000 населения. С 2011 г. (14,3 на 1000 населения) отмечается тенденция к снижению: в период 2015—2017 гг. показатель составил 12,6; в 2019 г. коэффициент смертности регистрировался на уровне 12,8 на 1000 населения.

Достигнута положительная динамика показателя «ожидаемая продолжительность жизни при рождении»: в 2000 г. — 69,0 лет, в 2018 г. — уже 74,5 года [9—10].

Системная межотраслевая и межведомственная работа по улучшению демографического потенциала Беларуси и укреплению здоровья населения проводится в рамках Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» (2016—2020), целью которой являются стабилизация численности населения и увеличение ожидаемой продолжительности жизни [16].

Для Республики Беларусь характерны глобальные тенденции в состоянии общественного здоровья — избыточность неинфекционной, хронической заболеваемости, являющейся основной причиной экономических потерь в связи с нетрудоспособностью, инвалидностью, затратами на медицинское обслуживание и смертностью населения.

На долю неинфекционных заболеваний (НИЗ) приходится 79,1 % смертности и 79,8 % бремени в структуре общей заболеваемости [17].

В последние несколько лет наблюдается тенденция к снижению уровня смертности от болезней системы кровообращения, стабилизации показателей общей смертности от новообразований. Вместе с тем растет заболеваемость по классам заболеваний и отдельным болезням, имеющим потенциальную причинно-следственную связь с загрязнением окружающей среды. Так, показатели общей заболеваемости болезнями системы кровообращения и новообразованиями составили в 2014 г.

26110,1 и 5650,9 соответственно; в 2018 году — 29699,0 и 6439,4 на 100 000 населения соответственно [12—14]. Зарегистрирован рост заболеваемости сахарным диабетом: за период 2000—2016 гг. распространенность сахарного диабета увеличилась с 1,3 до 3,4 % [18].

Результаты проведенного в 2016 г. в республике STEPS-исследования, целью которого являлось изучение распространенности основных факторов риска НИЗ, показали высокую распространенность поведенческих факторов риска, усугубляющих результат воздействия среды обитания. Установлено, что более 40 % населения имеют 3 и более фактора риска здоровью (ежедневное табакокурение, потребление менее 5 порций овощей или фруктов в день, гиподинамия, избыточный вес, повышенное артериальное давление). Количество респондентов, имеющих 3 и более факторов риска НИЗ, пропорционально увеличивается с возрастом. Избыточную массу тела имеют 60 % населения (как мужчины, так и женщины) [17].

Актуальными остаются проблемы медицины труда [19]. По оценкам ВОЗ, потери от несчастных случаев на производстве и производственно обусловленных заболеваний могут составлять 4—5 % от внутреннего валового продукта. Между тем, в республике каждый третий работник занят во вредных или опасных условиях труда, что оказывает отрицательное влияние на здоровье работающих. Наибольший удельный вес впервые зарегистрированной профессиональной патологии отмечен у работников предприятий по производству транспортных средств и оборудования, добыче полезных ископаемых, в производстве машин и оборудования, работников организаций здравоохранения. Хроническая профессиональная патология чаще всего возникала вследствие несовершенства технологических процессов и неэффективности санитарно-технических установок. Следует отметить тенденции к увеличению напряженности трудовых процессов, влияние множественных факторов риска на большинстве рабочих мест, появление новых форм организации труда (дистанционная работа, цифровые платформы), требующих регламентации на основе современных подходов.

Возрастающие масштабы и расширение сферы использования химических веществ в производстве и быту повышают риск их неблагоприятного воздействия на здоровье населения

и окружающую среду. Влияние токсичных химических веществ потенциально может быть причиной острых и хронических отравлений, профессиональных заболеваний, генетических дефектов, канцерогенеза, нарушений эндокринной системы. Наличие в Беларуси развитой химической индустрии, необходимость дальнейшего развития отраслей промышленности, связанных с производством и применением химических веществ, в том числе сильнодействующих ядовитых, актуализирует проблемы достижения баланса между расширением сферы применения химических веществ и снижением риска их неблагоприятного влияния на биологические системы и здоровье населения в условиях жилой, социальной и производственной среды. В Республике Беларусь функционирует более 500 химически опасных объектов, большая часть которых расположена в крупных городах. В зоне их потенциального воздействия проживает до 3 млн человек, в контакте с химическими веществами работает около 250 000 человек. На фоне отсутствия эффективной комплексной системы регистрации и информационного обеспечения по вопросам рационального управления химическими веществами, а также необходимости гармонизации существующей законодательной и нормативной базы с современными международными требованиями, вопросы химической безопасности выходят на одно из первых мест среди приоритетов профилактического здравоохранения. Данный вопрос приобретает все большее значение в связи с вступлением в силу на территории стран ЕАЭС технического регламента 041/2017 «О безопасности химической продукции» (ТР ЕАЭС 041/2017) [20], эффективное внедрение которого требует создания серьезной доказательной базы для разработки методического обеспечения тестирования продукции (в том числе на моделях *in silico*, *in vitro*, *in vivo*) и обоснования введения ограничительных мероприятий с учетом потенциальной экспозиции населения для веществ, вызывающих озабоченность (канцерогенные или биоаккумулирующиеся (SVHC)) вещества, влияющие на эндокринную систему, репротоксиканты).

В Республике Беларусь развивается атомная энергетика, в 2020 г. начата эксплуатация первого реактора на БелАЭС. В связи с этим перед профилактическим здравоохранением стоят новые задачи в области обеспечения

радиационной защиты населения. Актуальным является оценка выбросов и сбросов, обращение с радиоактивными отходами от объектов атомной энергетики, медицинских и других объектов, работающих с открытыми источниками ионизирующего излучения, внедрение новых медицинских технологий, все более широкое использование высокодозовых медицинских процедур с использованием ионизирующего излучения.

На ближайшую перспективу могут быть сформированы следующие основные профили рисков для здоровья населения:

- отсутствие выраженных тенденций к снижению выбросов от стационарных и мобильных источников, в том числе сопровождающихся расширением спектра поступающих в атмосферный воздух веществ и взвешенных частиц в условиях изменения климата;

- увеличение численности городского населения, проживающего в условиях комплекса неблагоприятных факторов среды (химические вещества, шумовое и электромагнитное загрязнение и др.);

- появление новых форм организации труда (цифровые платформы, дистанционная работа), увеличение напряженности трудовых процессов, влияние множественных факторов риска на большинстве рабочих мест предприятий республики, безопасность новых и известных веществ и продукции для здоровья на производстве, внедрение современных технологических процессов, расширяющих спектр факторов риска здоровью;

- широкое внедрение во все сферы жизнедеятельности информационно-коммуникационных технологий, интенсификация учебных нагрузок, увеличение объема информации, снижение двигательной активности, рост доли статических нагрузок, психоэмоциональное напряжение, изменение привычных форм досуговой деятельности детей, особенно в городах;

- недостаточность доказательной базы и неэффективность механизмов, позволяющих принимать решения по внедрению рационального подхода к управлению химическими веществами и их смесями, в том числе их мировым оборотом (канцерогены, репротоксиканты, химические вещества, обладающие способностью нарушать функцию эндокринной системы, и т.д.);

- недостаточная гигиеническая надежность питьевого и рекреационного водопользования,

продовольственного сырья и пищевых продуктов, обусловленная рисками химической и микробиологической контаминации, применением добавок и иных вносимых для специфических целей веществ;

- функционирование БелАЭС, значительное количество радиоактивных выбросов и сбросов от медицинских радиационных объектов, использующих открытые источники ионизирующего излучения, широкое применение медицинской диагностики с использованием источников ионизирующего излучения;

- увеличение количества чрезвычайных ситуаций природного характера, изменение погодных условий, в том числе связанных с изменением климата, и рост техногенной нагрузки на среду обитания человека, что представляет угрозу процессам адаптации, особенно для чувствительных групп населения;

- либерализация национального законодательства, сокращение контрольных мер, снижение числа административных процедур, что в свою очередь может привести к повышению рисков здоровью в связи со снижением уровня контроля.

Таким образом, современные направления социально-экономического развития страны в условиях курса на глобализацию экономик и международную интеграцию требуют совершенствования подходов к гигиенической регламентации безопасности жизнедеятельности с акцентом на гармонизацию и внедрение наилучших международных практик.

С учетом вышеизложенного и уровня достижений на данном этапе обоснованы стратегические задачи научной деятельности в области медицинской профилактики заболеваний, ассоциированных со средой обитания, для сохранения индивидуального и популяционного здоровья и полномасштабного достижения ЦУР и НСУР-2030:

- создание надежной доказательной базы, инструментов количественной оценки факторов среды обитания и поведенческих факторов риска для обоснования приоритетности реализации профилактических мероприятий;

- обеспечение надежности и научной обоснованности гигиенического нормирования, обеспечивающего безопасность жизнедеятельности, при этом не создающее излишних барьеров развитию бизнеса (баланс рисков);

- опережающая гигиеническая регламентация новых технологий и факторов (включая тех-

нологии V и VI технологических укладов), безопасного функционирования инновационных и инвестиционных производств при отсутствии излишних ограничений хозяйственной деятельности;

- научное сопровождение поручений Правительства (эксплуатация БелАЭС, внедрение ТР ЕАЭС 041/2017 и иных технических регламентов, обоснование подходов к гармонизации требований безопасности продукции и среды обитания с международными требованиями с учетом национальной практики);

- формирование доказательной основы при многосторонних и двусторонних переговорах для разработки нормативной базы в сфере санитарных мер на площадке интеграционных образований — Евразийской экономической комиссии и ВТО (перспективные направления деятельности — обеспечение высокой степени защиты здоровья населения от рисков, связанных с обращением небезопасной продукции, с одной стороны, и обеспечение свободной и справедливой торговли, с другой);

- практическая ориентированность разработок, повышение их эффективности и конкурентоспособность (в том числе оценка рисков здоровью);

- научное сопровождение мониторинга достижения ЦУР Республики Беларусь до 2030 г. и выполнения международных обязательств в области окружающей среды и здоровья (председательство по Протоколу по проблемам воды и здоровья, Минаматская [21], Стокгольмская [22], Роттердамская конвенции [23], Островская декларация по окружающей среде и здоровью, соглашения в области радиационной безопасности [24], Стратегический подход к рациональному управлению химическими веществами).

Решение обозначенных задач должно базироваться на имеющейся базе фундаментальных знаний, научных результатов, разработок, полученных ранее в рамках выполнения государственных и отраслевых научно-технических программ («Экологическая безопасность», «Гигиена и профилактика», «Медицинская экология и гигиена», «Здоровье и окружающая среда», «Современные условия жизнедеятельности и здоровьесбережение», «Здоровье и среда обитания», «Гигиеническая безопасность»).

Для успешной реализации обозначенных задач на настоящем этапе необходимо:

- создание новых технологий и моделей идентификации, детекции, прогнозирования и оценки рисков здоровью, ассоциированных с влиянием факторов среды обитания;

- разработка современных метрологически аттестованных методов подтверждения соответствия продукции и среды обитания, отвечающих требованиям законодательной метрологии;

- всестороннее изучение с применением современных междисциплинарных методических подходов ранее изученных, новых и вновь возникающих факторов среды обитания различной природы (в том числе, в условиях их комплексного, комбинированного и сочетанного воздействия). Оценка их гигиенической значимости и разработка гигиенических регламентов, обеспечивающих безопасность жизнедеятельности для чувствительных групп населения в условиях многофакторного и многосредового воздействия без избыточных ограничений деятельности;

- повышение надежности доказательной базы за счет разработки и внедрения релевантных альтернативных методов и их батарей для оценки токсичности (*in vivo*, *in vitro* и *in silico*), биомониторинга как доказательной базы при гигиенической оценке воздействия среды обитания на здоровье человека в реальных условиях.

Разработка концепции экспериментального моделирования для изучения биологического действия факторов среды обитания человека различной природы на основе мультидисциплинарного подхода, предполагающего синергизм различных научных направлений (гигиена, профилактическая токсикология, общественное здравоохранение, социальная гигиена, экономика здравоохранения и др.) в качестве предпосылок формирования новых областей междисциплинарных знаний, послужит основой для позиционирования гигиены как отрасли доказательной медицины, применяющей принципы доказательной токсикологии и доказательной оценки риска, надлежащей лабораторной практики (GLP).

В современных реалиях принятие управленческих решений по определению приоритетов в области разработки и обоснования мероприятий по охране здоровья населения требует наличия интегральных инструментов, позволяющих комплексно оценить потери здоровья

населения при неблагоприятном воздействии факторов среды обитания и экономическую эффективность профилактических мероприятий. Ключевым критерием определения максимально эффективных мер и оценки их рентабельности служит величина предотвращенного риска (ущерба) здоровью населения. На сегодняшний день методы оценки количественных показателей ущерба здоровью от негативного воздействия факторов среды обитания для обеспечения сравнимости вреда в различных возрастных группах населения и видов заболеваний, обусловленных воздействием факторов среды обитания, и оценки проводимых профилактических мероприятий, отсутствуют.

С учетом проведенного анализа ситуации и достигнутых результатов научной деятельности сформированы перспективные направления научных исследований по медицинской профилактике заболеваний, ассоциированных с качеством среды обитания человека, на период до 2030 г.:

- усовершенствование гигиенического нормирования на основе внедрения междисциплинарных методических подходов, эффективной систематизации накопленных знаний и принципов доказательной медицины (доказательной токсикологии, доказательной оценки риска, доказательной эпидемиологии, GLP, наилучших практик оценки риска);

- разработка методической базы для рискориентированного надзора;

- развитие экспериментального моделирования, разработка релевантных альтернативных методов *in silico*, *in vitro*, *in vivo* и их батарей для изучения биологического действия факторов среды обитания человека различной природы, обеспечивающих их гигиеническое нормирование и контроль;

- изучение биологического действия новых и малоизученных факторов среды обитания и их гигиеническая регламентация с учетом комбинированного, комплексного и сочетанного действия (биотехнологии, нанотехнологии, электромагнитные поля, включая формат 5G-связи, светодиодные источники освещения, биоразлагаемая упаковка, действующие вещества средств защиты растений, фармсубстанции, безопасность изделий медицинского назначения, гигиеническая эффективность средств защиты органов дыхания медицинских работников и др.);

– научное обоснование применения биомониторинга как доказательной базы при гигиенической оценке воздействия среды обитания на здоровье человека в реальных условиях (в том числе с использованием биомаркеров воздействия, эффекта, чувствительности, OMICS-технологий);

– разработка и внедрение инновационных высокоселективных и высокочувствительных методов детекции химических веществ в среде обитания, количественной оценки факторов различной природы для повышения надежности оценок безопасности среды обитания и продукции;

– разработка методологии интегральных оценок, позволяющих комплексно оценить потери здоровья населения при неблагоприятном воздействии факторов среды обитания, экономическую эффективность профилактических мероприятий, систематизировать параметры санитарно-эпидемиологического благополучия населения и разработать критерии приоритизации профилактических действий как основы для формирования государственных (отраслевых, региональных) программ и планов развития административных территорий.

Заключение

Проведенный анализ ситуации и достигнутые результаты научной деятельности позволили сформировать перспективные направления научных исследований по медицинской профилактике заболеваний, ассоциированных с качеством среды обитания человека, на период до 2030 г. с учетом современных реалий в контексте устойчивого развития Республики Беларусь, учитывающие приоритетные направления научной, научно-технической и инновационной деятельности в Республике Беларусь на 2021—2025 гг., утвержденные Указом Президента Республики Беларусь от 7 мая 2020 г. № 156 [25]. Следование перспективным направлениям научных исследований послужит основой для поддержки внедрения высокотехнологичных экспортоориентированных инноваций с высокой экономической эффективностью, необходимых для устойчивого технологического развития в условиях глобализации экономики и усиления интеграционных процессов.

Обоснованные направления нашли отражение в проекте подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Качество

и доступность медицинских услуг», обозначившей в качестве основной цели научных исследований на 2021—2025 гг. научное обоснование и разработку комплекса эффективных мер по снижению бремени заболеваний, обусловленных влиянием факторов среды обитания человека различной природы в современных условиях социально-экономического развития.

Приоритетными тематическими блоками исследований на период 2021—2025 гг. с учетом социально значимых отраслевых задач можно обозначить следующие: методология оценки рисков для безопасности среды и продукции, химическая безопасность среды обитания и продукции, радиационная безопасность, безопасность изделий медицинского назначения, биобезопасность в гигиеническом контексте (эффективность профилактических технологий), управление профессиональными рисками здоровью в связи с появлением новых форм организации труда и напряженностью трудовых процессов, разработка и внедрение современных методов исследований.

Контактная информация:

Сычик Сергей Иванович – к.м.н., доцент, директор. Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены». Ул. Академическая, 8; 220012, г. Минск. Сл. тел. + 375 17 284-13-70.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 года: резолюция A 70/1 Генеральной Ассамблеи ООН. Принята 25 сентября 2015 года.* [Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development: UN General Assembly Resolution A 70/1: adopted September 25, 2015. Available at: https://unctad.org/meetings/en/Sessional-Documents/ares70d1_ru.pdf. (in Russian)]
2. WHO. *Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016.* Geneva; 2018. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/.
3. WHO. *The public health impact of chemicals: knowns and unknowns.* Geneva; 2016. Available at: <http://www.who.int/ipcs/publications/chemicals-public-health-impact/en>.
4. ВОЗ. *Здоровая окружающая среда – здоровые люди.* Копенгаген; 2018. [WHO. *Healthy Environments for Healthier People.* Copenhagen; 2018. (in Russian)]
5. WHO. *Environment and Health in Europe: Status and Perspectives.* Geneva; 2017.
6. *Здоровье, окружающая среда и изменение климата. Проект глобальной стратегии ВОЗ в области здоровья, окружающей среды и изменения климата: преобразование качества жизни и благополучия путем оздоровления окружающей среды.* Режим доступа: <https://apps.who.int/>

iris/bitstream/handle/10665/328612/A72_15-ru.pdf?sequence=1&isAllowed=y. [Health, Environment and Climate Change. Draft WHO global strategy on health, environment and climate change: the transformation needed to improve lives and well-being sustainably through healthy environments. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/328612/A72_15-ru.pdf?sequence=1&isAllowed=y. (in Russian)]

7. Национальная стратегия устойчивого социально-экономического развития Республики Беларусь на период до 2030 года: одобрено протоколом заседания Президиума Совета Министров Респ. Беларусь 2 мая 2017 г. № 10. [Belarus National Strategy of Sustainable Social and Economic Development - 2030 approved by the protocol of the meeting of the Presidium of the Council of Ministers of the Republic of Belarus. 2017, May 2nd, No 10. Available at: <http://www.economy.gov.by/uploads/files/NSUR2030/Natsionalnaja-strategija-ustojchivogo-sotsialno-ekonomicheskogo-razvitija-Respubliki-Belarus-na-period-do-2030-goda.pdf>. (in Russian)]

8. О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения: Закон Республики Беларусь от 7 января 2012 года № 340-3 [On sanitary and epidemiological well-being of the population: The Law of the Republic of Belarus dated January 7, 2012 No. 340-3. Available at: <http://www.pravo.by/main.aspx?guid=3961&p0=C21600205>. (in Russian)]

9. Демографический ежегодник Республики Беларусь: статистический сборник. Минск: Национальный статистический комитет Республики Беларусь; 2019. Режим доступа: <https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/145/145cac172f7bf1a9801c64e20888661f.pdf>. [Demographic yearbook of the Republic of Belarus: Statistical book. Minsk: National statistical committee of the Republic of Belarus; 2019. Available at: <https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/145/145cac172f7bf1a9801c64e20888661f.pdf>. (in Russian)]

10. Естественное движение населения. Годовые данные [за 2019 год]. Режим доступа: <https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/naselenie-i-migratsiya/estestvennoe-dvizhenie-naseleniya/godovye-dannye/> [Natural movement of the population. Annual data 2019. Available at: <https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/naselenie-i-migratsiya/estestvennoe-dvizhenie-naseleniya/godovye-dannye/>. (in Russian)]

11. Статистический ежегодник Республики Беларусь. Минск: Национальный статистический комитет Республики Беларусь; 2019. Режим доступа: <https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/35d/35d07d80895909d7f4fdd0ea36968465.pdf>. [Statistical Yearbook of the Republic of Belarus. Available at: <https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/35d/35d07d80895909d7f4fdd0ea36968465.pdf>. (in Russian)]

12. Здоровоохранение в Республике Беларусь: официальный статистический сборник за 2016 г. Минск: ГУ РНМБ; 2017. 277 с. [Public Health in the Republic of Belarus: An official statistics collection, 2016. Minsk: GU RNMB; 2017. 277 s. (in Russian)]

13. Здоровоохранение в Республике Беларусь: официальный статистический сборник за 2017 г. Минск: ГУ РНМБ; 2018. Режим доступа: http://rnpomt.belcmt.by/files/Stat/Healthcare_in_RB_2017.pdf. [Public Health in the Republic of Belarus: An official statistics collection, 2017. Minsk: GU RNMB; 2018. Available at: http://rnpomt.belcmt.by/files/Stat/Healthcare_in_RB_2017.pdf. (in Russian)]

14. Здоровоохранение в Республике Беларусь: официальный статистический сборник за 2018 г. Минск: ГУ РНПЦ МТ; 2019. Режим доступа: http://rnpomt.belcmt.by/files/Stat/Healthcare_in_RB_2018.pdf. [Public Health in the Republic of Belarus: An official statistics collection, 2017. Minsk: GU RNPC MT; 2019. Available at: http://rnpomt.belcmt.by/files/Stat/Healthcare_in_RB_2018.pdf. (in Russian)]

15. Стартовые позиции Беларуси по достижению Целей устойчивого развития: сб. материалов. Минск: ООО «РИФТУР ПРИНТ»; 2017. [Starting positions of Belarus in achieving the Sustainable Development Goals: collection of materials. Minsk; 2017. (in Russian)]

16. Об утверждении Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020 годы: постановление Совета Министров Республики Беларусь, 14 марта 2016 г., № 200. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=C21600200>. [On the approval of the State Program «People's Health and Demographic Security of the Republic of Belarus» for 2016–2020: Resolution of the Council of Ministers of the Republic. Belarus, March 14, 2016, No. 200. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=C21600200>. (in Russian)]

17. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь. STEPS 2016. Минск: Страновой офис ВОЗ, Беларусь; 2017. Режим доступа: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/348014/STEPS-Report-for-site-RU-webpage-29082017.pdf. [Prevalence of noncommunicable disease risk factors in Belarus. STEPS 2016. Minsk: WHO Country Office, Belarus; 2017. Available at: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/348014/STEPS-Report-for-site-RU-webpage-29082017.pdf. (in Russian)]

18. Распространенность сахарного диабета. Режим доступа: https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfa_379-2370-prevalence-of-diabetes-mellitus/visualizations/#id=19310&tab=table. [Prevalence of diabetes mellitus (%). Available at: https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfa_379-2370-prevalence-of-diabetes-mellitus/visualizations/#id=19310&tab=table. (in Russian)]

19. Труд и занятость в Республике Беларусь: статистический сборник. Минск: Национальный статистический комитет Республики Беларусь; 2018. Режим доступа: https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/trud/ofitsialnye-publikatsii_7/index_10918. [Labour and Employment in the Republic of Belarus: Statistical book. Available at: https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/trud/ofitsialnye-publikatsii_7/index_10918. (in Russian)]

20. О безопасности химической продукции: технический регламент Евразийского экономического союза (ТР ЕАЭС 041/2017): принят Решением Совета Евразийской экономической комиссии, 3 марта 2017 года № 19, Москва. Минск: БелГИСС; 2017. 18 с. [On the Safety of Chemical Products: technical regulations of the Eurasian Economic Union (TR EAEU 041/2017): adopted by the Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission, March 3, 2017 No. 19, Moscow. Minsk: BelGISS; 2017. 18 s. (in Russian)]

21. Минаматская конвенция о ртути, принята на Конференции полномочных представителей, 10 октября 2013, Кумамото, Япония. Режим доступа:

<http://www.mercuryconvention.org/Portals/11/documents/Booklets/COP1%20version/Minamata-Convention-booklet-rus-full.pdf>. [The Minamata Convention on Mercury, adopted by the Conference of Plenipotentiaries, 10 October 2013, Kumamoto, Japan. Available at: <http://www.mercuryconvention.org/Portals/11/documents/Booklets/COP3-version/Minamata-Convention-booklet-Sep2019-EN.pdf>. (in Russian)]

22. Стокгольмская конвенция о стойких органических загрязнителях, принята на Конференции полномочных представителей, 22 мая 2001, Стокгольм, Швеция. Вступила в силу 17 мая 2004 года. Режим доступа: <http://chm.pops.int/TheConvention/Overview/TextoftheConvention/tabid/2232/Default.aspx>. [Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants, adopted by the Conference of Plenipotentiaries, 22 May 2001, Stockholm, Sweden, entered into force on 17 May 2004. Available at: <http://chm.pops.int/TheConvention/Overview/TextoftheConvention/tabid/2232/Default.aspx>. (in Russian)]

23. Роттердамская конвенция о процедуре предварительного обоснованного согласия в отношении отдельных опасных химических веществ и пестицидов в международной торговле, принята на Конференции полномочных представителей, 10 сентября 1998, Роттердам, Нидерланды. Вступила в силу 24 февраля 2004 года. Режим доступа: <http://www.pic.int/TheConvention/Overview/TextoftheConvention/tabid/1048/language/en-US/Default.aspx>. [Rotterdam Convention on the Prior Informed Consent Procedure for Certain Hazardous

Chemicals and Pesticides in International Trade, adopted by a Conference of Plenipotentiaries, 10 September 1998, Rotterdam, the Netherlands, entered into force on 24 February 2004. Available at: <http://www.pic.int/TheConvention/Overview/TextoftheConvention/tabid/1048/language/en-US/Default.aspx>. (in Russian)]

24. Остравская декларация. Декларация Шестой министерской конференции по окружающей среде и охране здоровья. В кн.: Отчет Шестой министерской конференции по окружающей среде и охране здоровья Острава, Чешская Республика 13–15 июня 2017 г. Режим доступа: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/364798/ostrava-report-rus.pdf. [Ostrava Declaration. Declaration of the sixth ministerial conference on environment and health. In: Report of the Sixth Ministerial Conference on Environment and Health Ostrava, Czech Republic 13–15 June 2017. Available at: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/360453/ostrava-report-eng.pdf. (in Russian)]

25. О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 годы: Указ Президента Респ. Беларусь, 7 мая 2020 г. № 156. [On the priority areas of scientific, scientific-technical and innovative activities in the Republic of Belarus for 2021-2025: Decree of the President of the Republic of Belarus. 2020 May 07, No 156. (in Russian)]

Поступила 02.07.2020.

Принята к печати 17.08.2020.

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

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. К. Совкова

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 01.10.2020. Тираж 1291 экз. Заказ Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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