

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

Зам. гл. редактора
Ю. К. АБАЕВ

Редакционный совет:

Н. И. БОЯРСКАЯ	С. П. РУБНИКОВИЧ
М. Л. ВИШНЕВЕЦКИЙ	А. В. СИКОРСКИЙ
М. А. ГЕРАСИМЕНКО	В. А. СНЕЖИЦКИЙ
Е. Н. КРОТКОВА	А. Г. СТАРОВОЙТОВ
Н. Н. КУДЕНЬЧУК	И. О. СТОМА
С. С. МАЛЫШКО	А. В. СУКАЛО
В. П. МИХАЙЛОВСКИЙ	В. Д. ШИЛО
М. Е. НИЧИТАЙЛО (УКРАИНА)	А. Т. ЩАСТНЫЙ



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH
OF THE REPUBLIC OF BELARUS
FOUNDATION

№ 11(884)/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	S. P. RUBNIKOVICH
M. L. VISHNEVETSKY	A. V. SIKORSKIY
M. A. GERASIMENKO	V. A. SNEZHITSKIY
E. N. KROTKOVA	A. G. STAROVOYTOV
N. N. KUDENCHUK	I. O. STOMA
S. S. MALYSHKO	A. V. SUKALO
V. P. MIKHAYLOVSKIY	V. D. SHILO
M. E. NICHITAYLO (Ukraine)	A. T. SHCHASTNY

От редакции 4

Фундаментальная наука — клинической медицине

Кубарко А. И. Системные, тканевые и клеточные реакции, предотвращающие и/или уменьшающие нарушения при недостатке кислорода 5

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Слизень В. В., Охремчук А. Э., Валентович Л. Н., Суркова Л. К., Спринджук М. В., Гуревич Г. Л., Титов Л. П. Полногеномное секвенирование изолята *Mycobacterium tuberculosis*: клиническое и эпидемиологическое значение 22

Лекции и обзоры

Рубан А. П. Тактика иммунизации детей с аллергическими заболеваниями 36

Медицинская этика и деонтология

Сокольчик В. Н. Взаимоотношения врача и пациента: на перекрестках этики и прав человека 44

Срочные публикации

Потапнев М. П., Кравчук З. И., Филонюк В. А. Клеточные технологии лечения в медицинской практике организаций здравоохранения Республики Беларусь 50

Красильникова В. Л., Яроцевич А. Р. Шовная репозиция интраокулярной линзы к радужке 61

Милошевский Е. В., Имшенецкая Т. А. Влияние микроимпульсной транссклеральной циклофотокоагуляции на эндотелий роговицы 66

Деловая информация

Дайджест медицинской литературы 71

История медицины

Коровкин В. С. Трагическая скорбь и радость Бетховена (к 250-летию со дня рождения) 73

Editorial note

Fundamental Science to Clinical Medicine

Kubarko A. I. Systemic, tissue and cellular reaction preventing and/or reducing damage in case of oxygen deficiency

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Slizen V. V., Akhremchuk A. E., Valentovich L. N., Surkova L. K., Sprindjuk M. V., Gurevich G. L., Titov L. P. Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* isolate: clinical and epidemiological significance

Lectures and Reviews

Ruban A. P. Immunization tactics for children with allergic diseases

Medical ethics and deontology

Sokolchik V. N. Communication between doctor and patient: at crossroads of ethics and human rights

Urgent Publications

Potapnev M. P., Kravchuk Z. I., Filanyuk V. A. Cell technologies in medical practice of healthcare organizations in Republic of Belarus

Krasilnikova V. L., Yarotsevich A. R. Sutural intraocular lens reposition to iris

Miloshevsky E. V., Imshanetskaya T. A. Effect of micro-pulse transscleral cyclophotocoagulation on corneal endothelium

Business Information

Digest of medical publications

History of Medicine

Korovkin V. S. Beethoven's tragic sorrow and joy (to the 250th anniversary of birth)

Дорогие коллеги!

Что есть совесть? Казалось бы, это знает и чувствует каждый человек, хотя может и затрудниться с формулировкой. Для ответа на этот вопрос нет источника более точного и надежного, чем Священное Писание. «Совесть — нравственное чувство, сознание и разумение человеческой души своих собственных поступков и побуждений» (Рим. 2:15).

Человек, посланный воплотившимся Творцом проповедовать ту самую Благою Весть, которая теперь звучит как со-весть, назвал признаки доброго сердца (понятия «сердце» и «совесть», начиная с эпохи Нового Завета — синонимы). Применительно к врачу — это человек, дающий радость, бесконфликтный, долготерпеливый, скромный, кроткий, милосердный. Оптимум доброй совести врачующего сформировал исторически первый признак медицинской профессии — милосердие. Истинное милосердие — редкое качество, поэтому самые главные, завещанные нам Богом человеком, были слова Его Нагорной проповеди: «Итак, будьте милосерды, как и Отец ваш милосерд» (Лк. 6:36). Милосердие — профессиональный инструмент истинного медика, спасающий пациента и одновременно защищающий врача от суда человеческого. Именно милосердие через категорию добросовестности возведено законодателем в ранг основного правового критерия безупречной медицинской деятельности.

Совесть врача в постоянной тревоге: ответственность за пациента, сомнения в диагнозе, прогнозе, лечении. Врач, даже поступающий нравственно, чаще других испытывает муки и угрызения совести. Подчас мучителен выбор между совестью и объективной реальностью. Действия врача можно регламентировать приказами, инструкциями, протоколами, совесть — нельзя. Суд совести самый тяжелый, ему известно все, от него нет защиты и пощады. Он более значим суда официального, ибо этот суд — внешний, от него можно защититься, больше того, при всей суровости наказания он даже облегчает вину, если она есть.

Спрашивается, зачем нужна эта совесть, ведь никто не мешает от нее отмахнуться? Какой от нее прок, если она не приносит выгоды, не дает материальных и карьерных преимуществ? Благодаря чему существует, гложет и мучает совесть, от которой не отвяжешься и не отступишься? Философ В. С. Соловьев (1853—1900) считал, что совесть есть развитие стыда. Стыд был первым ощущением, которое отличило человека от животных. Господь обнаружил первородный грех Адама и Евы по тому, как они устыдились своей наготы, и изгнал из рая. Этот стыд, который заставил прародителей прикрыться фигавыми листками, был первым проявлением совести. Постепенно человек начинал понимать, что «должно по отношению к людям и богам» и тогда инстинкт стыда начал превращаться в голос совести.

Иногда совесть кажется чем-то иллюзорным, с чем не очень-то надо считаться. Вот знания и умения — это да! Глубокое и опасное заблуждение. Никто не свободен от общества, происходящее вокруг невозможно не заметить. Сейчас это противостояние Добра и Зла. Общество давно и глубоко травмировано. Сбит прицел нравственности: двойными стандартами, безразличием, самодурством и беззаконием. Подорвано доверие к политическим институтам, разрушается мораль и право. Как быть, на что опереться? На совесть! Совесть не ошибается, не бывает ложной. Поступок, совершенный по совести — всегда свободный поступок, он не приводит к разочарованию.

Каждому обществу присуща своя мораль, однако нравственность индивида способна оказаться сильнее общественной морали. В советское время низкий нравственный уровень можно было оправдать страхом, идеологией, репрессиями. Сейчас принципиально иное отношение к совести. Быть бессовестным значит «быть как все», «что мы можем», «иначе не прожить», «ничего не поделаешь». Можно сказать, наше общество унаследовало советскую мораль, когда никто не каялся, участвуя в репрессиях, когда поощряли доносчиков и стукачей. Но причем тут совесть? Она относится к личности и принадлежит душе, той единственной, неповторимой, что отзывается удивительным голосом, когда нас судит. Нет коллективной совести!

Врач — специальность особая, как гражданин он может иметь свое мнение и принять одну из сторон противостояния, но всегда должен помнить о профессиональном долге, не фильтровать людей по разным признакам и не отказывать в помощи тем, кто не разделяет его взгляды. Как Международный Красный Крест во время войны.

Совесть — одно из самых загадочных человеческих чувств, она не взвешивает, не рассчитывает, не заботится о выгоде, не позволяет впасть в грех высокомерия и суетности. Чувство это иррационально, в этом его сила и одновременно слабость перед холодными соображениями эгоизма. Единственное объяснение — совесть есть божественное начало, данное человеку свыше, его судья, надзор, что может возрасти, а может и погибнуть. Быть может, только согласие с совестью дает удовлетворение в итоге земной жизни.

Зам. главного редактора
профессор



Ю. К. Абаев



А. И. КУБАРКО

СИСТЕМНЫЕ, ТКАНЕВЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ РЕАКЦИИ, ПРЕДОТВРАЩАЮЩИЕ И/ЛИ УМЕНЬШАЮЩИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ НЕДОСТАТКЕ КИСЛОРОДА

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Рассматриваются механизмы постоянного мониторинга уровня кислорода в артериальной крови, реакции хеморецепторов и рефлекторные реакции дыхания и кровообращения на изменения содержания кислорода в легких и артериальной крови. Предполагается, что при снижении уровня кислорода в организме формируется многозвенная функциональная система (ФС), представленная рефлекторными и другими механизмами респираторной, сердечно-сосудистой и нервной систем. Ее деятельность направлена на достижение конечного полезного результата — восстановление нормального содержания кислорода в крови. В условиях более продолжительной гипоксии в структуру ФС включаются дополнительные звенья — увеличение кислородной емкости крови, образование новых сосудов, клеточно-молекулярные механизмы компенсации недостатка кислорода и адаптации к гипоксии. Предполагается, и на нескольких примерах это продемонстрировано, что все эти звенья и механизмы не просто должны взаимодействовать в единой ФС, но, по выражению П.К.Анохина, разработавшего основы учения о ФС, они должны «взаимосодействовать» друг другу в достижении конечного полезного результата.

Рассмотрены современные представления о механизмах повреждения и адаптации клеток мозга к условиям кратковременного и длительного недостатка кислорода и о механизмах гипоксического и фармакологического пре- и посткондиционирования, используемых для профилактики и уменьшения степени гипоксических и реперфузионных повреждений.

Ключевые слова: кислород, гипоксемия, гипоксия, ишемия, хеморецепторы, реакции при недостатке кислорода, функциональная система, пре- и посткондиционирование.

The article discusses the mechanisms of continuous monitoring of the arterial blood oxygen level, the reactions of chemoreceptors and reflex reactions of respiration, blood circulation and nervous systems to the oxygen content changes in the lungs and arterial blood. It is assumed that with an oxygen level decrease a multi-link functional system (FS) is formed in the body represented by reflex mechanisms and other mechanisms of respiratory, cardiovascular and nervous systems. The FS activity is aimed at achieving the final useful result – the restoration of the arterial blood normal oxygen content. Under conditions of a longer hypoxia, additional links are included in the FS structure – an increase in the oxygen capacity of the blood, formation of new blood vessels and cellular-molecular mechanisms for the oxygen deficiency compensation and adaptation to hypoxia. It is assumed and demonstrated by several examples that the links and mechanisms should not just interact within the one FS but, according to P. K. Anokhin's words who has developed the foundations of the FS theory, they should mutually assist each other in achieving the final useful result. Modern ideas about the mechanisms of the brain cells damage and adaptation under conditions of short-term and long-term oxygen deficiency and about the mechanisms of hypoxic and pharmacological pre- and postconditioning used to prevent and reduce the degree of hypoxic and reperfusion injuries are considered.

Key words: oxygen, hypoxemia, hypoxia, ischemia, chemoreceptors, reactions with oxygen deficiency, functional system, pre- and postconditioning.

HEALTHCARE. 2020; 11: 5—21.

SYSTEMIC, TISSUE AND CELLULAR REACTION PREVENTING AND/OR REDUCING DAMAGE IN CASE OF OXYGEN DEFICIENCY

A. I. Kubarko

Недостаточная доставка кислорода в кровь сопровождается развитием гипоксемии и может вызывать гипоксемическую гипоксию. В артериальной крови снижается напряжение кислорода (P_{aO_2}), которое может привести к уменьшению сатурации гемоглобина кислородом — ($SO_2(a)$) и снижению скорости диффузии кислорода из крови в ткани. При глубоком уровне гипоксемии вплоть до аноксемии может развиваться

аноксия вследствие чрезвычайного снижения или прекращения доставки кислорода клеткам.

Частой причиной развития гипоксии является ишемия — состояние, обусловленное локальным снижением тока крови, при сужении или полном перекрытии просвета артериального сосуда. В зависимости от степени, скорости и продолжительности снижения кровотока ишемия может сопровождаться

временным нарушением функции клеток органа или ткани, или их стойким повреждением. При этом вероятность восстановления клеточных функций также зависит от длительности, глубины снижения кровотока, чувствительности клеток тканей к гипоксии, общего состояния организма. Самыми чувствительными к ишемии являются нейроны ЦНС, сетчатки глаза, клетки миокарда, почек.

Между понятиями состояний ишемии и гипоксии имеются существенные различия [1]. Если гипоксия — это состояние, проявляющееся нарушением клеточного дыхания вследствие недостаточной доставки кислорода, то ишемия сопровождается как местной тканевой гипоксией, так и другими метаболическими нарушениями, обусловленными недостаточной доставкой кровью питательных веществ и накоплением метаболитов. Причинами развития ишемии могут быть существенные изменения артериального давления крови, нарушения ритма сердца, кровопотери, локальный вазоспазм, тромбоз, эмболии, сдавление артериального сосуда, нарушение микроциркуляции. Гипоксия может быть ведущим звеном в патогенезе ишемии мозга и миокарда, хронической сердечной и легочной недостаточности, заболеваний почек.

В организме в нормальных условиях функционируют системные, тканевые, клеточные и молекулярные механизмы поддержания гомеостаза кислорода, предотвращающие развитие гипоксии или смягчающие ее воздействие. Важность понимания механизмов предотвращения развития гипоксии и адаптации к ней очевидна, так как их раскрытие может способствовать поиску и разработке методов увеличения устойчивости к гипоксии, которая часто развивается на финальной стадии многих заболеваний и становится ведущей причиной не только гибели клеток, но и смерти организма. Решению этой проблемы посвящены исследования многих лабораторий [2—6]. В ряде обзоров представлены основные проявления гипоксии в клетках и на уровне систем организма человека и животных, описан ряд подходов к повышению устойчивости к гипоксии [3, 4, 7—9]. За раскрытие механизмов адаптации клеток к гипоксии и разработку подхода к адаптации к ней группе ученых в 2019 г. была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины.

При анализе публикаций и обзоров по проблеме адаптации к гипоксии обращает внимание тот факт, что, как правило, в них приводятся многочисленные фактологические данные об изменениях при гипоксии в клетках, тканях, системах организма без акцента на то, что эти изменения и их механизмы работают, как звенья единой функциональной системы (ФС), деятельность которой направлена на достижение конечного полезного результата для организма. Этим конечным и одновременно системообразующим результатом может быть быстрое восстановление содержания кислорода в крови, в случае его отклонения от нормального, с помощью ФС, основными звеньями

которой являются рефлекторные механизмы регуляции дыхания и кровообращения. В условиях более продолжительной гипоксии в структуру ФС включается дополнительное звено — увеличение кислородной емкости крови посредством механизмов стимуляции эритропоэза гормоном эритропоэтином, рост новых сосудов под влиянием эндотелиального фактора роста сосудов.

В условиях развития гипоксии отдельных органов, например, при ишемии, вышеперечисленные механизмы ФС могут продолжать функционировать, но в действие включаются характерные для конкретного органа, в том числе, клеточно-молекулярные звенья и механизмы ФС компенсации недостатка кислорода и адаптации к гипоксии. Важно отметить, что все эти звенья и механизмы, несмотря на их невероятную сложность и многочисленность, не просто должны взаимодействовать в единой ФС, но, по выражению П.К.Анохина, разработавшего основы учения о ФС, они должны «взаимосодействовать» друг другу в достижении конечного полезного результата [10].

Очевидно, чтобы разобраться в том, как достигается такое «взаимосодействие» многочисленных и разнообразных механизмов компенсационных и адаптивных реакций на недостаток кислорода, развитие гипоксии, предстоит выполнить много исследований и проделать огромный труд по осмыслению их результатов и сведению полученных данных в единую систему. Это необходимо проделать для того, чтобы понять, каким образом кратковременная гипоксия, выполняющая в организме полезные функции тренировки устойчивости систем организма не только к действию гипоксии, но и других факторов стресса [11, 12], может становиться грозным патогенетическим фактором в развитии заболеваний сердца, сосудов, мозга, почек, злокачественных новообразований и полиорганной патологии [13—15]. И наконец, учитывая роль кратковременной гипоксии как фактора тренировки, необходимо изучить, как использовать ее в качестве средства повышения устойчивости к ней самой при лечении заболеваний [2, 9, 16, 17].

Имеется множество причин снижения доставки кислорода и развития гипоксии клеток. Среди них снижение доставки кислорода из легких в кровь, уменьшение кислородной емкости крови (анемия), снижение кислород-связывающих и транспортных функций эритроцитов и гемоглобина, нарушение кровотока в легких, других органах и тканях, сопровождаемых развитием гипоксии и ишемии [18, 19].

В ответ на эти нарушения в организме в процессе эволюции выработались системные, тканевые и клеточные механизмы, предотвращающие развитие или уменьшающие влияние возникшей гипоксии на клетки и повышающие к ней их устойчивость [20]. Эти механизмы разнообразны, зависят от типа и функции клеток, анаэробного или аэробного путей получения ими энергии [21]. Описать все их разнообразие не представляется возможным, ниже представлены лишь важнейшие из них.

Должные объемы доставки, потребления организмом кислорода и удаления углекислого газа

Основным условием, при соблюдении которого организм в данный момент времени получит необходимое для обеспечения жизнедеятельности количество кислорода, является то, что объем доставляемого в кровь кислорода (VO_2 дост.) должен быть равным объему потребляемого клетками (VO_2 потр.). Объем доставляемого кислорода за единицу времени и его потребление организмом могут быть вычислены из произведения величины минутного объема дыхания (МОД) и разницы между содержанием кислорода во вдыхаемом (C_{O_2} вдых.) и его содержанием в выдыхаемом воздухе (CO_2 выдых.):

$$VO_2 \text{ дост.} = \text{МОД} \times (CO_2 \text{ вдых. воздух} - CO_2 \text{ выдых.}).$$

Объем доставляемого в организм кислорода в условиях покоя должен быть близким 250 мл/мин.

Объем VO_2 потребляемого организмом кислорода может быть вычислен из произведения величины сердечного выброса или МОК и разницы между содержанием кислорода в оттекающей от легких артериальной крови (CO_2 арт.) и его содержанием в смешанной венозной крови правого предсердия (CO_2 смеш. вен.):

$$VO_2 \text{ потр.} = \text{МОК} \times (CO_2 \text{ арт.} - CO_2 \text{ смеш. вен.}).$$

Зная величину объемного кровотока через конкретный орган или ткань и разницу между содержанием кислорода в притекающей артериальной крови и венозной крови, оттекающей от них, можно вычислить потребление кислорода интересующим органом. Например, при содержании в крови 150 г/л гемоглобина, его полном насыщении кислородом в 1 мл артериальной крови коронарных сосудов содержится 0,2 мл O_2 , а в оттекающей венозной крови — 0,05 мл O_2 . При этом объемный кровоток через коронарные сосуды (Q корон./мин) составляет в покое около 200 мл/мин. Потребление O_2 сердцем составит:

$$VO_2 \text{ потр} = Q \text{ корон./мин} \times (CO_2 \text{ арт. крови} - CO_2 \text{ оттекающей веноз. крови}) = 200 \times 0,15 = 30 \text{ мл/мин.}$$

Одними из важных показателей близкого соответствия объемов доставляемого в организм за определенный промежуток времени кислорода и потребляемого за это же время является сатурация гемоглобина кислородом (SO_2 (a)) и напряжение кислорода в артериальной крови, которые будут оставаться относительно постоянными и в нормальных условиях составлять 95—97% и 95—99 мм рт. ст., соответственно.

В условиях нормального обеспечения тканей кислородом, протекания окислительных процессов в клетках и удаления из организма углекислого газа, образуемого в клетках (CO_2 образ.), поддерживается близкое соответствие объемов удаляемого из организма с выдыхаемым воздухом (CO_2 удал.) и образуемого за то же время: CO_2 образ. = CO_2 удал. Определить объем удаляемого из организма CO_2 можно, зная минутный объем дыхания и содержание CO_2 в выдыхаемом воздухе (CO_2 выдых.):

$$V CO_2 \text{ удал.} = \text{МОД} \times CO_2 \text{ выдых.}$$

Например, при содержании CO_2 в выдыхаемом воздухе 4,0%, и МОД, равном 6 л/мин, объем CO_2 удал. составит $4,0 \times 100 \times 6 = 240$ мл/мин.

Равенство объемов образуемого в организме CO_2 и удаляемого из него за одно и то же время является важнейшим условием того, что в артериальной крови напряжение углекислого газа ($PaCO_2$) в нормальных условиях поддерживается на уровне 37—40 мм рт. ст., а pH — около 7,36.

В то же время необходимо отметить, что в условиях поддержания соответствия объемов доставляемого в организм кислорода и потребляемого тканями, эффективного удаления из организма, образующегося углекислого газа и поддержания на нормальном уровне основных параметров гемодинамики, в тканях могут развиваться ишемия, нарушения микроциркуляции, сопровождаемые развитием процессов локальной гипоксии.

Системные, микроциркуляторные и клеточные реакции на недостаточную доставку кислорода могут быть общими и могут различаться в зависимости от причин, характера, глубины, длительности и других особенностей развивающихся гипоксемии, анемии и гипоксии.

Известно, что доставка кислорода клеткам является многоэтапным процессом, включающим вентиляцию легких; диффузию кислорода из альвеол в кровь; связывание, транспорт и высвобождение кислорода из связи с гемоглобином; диффузию кислорода из крови к клеткам тканей. Таким образом, причинами недостаточной доставки кислорода клеткам и его использования могут быть нарушения одного или нескольких перечисленных процессов.

Системные и клеточные механизмы реакции на снижение доставки кислорода в кровь из легких

Снижение доставки кислорода в кровь может развиться как у здоровых, так и у пациентов с нарушениями в респираторной системе. Оценка уровня кислорода во вдыхаемом воздухе и формирование реакции дыхательных путей и вентиляции легких на изменение его содержания начинается уже в дыхательных путях. В области бифуркации трахеи и бронхов расположены сенсорные рецепторы, представленные чувствительными клетками нейроэпителиального происхождения, которые образуют синапсы с афферентными окончаниями волокон блуждающего нерва [22]. В ответ на снижение содержания кислорода эти клетки экзоцитируют нейромедиатор серотонин, который, активируя постсинаптические рецепторы, запускает процесс генерации потока нервных импульсов, передающих информацию о содержании кислорода в дыхательный центр [22]. Последний при снижении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе расширяет просвет бронхов, увеличивают вентиляцию легких и тем самым способствует увеличению доставки кислорода в кровь.

Причинами развития гипоксемии гипоксии у здоровых являются дыхание атмосферным воздухом с низким атмосферным давлением (на высоте) или газовыми смесями под низким атмосферным давлением и/или с низким содержанием кислорода, когда его парциальное давление существенно снижено.

При этом в основе механизма уменьшения доставки кислорода из альвеол в кровь лежит снижение его диффузии через среды аэрогематического барьера вследствие уменьшения разности между парциальными давлениями кислорода в альвеолярном воздухе и в крови. Вспомним, что при дыхании воздухом при нормальном атмосферном давлении, кислород создает парциальное давление в альвеолах около 100 мм рт. ст. и его диффузия в венозную кровь капилляров малого круга, в которой кислород находится под давлением 40 мм рт. ст., осуществляется под действием силы градиента давлений примерно 60 мм рт. ст. При этом диффузия кислорода из альвеол в кровь продолжается до тех пор, пока существует этот градиент, то есть до момента достижения P_{aO_2} в артериальной крови около 100 мм рт. ст.

Очевидно, что при дыхании воздухом при низком атмосферном давлении или газовой смесью с низким содержанием кислорода, его давление в альвеолах также будет сниженным, что будет сопровождаться снижением P_{aO_2} в артериальной крови. Поскольку от величины P_{aO_2} зависит сатурация гемоглобина кислородом, то снижение P_{aO_2} будет сопровождаться ее уменьшением. В артериальной крови снизится как содержание кислорода, связанного с гемоглобином, так и растворенного в плазме крови, что приведет к гипоксемии. Таким образом, объективными признаками снижения доставки кислорода из легких в кровь будут: снижение P_{aO_2} , SO_2 (а) (HbO_2), величины которых могут быть измерены и рассчитаны.

В ответ на недостаточную доставку кислорода из легких в кровь и развитие гипоксемии в организме наблюдаются ряд рефлекторных реакций со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем. Эти реакции инициируются хеморецепторами, преимущественно расположенными в каротидной зоне, которые реагируют на снижение напряжения кислорода. Чувствительные клетки каротидных телец представлены гломусными клетками 1-го типа, которые в ответ на снижение P_{aO_2} высвобождают катехоламины и ацетилхолин. Эти клетки образуют синапсы с афферентными окончаниями синусного нерва. В ответ на снижение напряжения кислорода в артериальной крови высвобожденные катехоламины и ацетилхолин активируют постсинаптические рецепторы и запускают процесс генерации потока нервных импульсов [22].

Механизм восприятия и реакции гломусных клеток каротидных телец и нейроэпителиальных клеток телец дыхательных путей на снижение содержания кислорода, вероятно, основан на наличии в их цитоплазматической мембране гемосодержащего сенсорного белка, ассоциированного с кислородчувствительными K^+ -каналами. При снижении содержания кислорода происходит закрытие этих каналов, блокада выхода K^+ и деполяризация цитоплазматической мембраны клетки. Снижение разности потенциалов (деполяризация) на мембране сопровождается открытием потенциалзависимых Ca^{++} -каналов и входом в клетку кальция, который инициирует высвобождение нейромедиаторов [13, 23] (рис. 1).

Реакция хеморецепторов каротидных телец на гипоксемию проявляется увеличением посылки потока нервных импульсов по афферентным волокнам языкоглоточного нерва в инспираторный отдел дыхательного центра ствола мозга, активация нейронов которого сопровождается рефлекторным увеличением частоты и в меньшей степени глубины дыхания (рис. 2).

Кроме того, возросший поток афферентных нервных импульсов от хеморецепторов поступает в прессорный отдел стволового сосудодвигательного центра, активация нейронов которого сопровождается стимуляцией преганглионарных, затем постганглионарных нейронов симпатической нервной системы, увеличением частоты сокращений, ударного объема сердца, сужением той части артериол и венул, в стенках которых гладкие миоциты содержат α -адренорецепторы.

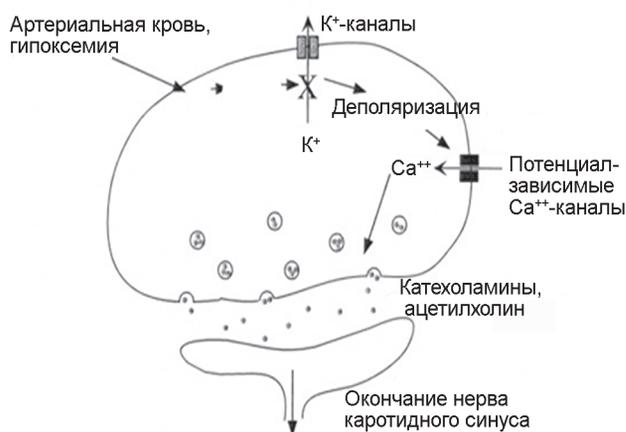


Рис. 1. Схематическое представление о восприятии напряжения кислорода и ответной реакции гломусных клеток каротидных телец и нейроэпителиальных клеток дыхательных путей на гипоксию [13]

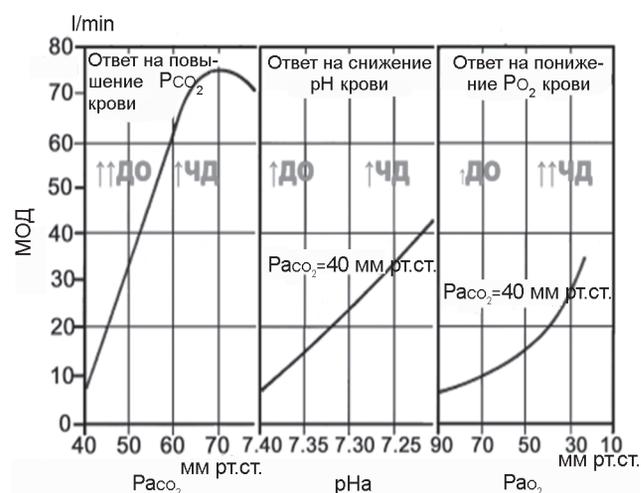


Рис. 2. Изменение частоты (ЧД), дыхательного объема (ДО) и МОД (в л/мин) в ответ на сдвиги в артериальной крови напряжения CO_2 (P_{aCO_2}), pH, напряжения кислорода (P_{aO_2}).

Числом стрелок показана выраженность изменений ЧД и ДО — глубины дыхания [24 с дополнениями].

В результате увеличиваются доставка кислорода из легких, сердечный выброс, скорость кровотока, что при умеренной гипоксемии обеспечивает доставку в ткани должного количества кислорода.

Еще более выраженное увеличение вентиляции легких и доставки кислорода достигается через механизмы активации дыхательного и прессорного отделов сосудодвигательного центра, когда повышается потребность в кислороде при интенсивной физической нагрузке в условиях дыхания воздухом с низким содержанием кислорода, например, при подъеме в горы. В работающих мышцах для получения энергии активируются окислительные процессы, увеличиваются образование CO_2 и его напряжение в крови, снижается pH крови и спинномозговой жидкости.

При этом увеличение вентиляции легких сопровождается «вымыванием» из крови CO_2 — естественно-го стимулятора дыхательного центра, и, как следствие, вентиляция легких, доставка кислорода в кровь уменьшаются, возникает гипоксемия и клетки органов и тканей испытывают гипоксию. Ее глубина и последствия зависят от скорости развития и выраженности гипоксемии. Так, в условиях дыхания при быстром падении давления воздуха (разгерметизация на высоте более 5 км, быстрый подъем на большую высоту) могут развиваться острая гипоксемия и гипоксия. Нарушаются функции зрительной и других сенсорных систем, возникают чувство легкости, эйфории, которые могут смениться потерей сознания.

При дыхании в условиях медленного снижения атмосферного давления появляются слабость, головная боль, тошнота, рвота, отмечается увеличение вентиляции легких, «вымывание» из крови углекислого газа, сопровождаемое гипокапнией, угнетением дыхания, одышкой, усилением слабости. В результате могут развиваться потеря сознания, отек мозга и, как следствие, гибель организма.

Таким образом, системные рефлекторные реакции увеличения вентиляции легких и выброса крови сердцем, развивающиеся уже в течение первых минут на острое снижение поступления кислорода в кровь и клетки тканей, часто позволяют быстро увеличить доставку кислорода и компенсировать его недостаточное получение клетками, и тем самым предотвратить развитие гипоксии или уменьшить ее глубину.

Если недостаточная доставка кислорода сохраняется длительное время, то в дополнение к продолжающим функционировать системным рефлекторным механизмам ее компенсации присоединяются механизмы увеличения кислородной емкости крови. Они реализуются путем существенного расширения структуры функциональной системы многокомпонентными, в том числе, молекулярно-клеточными механизмами. Это интенсификация под влиянием гормона эритропоэтина (ЭПО) эритропоэтической функции гемopoэтических клеток красного костного мозга, синтеза ими гемоглобина, увеличение всасывания железа в кишечнике, его доставки в костный мозг и использования железа из микроокружения кровяных клеток красного костного мозга, что способствует дифференци-

ровке и созреванию клеток-предшественниц эритроцитов [25, 26].

Образование ЭПО осуществляется фибробластами интерстиция юкстагломерулярного аппарата почек (*macula densa*) и увеличение его синтеза происходит в результате экспрессии гипоксическим фактором HIF-2 гена, контролирующего образование ЭПО. HIF-2 образуется в почках при снижении PaO_2 артериальной крови капилляров клубочков почек. Этот фактор, наряду с фактором HIF-1, представленным субъединицами HIF-1 α и HIF-1 β , образуется также в печени и других клетках в ответ на развитие гипоксии [25].

HIF-факторы, используя различные внутриклеточные пути передачи сигнала, выполняют функцию активаторов транскрипции и ключевых регуляторов ответных реакций клеток, органов и систем организма на гипоксию [27—29]. Прямыми или опосредованными мишенями факторов, индуцируемых гипоксией, являются около 180 генов, оказывающих влияние на экспрессию множества сигнальных молекул. Через их сигнальные пути активируются ответные адаптационные реакции на гипоксию. Это уже упоминавшаяся экспрессия: ЭПО в почках, эндотелиального фактора роста сосудов VEGF и его рецептора Flt-1, ряда веществ, регулирующих тонус сосудов: iNO-синтазы и NO, эндотелина 1, α - и β -адренорецепторов. HIF-факторы оказывают влияние на состояние иммунной системы [30], обмен липидов и глюкозы, их депонирование и мобилизацию в условиях гипоксического стресса, а также на экспрессию ряда гликолитических ферментов. [31, 32]. Столь многочисленные функции, выполняемые HIF-факторами в организме, дают основание предполагать, что они являются одними из ключевых сигнальных молекул, используемых в ФС организма для согласования работы ее многочисленных звеньев и их «взаимосодействия» друг другу в условиях адаптации к гипоксии.

Хотя образование и активность HIF-факторов регулируются посредством передачи в клетки гипоксического сигнала, предполагается, что экспрессия и активность HIF может регулироваться также активными формами кислорода [33—35], цитокинами [30, 36] и другими сигнальными молекулами.

Длительное пребывание или проживание на умеренных высотах и/или дыхание воздухом с пониженным содержанием кислорода и его парциальным давлением сопровождается развитием в организме других компенсаторных механизмов, направленных на увеличение доставки кислорода в ткани. Среди них увеличение площади поверхности диффузии кислорода из легких в кровь вследствие углубления дыхания и вовлечения в процесс газообмена большего числа альвеол [18]. В результате стимуляции эритропоэза, синтеза гемоглобина и увеличения кислородной емкости крови увеличение площади легочной поверхности диффузии позволяет существенно улучшить доставку кислорода в кровь и из нее в ткани. Увеличению доставки способствует рост содержания в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата, снижающего

сродство гемоглобина к кислороду и ускоряющего диссоциацию оксигемоглобина.

Хроническая гипоксия также сопровождается образованием гипоксических факторов, действие которых на эндотелий капилляров ведет к активации субпопуляции этих клеток, инцирирующих васкулогенез. В результате в тканях увеличивается плотность капилляров, увеличивается площадь диффузии кислорода в ткани, что уменьшает глубину гипоксии [37].

Уменьшение доставки кислорода, развитие различной глубины гипоксемии и гипоксии тканей наблюдается у пациентов при многих нарушениях респираторной, сердечно-сосудистой систем и крови.

Снижение доставки кислорода и реагирование на него в условиях патологии

Респираторные нарушения. В зависимости от причин развития гипоксемии, она может быть следствием нарушений: в легких, дыхательных путях, плевральных полостях; в структурах нервной системы, контролирующей дыхание; на уровне передачи сигналов в нервно-мышечных синапсах; при нарушении функций дыхательной мускулатуры. Одной из частых причин развития гипоксемии при ряде респираторных нарушений, на которую в организме возникают реакции, сходные с таковыми при гипоксемии у здорового человека, является снижение вентиляции легких. Гиповентиляция может развиваться при нарушении проходимости дыхательных путей вследствие их обструкции (воспаление, опухоль, бронхиальная астма, инородные тела и др.), ограничении растяжимости (рестрикции) легочной ткани, пневмо- и гидротораксе, обширных воспалительных процессах, отеке легких, миопатиях дыхательной мускулатуры, нарушении синаптической передачи (действие миорелаксантов, наркотических веществ, ботулинического токсина, заболевание миастенией), гибели мотонейронов спинного мозга, иннервирующих дыхательную мускулатуру (например, при боковом амиотрофическом склерозе), нарушении проведения сигналов по нейронным путям, связывающим дыхательный центр с мотонейронами спинного мозга, нарушении функции отделов дыхательного центра.

В механизмах развития гипоксемии ведущая роль может принадлежать увеличению диффузионных расстояний между альвеолами и эритроцитами крови, связанным с увеличением толщины структур аэрогематического барьера (пневмонии, отек легких); уменьшением площади поверхности диффузии для кислорода (рестриктивные изменения, пневмо- и гидроторакс, воспалительные заболевания, опухоли, ателектазы).

Причинами развития гипоксемии может быть образование сосудистых шунтов в малом круге кровообращения, когда часть венозной крови, в том числе крови, оттекающей от неventилируемых участков легких, сбрасывается по градиенту давления крови в сосуды с оттекающей от легких артериальной кровью. В результате, артериальная кровь, смешанная с низко оксигенированной венозной кровью, имеет сниженное содержание кислорода и его напряжения.

Отметим, что у здорового человека снижение или прекращение вентиляции участка легкого, уменьшение сатурации гемоглобина кислородом вызывают снижение кровотока в сосудах, расположенных в неventилируемых участках легкого или непосредственно у стенок неventилируемых альвеол [38]. При увеличении вентиляции и повышении сатурации гемоглобина кровотоки возрастают и, таким образом, в нормальных условиях эти механизмы способствуют поддержанию вентиляционно-перфузионного отношения на уровне 0,8—1,0 между объемом альвеолярной вентиляции целого легкого и каждого его участка и объемом кровотока в малом круге и регионарного кровотока в легких [38, 39]. Нарушение этого отношения, например, при гиповентиляции, также является причиной развития гипоксемии.

Циркуляторная гипоксия. Развивается при нарушениях системного кровотока, вызванных заболеваниями сердца и сосудов. Ее причинами могут быть существенное уменьшение сердечного выброса и доставки кровью кислорода в ткани при сердечной недостаточности, уменьшение ударного объема левого желудочка при регургитации крови III—IV степени, вызванной недостаточностью створок митрального клапана, аритмиях сердца.

Снижение кровотока через малый круг кровообращения в условиях сохранной вентиляции легких не будет сопровождаться снижением сатурации гемоглобина кислородом, снижением PaO_2 , кислородной емкости крови при нормальном содержании гемоглобина.

По этой же причине в условиях ишемии, когда уменьшается локальный кровоток через орган, ткань или часть их, доставка кислорода также уменьшится. Развивается локальная гипоксия, влияние которой на метаболизм клеток усугубляется тем, что в условиях ишемии снижается доставка клеткам не только кислорода, но и питательных веществ, а также удаление метаболитов.

Анемическая гипоксия. Развивается при анемиях различного происхождения, общим признаком которых является уменьшение кислородной емкости крови вследствие сниженного уровня гемоглобина. В артериальной крови снижается содержание кислорода (CaO_2), но его PaO_2 остается нормальным. Наиболее частыми причинами возникновения анемии могут быть недостаточное (менее суточной нормы 15—20 мг) поступление в организм железа (железодефицитная анемия), витаминов, необходимых для нормального синтеза гемоглобина и образования эритроцитов (менее 2—3 мкг витамина B12, 1,5—3,0 мг витамина B6, 400 мг фолиевой кислоты), недостаточном поступлении полноценного белка (менее 0,75 г на кг массы тела), незаменимых жирных кислот и энергии с пищей.

Количество кислорода, доставляемого в ткани (VO_2 дост.), является производным от сердечного выброса (Q) и содержания в артериальной крови кислорода (CaO_2), то VO_2 дост. = $Q \times CaO_2$, и очевидно, что количество кислорода, доставляемого в ткани

организма, даже при нормальном содержании кислорода в крови, уменьшится, и ткани, особенно, ткани органов с высоким уровнем окислительных процессов (мозг, миокард, почки) будут испытывать гипоксию. Анемию в зависимости от уровня снижения содержания гемоглобина делят на легкую, когда его содержание снижено, но выше 90 г/л, среднюю — содержание гемоглобина в пределах 90—70 г/л, тяжелую — гемоглобин менее 70 г/л. Как уже рассчитывалось выше, в покое при сердечном выбросе 5 л/мин, содержании гемоглобина 150 г/л и его полной сатурации в ткани организма доставляется около 250 мл кислорода за мин, что эквивалентно его потреблению в покое. При снижении содержания гемоглобина до 70 г/л количество доставляемого кислорода при том же сердечном выбросе, нормальном насыщении гемоглобина кислородом и поглощении тканями в покое 25% кислорода будет доставляться за мин: $O_2 \text{ дост.} = Q \times (CaO_2 - CvO_2) = 5000 \text{ мл} \times [(70 \times 1,34)/1000 - (52,5 \times 1,34)/1000] = 5000 \times (0,094 - 0,07) = 5000 \times 0,024 = 120 \text{ мл/мин}$.

Проведенный расчет показывает, что уже при средней степени анемии ткани будут испытывать гипоксию, способами (механизмами) ее смягчения могут быть увеличение выброса крови сердцем и/или увеличение поглощения кислорода тканями за счет увеличения площади диффузии из крови в ткани при расширении артериол, увеличении числа открытых капилляров и увеличении скорости диссоциации оксигемоглобина при уменьшении сродства гемоглобина к кислороду. Ключевыми факторами, запускающими эти механизмы, являются кислые продукты метаболизма, накапливающиеся в тканях и крови при гипоксии, и снижение pH. Как уже упоминалось выше, стимуляция ими хеморецепторов приводит к системному ответу — рефлекторному увеличению сердечного выброса и скорости кровотока, что способствует большей доставке кислорода тканям. Под влиянием кислых продуктов обмена достигается увеличение просвета артериол, числа открытых капилляров, снижается сродство гемоглобина к кислороду, что способствует увеличению скорости диффузии кислорода из крови в ткани. Таким образом, эти системные и локальные ответные реакции при средней и тяжелой анемии позволяют уменьшить тканевую гипоксию.

В то же время в каждом из органов, высокочувствительных к недостатку кислорода, имеются свои особенности механизмов, которые также включаются в общую ФС адаптации и защиты от гипоксии.

Реакция нейронных и других структурных элементов мозга на недостаток кислорода

Особенности мозгового кровотока, потребления энергии и кислорода в нормальных условиях. Нейроны и целый мозг постоянно потребляют значительное количество энергии (210 кал/мин), образующейся в ходе окислительного фосфорилирования. Обеспечение мозга кислородом и энергосубстратами (глюкозой) должно быть постоянным. Действительно, средние величины кровотока в мозге (около 14—15% от сердечного выброса, или примерно 50 мл/100г/мин),

остаются относительно постоянными при изменениях величин среднего артериального давления от 60 до 140 мм рт. ст. Также относительно постоянным является потребление кислорода на 100 г массы ткани/мин (примерно 1,8 мл — белое вещество, около 7,4 мл — серое) и глюкозы (7 мг глюкозы на 100 г ткани мозга за мин) [1].

Повышение нейронной активности сопровождается увеличением локального кровотока и доставки кислорода, а снижение доставки и потребления кислорода лишь на 15—20% вызывает нарушение функций мозга. Резервы кислорода, содержащегося в крови и тканях мозга, по данным расчетов [4] составляют лишь около 8,5 мл, а запасы энергии в виде АТФ и креатинфосфата — около 80 кал. При среднем потреблении кислорода мозгом около 0,8 мл/с и энергии 3,47 кал/с в случае остановки мозгового кровотока и развитии аноксии этих запасов теоретически хватит для сохранения функций мозга примерно на 33 с [4].

Казалось бы, что при таких ничтожно малых резервах энергии для работы нейронов, функционирующих практически постоянно не только в целом мозге, но и в его микрообъемах, должны сохраняться относительно постоянными параметры кровотока и микроциркуляции. Однако данные о кровотоке в мозге, полученные за последнее десятилетие, стали основанием для пересмотра ряда устоявшихся взглядов о характере кровотока в сосудах микроциркуляторного русла мозга, доставке кислорода к нейронам. Оказалось, что капилляры мозга гетерогенны по форме, расположению относительно нейронов и кровотоков в них непостоянен.

Скорость движения крови в капиллярах мозга в нормальных условиях колеблется от 0,1 до 2,0 мм/с, составляя в среднем 1—1,5 мм/с. Кровоток в одном и том же капилляре может в течение 5—15 с отклоняться на 50—200% от средней величины. Одной из причин замедления кровотока в капиллярах является временное затруднение, создаваемое при прохождении через капилляр лейкоцитов, размер которых может существенно превышать внутренний диаметр капилляров. После прохождения лейкоцита кровотоки ускоряются [4].

Очевидно, что при условии осуществления постоянной диффузии кислорода из крови в межклеточные пространства, напряжение кислорода в капиллярах и околонеуронном окружении не может оставаться устойчивым. Между скоростью движения крови и напряжением кислорода имеется тесная связь: чем меньше скорость, тем меньше PO_2 и, наоборот, с увеличением скорости кровотока и тем самым доставки кислорода кровью его напряжение увеличивается. Методом микроэлектродных измерений было показано, что PO_2 в тканях мозга варьирует в широких пределах: от 1 до 85 мм рт. ст., а в капиллярах — от 4 до 34 мм рт. ст. [40]. Очевидно, что даже в здоровом мозге в отдельные моменты времени градиент кислорода между интерстицием и нейронами оказывается недостаточным для обеспечения эффективной диффузии кислорода в клетки, и нейроны мозга некоторое время могут испытывать гипоксию.

В более выгодном положении оказываются нейроны, располагающиеся вблизи артериол, через стенки которых кислород выходит в интерстиций, создавая в нем более высокое напряжение и условия для диффузии в нейроны [4]. Из приведенных фактов вытекает, что снабжение различных микроучастков мозга кислородом и глюкозой даже в условиях нормы является неравномерным.

Таким образом, при наличии весьма ограниченных резервов энергии и ее получения в мозге должно постоянно поддерживаться соответствие между потреблением энергии и возможностью ее получения при окислении глюкозы, для чего требуется постоянно поддерживать адекватным кровотоком мозга, доставку им должных количеств кислорода, глюкозы и удаление метаболитов. Для предотвращения нарушений этого соответствия и развития ишемии или уменьшения ее негативных последствий в мозге должны были выработаться эффективные защитные механизмы.

Защитные реакции мозга на недостаток кислорода. Одним из таких базисных механизмов защиты мозга, особенно в условиях неустойчивого артериального давления крови и других факторов при циркуляторной гипоксии, является ауторегуляция кровотока в артериях мозга, обеспечивающая поддержание в них величины среднего и тем самым перфузионного давления крови относительно постоянными при колебаниях среднего артериального давления от 70 до 150 мм рт. ст. Ауторегуляция кровотока мозга может нарушаться в условиях острой гипоксии [41].

Другим механизмом, обеспечивающим защиту нейронов и мозга от гипоксии, является механизм регуляции соответствия локального и общемозгового кровотока текущим потребностям метаболизма. Проявляется механизм тем, что при повышении нейронной активности увеличивается кровоток в результате сосудорасширяющего действия CO_2 , образование которого возрастает. Уменьшение кровотока наблюдается при снижении нейронной активности [42]. Кровоток в мозге может возрастать при физической нагрузке вследствие накопления CO_2 и расширения сосудов мозга, а затем снижаться в результате сужения сосудов, вызванного «вымыванием» CO_2 из крови и повышением уровня кислорода при гипервентиляции [43]. Сосуды мозга по-разному реагируют на действие CO_2 . Так, ветви позвоночной артерии менее чувствительны к CO_2 , чем ветви внутренней сонной артерии [44].

Нарушение тесной связи между функциональной активностью нейронов, нервных центров и областей мозга и уровнем мозгового кровотока (доставкой кислорода), существующей в нормальных условиях [45], может иметь место при тромбозах, тромбоэмболиях, вазоспазме и других нарушениях проходимости сосудов [46]. Возникающие при этом ишемия и гипоксия в зависимости от степени и продолжительности снижения кровотока могут проявляться кратковременной, транзиторной потерей функции ишемизированного нервного центра, области мозга или продолжительной ишемией и гипоксией, развитием инфаркта и часто необратимой потерей функции.

Одним из примеров нарушений соответствия между кровотоком и текущими метаболическими потребностями является транзиторная ишемическая атака (ТИА), которая характеризуется кратковременным эпизодом нарушений неврологической функции, вызванным локальной ишемией области головного, спинного мозга или сетчатки глаза без признаков острого инфаркта [47].

Другим примером кратковременного (в среднем около 7 с) нарушения функций мозга (головокружение, резкое падение тонуса мышц, снижение или потеря зрения, нарушение сознания) являются синкопальные состояния, возникающие при кратковременном общем снижении или прекращении мозгового кровотока и развитии гипоксии, при аритмии сердца, ортостазе, рефлекторном повышении тонуса парасимпатической нервной системы (вагосвагальном рефлексе) [48—51].

Изменения кровотока при ишемии и гипоксии в артериях мозга сопровождаются нарушением микроциркуляции, на уровне которой в мозге слабо развиты механизмы защиты и адаптации к гипоксии. По сравнению с другими органами и тканями, например, мышечными, в мозге имеется относительно редкая сеть функционирующих капилляров. Резервные капилляры, которые могли бы открываться при гипоксии, как это имеет место в мышцах, в мозге отсутствуют [4]. Поэтому одним из ключевых защитных механизмов, с помощью которого можно увеличить доставку кислорода нейронам при гипоксии, является увеличение скорости кровотока в сосудах микроциркуляторного русла.

Это вытекает из анализа зависимости основных параметров гемодинамики. Вспомним, что объем крови, протекающий по сосудам за единицу времени, определяется как $Q = V \times S$, где Q — объемная скорость кровотока; V — линейная скорость кровотока; S — площадь поперечного сечения. В свою очередь, объем доставляемого в ткань кислорода $VO_2 \text{ дост.} = Q \times \text{CaO}_2$, где CaO_2 — содержание кислорода в артериальной крови. При неизменных площади поперечного сечения сосудов и содержания кислорода в артериальной крови доставить большее количество кислорода нейронам, увеличить в интерстиции PO_2 при гипоксии можно, увеличив объемный кровоток за счет увеличения его линейной скорости. Осуществлению этих локальных процессов содействует одно из звеньев общей функциональной системы — механизм активирующего влияния на работу сердца и величину артериального давления крови симпатической нервной системы, тонус которой при гипоксии увеличивается [52]. Однако даже при почти максимально возможном (на 70%) увеличении скорости кровотока в капиллярах мозга достигается лишь уменьшение степени кислородного голодания [53] и очевидно, что для более полной защиты нейронов от гипоксии требуется подключение дополнительных механизмов.

Одним из них является расширение артериол и тем самым увеличение площади диффузии кислорода. Известно, что кровь обменивается с тканями

мозга кислородом не только через стенку капилляров, но и через стенку артериол [54]. В экспериментах на животных, у которых моделировали состояние острой гипоксии, выявлено увеличение кровотока, доставки кислорода и поглощения глюкозы [55]. Их механизмы основаны на быстром увеличении экспрессии и повышении в мозге уровня HIF-1 α , который стимулирует образование индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) [56]. iNOS активирует образование NO, вызывающего расслабление гладких миоцитов стенки артериол, расширение сосудов и кратковременное увеличение кровотока [57, 58]. Диаметр артериол мозга колеблется от 14 до 45 мкм и при гипоксии он может увеличиваться на 20—30%, что обуславливает увеличение скорости кровотока на 50—70% и способствует улучшению диффузии кислорода на большие расстояния под действием большего градиента напряжений между артериолами и интерстицием [59].

Однако при гипоксии появляются факторы, ограничивающие кровоток и доставку кислорода в капиллярное русло, что может привести к гибели нейронов. Среди них повышенная адгезия лейкоцитов к стенке сосудов микроциркуляторного русла. Образующиеся при этом конгломераты лейкоцитов в артериолах затрудняют приток артериальной крови, а конгломераты лейкоцитов в венах и мелких венах могут нарушать отток крови. Затруднение оттока может привести к повышению давления в капиллярах, увеличению фильтрации воды в интерстициальные пространства, формированию отеков, увеличивающих диффузионные расстояния для кислорода, что способствует повреждению и гибели нейронов [60].

Гибель нейронов при гипоксии происходит путем некроза в некротическом очаге или путем апоптоза в ткани мозга на границе с очагом некроза. Анализ причин гибели нейронов при гипоксии приводит к заключению, что ее ведущей причиной является энергетический голод клеток, связанный с невозможностью синтеза АТФ и осуществления функций, от которых зависит их выживание [4, 61].

Затраты энергии АТФ на работу ионных насосов являются приоритетными в любых, особенно возбудимых клетках (нейронах, миоцитах), и составляют от 20 до 80%. В условиях недостатка кислорода, когда снижается образование АТФ, для обеспечения работы ионных насосов энергией в клетках ингибируются другие энергозависимые процессы, например синтез белка в гепатоцитах [62]. Доля АТФ, потребляемой нейронами на работу ионных насосов, составляет около 80% [63] и обеспечить эти процессы в условиях выраженной гипоксии за счет экономии энергии на осуществление других энергозависимых процессов невозможно.

Одним из путей адаптации клеточного метаболизма к гипоксии может быть получение АТФ в процессе анаэробного гликолиза, переключение на который осуществляется при участии протеинкиназы А, активность которой в клетке повышается в условиях снижения АТФ и увеличения содержания АМФ [64]. Од-

нако количество АТФ, которое можно получить в нейронах этим путем, составляет лишь около 17% от АТФ, образуемой в процессах окислительного фосфорилирования, обеспечить потребность нейронов энергией в условиях глубокой гипоксии, тем более при аноксии, за счет анаэробного гликолиза невозможно [4].

Невозможность осуществления эффективной работы ионных насосов в нейронах в условиях гипоксии при недостатке АТФ ведет к выравниванию ионных концентраций по обе стороны плазматической мембраны и потере одного из важнейших свойств нейронов — возбудимости, нарушению межнейронной коммуникации и реагирования на различные виды сигналов. Нарушаются процессы натрийзависимого переноса в нервные клетки аминокислот, глюкозы и других веществ. В клетках накапливаются ионы кальция, активируются кальцийзависимые ферменты фосфолипаза и протеазы, разрушающие субклеточные структуры; накапливаются кислые продукты обмена, снижающие рН; ионы натрия, деполаризирующие мембрану, повышающие осмотическое давление, поступление воды, набухание клеток и разрыв цитоплазматической мембраны; накапливаются возбуждающие нейромедиаторы, что ведет к некрозу нейронов [13]. Часть таких изменений в клетке, ведущих к разрыву плазматической мембраны и гибели нейронов при выраженной гипоксии, приведена на рис. 3.

В мозге формируется очаг некроза, окруженный прилегающей тканью, в которой снижен кровоток, и остаются условия для непродолжительного сохранения жизнеспособности нейронов. Их функция может восстановиться после улучшения кровотока. В случае дальнейшего медленного снижения кровотока они погибают, подвергаясь апоптозу [65].

Одной из причин апоптоза клеток мозга при гипоксии, по мнению ряда исследователей, является накопление в митохондриях активных форм кислорода. Однако, согласно данным других исследователей, их образование, при столь низких напряжениях кислорода (менее 0,3 мм рт. ст.) в митохондриях, ничтожно

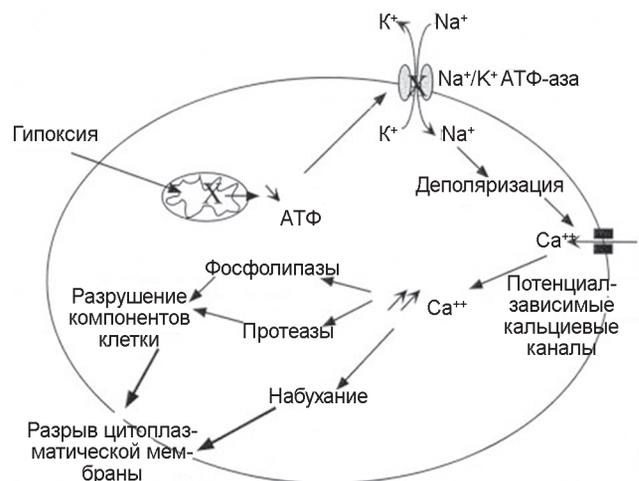


Рис. 3. Каскад внутриклеточных реакций, ведущих к разрыву плазматической мембраны и гибели клетки при выраженной гипоксии [13]

мало и становится еще меньше при гипоксии и тем более при аноксии [4]. В качестве доказательства приводятся данные о том, что при интенсивной реперфузии мозга высоко оксигенированной кровью даже после 15 мин аноксии жизнеспособность нейронов и функций мозга может быть восстановлена [66].

Исследователи причин гибели нейронов мозга при гипоксии приходят к выводам, что ключевой причиной является снижение электрохимического градиента протонов водорода на внутренней мембране митохондрий. Электрохимический потенциал этого градиента необходим для синтеза АТФ. В результате снижения уровня АТФ возникает энергетический «голод» клетки, вызывающий в конечном счете ее гибель [67—69]. Таким образом, работа механизмов адаптации к гипоксии должна быть направлена на предотвращение развития гипоксии, снижение ее повреждающего действия на клетку путем создания условий для более эффективного получения энергии АТФ.

В ответ на длительное действие гипоксии в нейронах мозга наблюдается экспрессия ЭПО, под влиянием которого увеличиваются образование эритроцитов, гематокрит и доставка кислорода в клетки [69]. Спустя 2—3 нед от начала действия гипоксии уровень оксида азота в мозге снижается и наблюдается ангиогенез капилляров, увеличение их плотности, ремоделирование сети микрососудов мозга, что уменьшает расстояния между сосудами и нейронами мозга и улучшает условия для диффузии кислорода, роста PO_2 , доставки и поглощения глюкозы [70—74]. Если в защитных реакциях к острой гипоксии преобладают реакции увеличения кровотока, то ведущими защитными реакциями при хронической гипоксии становятся увеличение кислородной емкости крови, ангиогенез сосудов микроциркуляторного русла и увеличение плотности капилляров.

Ключевую роль в стимуляции ангиогенеза играют гипоксический фактор клеток мозга HIF-1 α , эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) и ангиопоэтины [71]. При этом через сигнальный путь HIF регулируется экспрессия про-ангиогенного гена, контролирующего образование VEGF, ангиопоэтина-1 (Ang-1) в клетках эндотелия сосудов мозга, а при участии фермента циклооксигензы в них образуется ангиопоэтин-2. HIF-регулируемый про-ангиогенный фактор вместе с оксидом азота увеличивает проницаемость сосудов, пролиферацию клеток эндотелия, прорастание, миграцию, адгезию и образование капиллярных трубочек [75—78].

Подтверждением ключевой роли HIF-1 α и VEGF в ангиогенезе являются результаты наблюдения над осуществлением эмбрио- и васкулогенеза у мышей с генетически детерминированным дефицитом синтеза этих сигнальных молекул. В цефалической области эмбрионов таких мышей наблюдались потеря перicytтов, регрессия развития кровеносных сосудов и их замещение небольшим числом удлинённых сосудистых трубок, нарушение развития сердца. Эти нарушения в конечном итоге приводили к гибели эмбрионов [79].

Мозг должен адаптироваться не только к недостаточной доставке кислорода при гипоксемии и сопровождающей ее гипоксии, но и к анемии, при которой отмечается низкая кислородная емкость крови. В условиях анемии в мозге, также как и при гипоксии, увеличивается экспрессия генов, контролирующих образование HIF, VEGF и nNOS, вовлеченных в поддержание гомеостаза O_2 . Так, при анемии, вызванной у экспериментальных животных существенной гемодилюцией, увеличивается экспрессия ЭПО, VEGF, HIF, iNOS и nNOS в мозге и активность HIF в других тканях тела [80]. Предполагается, что ключевым фактором, регулирующим реакции клеток мозга на действие анемии и гипоксии, является HIF-1 α [81].

Среди защитных реакций на ранних этапах адаптации к анемии регистрируется увеличение кровотока в результате расслабляющего влияния NO на гладкие миоциты стенки сосудов и увеличения их просвета. Оксид азота образуется при участии эндотелиальной (eNOS) и нейрональной синтазы (nNOS). Показано, что nNOS оказывает защитное действие на клетки мозга при анемии [6]. Ингибирование nNOS снижает степень увеличения кровотока при острой анемии и гипоксии [82].

На более поздних этапах анемии уровень HIF-1 α в мозге возвращается к базальному и в мозге активируются процессы ангиогенеза. В их активации важная роль принадлежит ЭПО, позитивное влияние которого на ангиогенез реализуется через сигнальные пути VEGF и стимуляцию рецепторов VEGFR2, экспрессируемых в эндотелиальных клетках сосудов мозга [83]. Полученные в экспериментах на животных данные об образовании ЭПО в мозге, сердце и других тканях и его стимулирующем влиянии на ангиогенез при недостаточной доставке кислорода в клетки, расширяет классические представления о роли ЭПО, образуемого в почках и печени, в регуляции эритропоэза [5, 26].

Показано, что ЭПО играет важную роль в функциональной адаптации сердца животных к гипоксии (дыхание 10% O_2 в течение 3 нед): стимулирует ангиогенез в ишемизированном миокарде, уменьшает степень гипертрофии левого желудочка, улучшает доставку кислорода в миокард, защищая кардиомиоциты и эндотелиальные клетки от повреждения, уменьшает гипертензию в малом круге кровообращения [84].

ЭПО ингибирует апоптоз нейронов после окклюзии средней мозговой артерии [85] и при остром ишемическом повреждении мозга стимулирует вентиляцию легких посредством воздействия на нейроны дыхательного центра ствола мозга [86].

В эксперименте блокада активности ЭПО в стволе мозга путем инъекции в интерстиций растворимого рецептора ЭПО (sEpoR) вызывает уменьшение минутной вентиляции [87]. Увеличение вентиляции легких, вероятно, реализуется также путем взаимодействия ЭПО с центральными и периферическими хеморецепторами [88].

Дальнейшее исследование механизмов адаптации клеток, органов и тканей к недостатку кислорода открывает новые возможности в разработке эффективных методов и средств повышения устойчивости к гипоксии при заболеваниях мозга, сердца, почек, других органов и тканей и новых подходов к лечению злокачественных новообразований.

Предотвращение негативного воздействия и повышение устойчивости к гипоксии

Из рассмотрения механизмов доставки кислорода следует, что эффективность его диффузии из легких в кровь зависит от разности (градиента) между величинами парциального давления кислорода в альвеолах (в норме около 100 мм рт. ст.) и в венозной крови (около 40 мм рт. ст.), и градиента напряжения кислорода в артериальной крови артериол и капилляров (80—40 мм рт. ст.) и его напряжения в межклеточных пространствах (40—20 мм рт. ст.). Таким образом, увеличить доставку кислорода в ткани и предотвратить развитие или уменьшить глубину гипоксии можно путем увеличения перечисленных градиентов давления кислорода. Это достигается посредством нормобарической оксигенации – оксигенотерапии, когда человек дышит газовой смесью (атмосферным воздухом) при нормальном атмосферном давлении с более высоким содержанием кислорода (в норме около 21%).

Другим способом увеличения доставки кислорода является дыхание чистым атмосферным воздухом или воздухом с более высоким содержанием кислорода под более высоким давлением, чем атмосферное давление (гипербарическая оксигенация). Дыхание атмосферным воздухом при его более высоком давлении, например, 2 атм, создает возможность увеличить парциальное давление кислорода в альвеолах и тем самым увеличить диффузию в кровь и содержание растворенного в крови кислорода, так как его растворимость в плазме крови увеличивается при более высоком давлении. Оба эти способа оксигенотерапии широко используются в клинике.

Среди методов и средств повышения устойчивости к гипоксии выделяется метод прекондиционирования, активно разрабатываемый примерно с середины 80-х годов прошлого столетия. Исследования влияния прекондиционирования на повышение устойчивости организма к гипоксии и ишемии в норме, при заболеваниях респираторной, сердечно-сосудистой и нервной систем получают все большее распространение. Механизмы повышения устойчивости к гипоксии и ишемии при проведении прекондиционирования достаточно полно рассмотрены в ряде современных обзоров [7—9, 17, 89—92]. Поэтому влияние прекондиционирования на устойчивость организма к гипоксии и ишемии и современные взгляды о его механизмах лишь кратко рассматриваются в настоящей статье.

Результаты исследований процессов и механизмов адаптации, активно проводившихся в 60—80-е годы XX в., обобщены в руководстве по физиологии [93]. Авторы этих исследований пришли к выводам,

что повышение устойчивости организма к действию конкретного фактора, например, холода, может быть достигнуто повторными кратковременными или долговременными воздействиями на организм. При этом воздействие холода и других стрессорных факторов сопровождалось также повышением устойчивости к гипоксии и общей резистентности организма. В свою очередь, кратковременные повторяющиеся воздействия гипоксии вызывали не только повышение устойчивости к гипоксии, но и повышение иммунологической защиты и общей резистентности организма [94, 95]. Эти экспериментальные данные нашли подтверждение в наблюдениях о благоприятном воздействии на организм искусственно создававшихся и естественных гипоксических факторов, связанных с длительным пребыванием или проживанием в горах [11,12].

Продолжением подобных исследований стало изучение влияния прекондиционирования на устойчивость к действию гипоксии и ишемии. При этом под прекондиционированием обычно понимают проявления метаболической адаптации организма или отдельных органов (миокарда, мозга, почек, сетчатки глаза) к гипоксии и/или ишемии после предварительного кратковременного повторного воздействия факторов, ведущих к снижению доставки кислорода клеткам тканей [7].

Используют разные методики воздействия (прекондиционирования) для повышения устойчивости к гипоксии и/или ишемии. Это дыхание атмосферным воздухом с пониженным барометрическим давлением (гипобария) в стационарных или передвижных барокамерах, в которых моделируется «подъем» на высоту. Используют повторяющиеся (интервальные) циклы дыхания, когда чередуются дыхание нормальным атмосферным воздухом в течение определенного промежутка времени с кратковременными промежутками дыхания через маску смесью азота и кислорода с нормальным барометрическим давлением (нормобария) и пониженным до 10—12% содержанием кислорода из баллонов или специальных приборов гипоксикаторов.

В экспериментальных и клинических условиях использования этих методов, моделирующих снижение доставки кислорода в организм, показано, что в нем формируются механизмы защиты от последующих более длительных эпизодов гипоксии или хронической гипоксии, имеющей место при заболеваниях мозга [8, 9].

Адаптация к гипоксии при ее воздействии на целостный организм, основана на формировании в организме многозвенной ФС, включающей рефлекторные механизмы реагирования респираторной, сердечно-сосудистой, гормональной систем, и механизмы клеточного уровня. Это механизмы реагирования хеморецепторных, гемопозитических клеток, клеток нервной системы и других органов и тканей. Моделирование в организме состояний гипоксии методами прекондиционирования можно, вероятно, расценивать как усиленную естественную «тренировку» ФС организма,

которая инициирует запуск и регулирует работу внутренних механизмов адаптации к гипоксии [89].

Получают широкое распространение в экспериментальных и клинических условиях модели ишемического/реперфузионного пре- и посткондиционирования. Используют методы локального воздействия, когда ишемии/реперфузии подвергается конкретный орган, (например, сердце) при кратковременном повторяющемся пережатии коронарной артерии, и дистантного воздействия, когда ишемии/реперфузии подвергается, например, предплечье или нижняя конечность при кратковременном повторяющемся пережатии манжеткой плечевой артерии или сдавлении бедренной артерии соответственно. В экспериментальных и клинических условиях показано, что кратковременное циклическое воздействие ишемии повышает резистентность миокарда к повреждающему действию ишемии и реперфузии. Пре- и посткондиционирование уменьшает вероятность развития реперфузионных повреждений миокарда при острой коронарной недостаточности, возникновения аритмий, развития инфаркта миокарда, а в случае его возникновения уменьшает область некротического повреждения [2, 96—101].

Очевидно, что при локальном ишемическом/реперфузионном пре- и посткондиционировании в качестве первостепенных факторов повышения резистентности к ишемии, реперфузии и гипоксии, вероятно, можно рассматривать факторы, образующиеся в клетках при стимуляции клеточных рецепторов сигнальными молекулами (катехоламинов, цитокинов, факторов роста, метаболитов, активных форм кислорода и др.), которые образуются в органах или тканях, подверженных кратковременной ишемии/реперфузии. Стимуляция рецепторов запускает пути внутриклеточной передачи множества сигналов, активирующих посредством различных протеинкиназ или наоборот ингибирующих активность имеющихся в клетке ферментов, белков-переносчиков, ионных каналов, и влияющих на экспрессию или супрессию генов, контролирующей образование ферментов, белков-переносчиков, антиапоптотических факторов, белков теплового шока и других веществ (рис. 4).

В клетке формируется многосвязная внутриклеточная функциональная система, согласующая работу множества внутриклеточных механизмов, функционирование которых направлено на достижение конечного полезного результата — выживание и повышение резистентности клетки. Это достигается, например, путем использования кислорода, связанного нейрональным нейроглобином [107], ингибирования метаболизма, в том числе при переходе клеток в состояние гипоблиоза, гибернации и «оглушения» [108], образования белков теплового шока и сигнальных молекул, запускающих внеклеточные приспособительные механизмы, улучшающие доставку в клетки кислорода в условиях его дефицита. Среди них образование факторов гипоксии, оксида азота, других эндотелиальных сосудодетивных веществ, эндотелиального фактора роста сосудов, ЭПО. Эта группа ве-

ществ, высвобождаемых клетками в условиях ишемии и гипоксии, становится одновременно веществами-посредниками между внутриклеточной ФС и другими ее звеньями в целостном организме.

Пре- и посткондиционирующее повышение устойчивости клеток к ишемии и гипоксии может быть усилено применением фармакологических веществ, оказывающих влияние на метаболизм клеток, антигипоксантов, модуляторов роста сосудов [92, 93, 102—106].

Можно предполагать, что, как и другие типы информационных сигналов о факторах внешней и внутренней среды существования, ранее действовавших раздражителях, сигналы о действии гипоксии остаются зафиксированными и хранимыми в матрице или матрицах долговременной памяти [109]. Сохраненные в памяти информационные сигналы, будучи извлеченными из нее при новом, отсроченном состоянии кислородной недостаточности, вновь активируют адаптационные механизмы ранее созданной ФС, обеспечивающие в новых условиях повышенную устойчивость клеток к ишемии и гипоксии.

Каким образом механизмы активированной ФС, способствующие выживанию клеток в условиях пре- и посткондиционирующего воздействия ишемии/реперфузии и гипоксии, становятся адаптивными и повышают их устойчивость к последующим воздействиям ишемии и/или гипоксии, пока остается неизвестным.

Исследователи биоэнергетических процессов клеток выделяют из множества веществ, выявляемых в клетках в условиях гипоксии, вещества, которые образуются вследствие уменьшения образования в клетке энергии, в частности, при переключении способов получения энергии с процессов окислительного фосфорилирования на анаэробные. При этом переход на анаэробный гликолиз и образование множества его метаболитов является скорее катастрофой для нейронов, причиной их гибели от недостатка энергии, а не адаптацией [110]. По мнению К.П.Иванова, — авторитетного исследователя энергетики нейронов мозга, «если говорить о процессах и веществах, которые якобы смягчают явления гипоксии, то в этом случае уместно напомнить, что появление этих веществ при развитии гипоксии и исчезновение их по приходу в физиологическую норму после гипоксии отнюдь не означает, что данные вещества ослабляют гипоксические воздействия. Они могут являться побочными индифферентными продуктами гипоксии» [110].

Гипоксия — это прежде всего недостаток энергии, и при исследовании механизмов и поиске средств, повышающих резистентность клеток к гипоксии, их эффективность, вероятно, следует оценивать через призму способности улучшать энергетические возможности клеток. Другие пути повышения резистентности клеток к недостатку кислорода и развитию гипоксии, по-видимому, могут быть менее эффективными. Так, по данным Е.И. Гусева и В.И. Скворцовой, различного рода антигипоксанты и нейропротекторы в клинической практике оказываются мало эффективными [111].

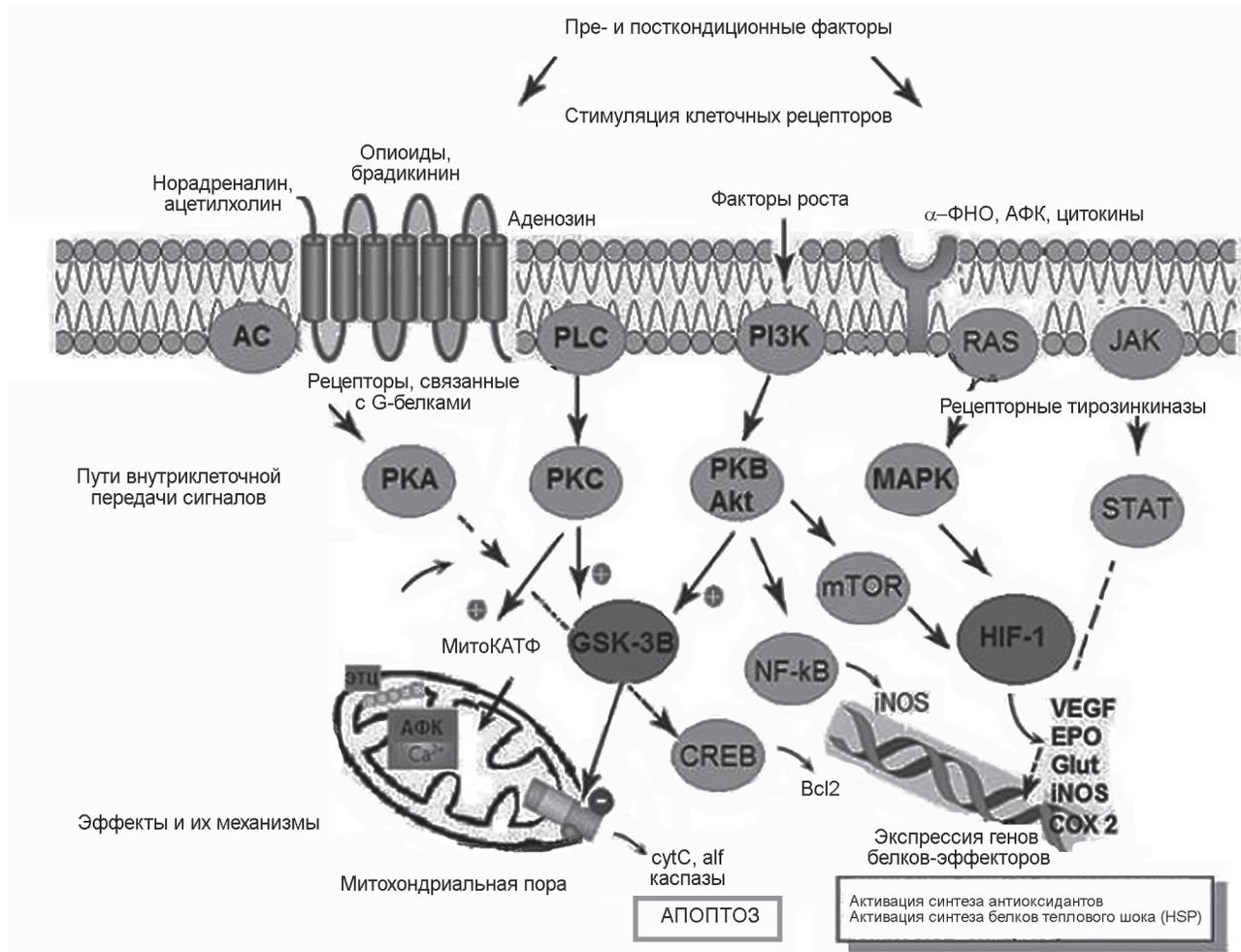


Рис. 4. Предполагаемые механизмы развития пре- и посткондиционирования: АФК — активные формы кислорода, α -ФНО — α -фактор некроза опухоли; ЭТЦ — электронная транспортная цепь; митокАТФ — митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы; АС — аденилатциклаза; PKA — протеинкиназа А; PLC — фосфолипаза С; PKC — протеинкиназа С; PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; PKB(Akt) — протеинкиназа В; RAS — мембрано-связанные белки, участвующие в передаче сигнала Ras-MAPK-сигнального пути; MAPK — митогенактивируемая киназа; mTOR — протеинкиназа (мишень рапамицина у млекопитающих); NF- κ B — ядерный фактор «каппа-би»; GSK-3 β — киназа гликогенсинтазы-3-бета; HIF-1 — гипоксией индуцированный фактор-1; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; EPO — эритропоэтин; Glut — транспортер глюкозы; iNOS — индуцибельная NO-синтаза; COX 2 — циклооксигеназа 2; HSP — белки теплового шока; CREB — цАМФ-зависимый транскрипционный фактор; Bcl2 — антиапоптотический внутриклеточный белковый фактор; cytC — цитохром С; Aif — апоптоз-иницирующий фактор; JAK — янус киназа; STAT — трансдуктор сигнала и активатор транскрипции [7, с изменениями]

Более глубокое познание сложных процессов и механизмов адаптации к недостатку кислорода будет способствовать разработке новых, более эффективных методов профилактики ишемических/реперфузионных и гипоксических повреждений и их минимизации при заболеваниях мозга, сердца, легких, почек и полиорганной патологии.

Контактная информация:

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

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Guyton A.C., Hall J.E. *Textbook of medical physiology*. Elsevier Inc. 2006.
2. Басалай М.В., Барсукевич В.Ч., Мрочек А.Г. и др. Кардиопротекторный эффект дистантного ишемического прекодиционирования на реперфузионные повреждения миокарда на модели острой коронарной недостаточности. *Кардиология в Беларуси*. 2011; 2: 37—44. [Basalay M. V., Barsukevich V. Ch., Mrochek A. G. i dr. Cardioprotective effect of distant ischemic preconditioning on reperfusion injury of the myocardium in a model of acute coronary insufficiency. *Kardiologiya v Belarusi*. 2011; 2: 37—44. (in Russian)]
3. Иванов К.П. Современные медицинские проблемы микроциркуляции и гипоксического синдрома. *Вестник*

- РАМН. 2014; 1—2: 57—63 [Ivanov K. P. Modern medical problem of microcirculation and hypoxic syndrome. Vestnik RAMN. 2014; 1(2): 57—63 (in Russian)]
4. Иванов К. П. Гипоксия мозга и гибель нейронов вследствие нарушения микроциркуляции в мозге и регионального кровообращения. Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2010; 9 (34): 5—17. [Ivanov K. P. Brain hypoxia and death of neurons as the result of disorder of microcirculation in the brain and of regional brain circulation. Regionalnoe krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya. 2010; 9(34): 5—17. (in Russian)]
5. Raja E. I. Adaptation to chronic hypoxia combined with Hasnaoui-Saadani. erythropoietin deficiency in cerebral and cardiac tissue. In: Hypoxia and Human Diseases. Ed. J. Zheng, C. Zhou. 2017; 161—179. DOI:10.5772/66974
6. Tsui A. K., Marsden P. A., Mazer C. D. et al. Priming of hypoxia-inducible factor by neuronal nitric oxide synthase is essential for adaptive responses to severe anemia. Proceed. Nat. Acad. Sci. USA. 2011; 18(42):17544—9.
7. Новиков В. Е., Левченкова О. С., Пожилова Е. В. Прекодиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии. Вестн. Смоленской государственной медицинской академии. 2018; 17(1): 69—79. [Novikov V. E., Levchenkova O. S., Pozhilova E. V. Preconditioning as a method of metabolic adaptation to hypoxia and ischemia. Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii. 2018; 17(1): 69—79. (in Russian)]
8. Лямина Н. П., Карпова Э. С., Котельникова Е. В. Адаптация к гипоксии и ишемическое прекодиционирование: от фундаментальных исследований к клинической практике. Клиническая медицина. 2014; 2: 23—9. [Lyamina N. P., Karpova E. S., Kotelnikova E. V. Adaptation to hypoxia and ischemic preconditioning: from basic research to clinical practice. Klinicheskaya meditsina. 2014; 2: 23—9. (in Russian)]
9. Солкин А. А., Белявский Н. Н., Кузнецов В. И., Николаева А. Г. Основные механизмы формирования защиты головного мозга при адаптации к гипоксии. Вестник ВГМУ. 2012; 11(1): 6—14. [Solkin A. A., Belyavski N. N., Kuznetsov V. I., Nikolaeva A. G. Basic mechanisms of forming of brain protection during adaptation to hypoxia. Vestnik VGMU. 2012;11(1): 6—14. (in Russian)]
10. Анохин П. К. Системный анализ интегративной деятельности нейрона. Успехи физиол. наук. 1974; 5(2): 5—92. [Anokhin P. K. System analysis of the integrative activity of a neuron. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 1974; 5(2): 5—92. (in Russian)]
11. Агаджанян Н. А., Миррахимов М. М. Горы и резистентность организма. Москва: Наука. 1970; 182 с. [Agadzhanyan N. A., Mirrakhimov M. M. Moscow: Nauka. 1970; 182 s. (in Russian)]
12. Меерсон Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. Москва: Hypoxia Medical, 1993. 331с. [Meerson F. Z. Adaptive Medicine: Mechanisms and Protective Effects of Adaptation. Moscow: Hypoxia Medical. 1993; 331s. (in Russian)]
13. C. Michiels. Physiological and pathological responses to hypoxia Am. J. Pathol. 2004; 164(6): 1875—82. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63747-9.
14. Mac Intyre N. R. Tissue hypoxia: implications for the respiratory clinician. Respir. Care. 2014; 59 (10): 1590—6. doi.org/10.4187/respcare.03357.
15. Hypoxia and Human Diseases. Ed. J. Zheng, C. Zhou. 2017; 161-79. DOI:10.5772/66974.
16. Макаренко А. Н., Карандеева Ю. К. Адаптация к гипоксии как защитный механизм при патологических состояниях. Вестник проблем биологии и медицины. 2013; 2(100): 27—32. [Makarenko A. N., Karandeeva Yu. K. Adaptation to hypoxia as a protective mechanism under pathological conditions. Vestnik problem biologii i meditsiny. 2013; 2(100): 27—32. (in Russian)]
17. Adamski J. K., Estlin E. J., Makin G. W. J. The cellular adaptation to hypoxia as novel therapeutic target in childhood cancer. Antitumor. Treat. 2008; 34: 231—46.
18. West J. B. Pulmonary Pathophysiology—the Essentials, 7th edition. Baltimore: Lippincott. Williams&Wilkins. 2007.
19. Leach R. M., Treacher D. F. Oxygen transport: Pt. 2. Tissue hypoxia. BMJ 1998; 317(7169):1370—3.
20. Khochachka P., Somero J. Biochemical Adaptation. — М.: Mir Publ., 1988.— 568 p.
21. Prosser L. Comparative Animal Physiology. In 3 vol. Moscow, Sounders, Philadelphia. 1977.
22. Peers C., Kemp P. J. Acute oxygen sensing: diverse but convergent mechanisms in airway and arterial chemoreceptors. Respir. Res. 2001; 2: 145—9.
23. Lopez-Barneo J., Pardal R., Ortega-Saenz P. Cellular mechanism of oxygen sensing. Ann. Rev. Physiol. 2001; 63: 259—87.
24. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. В 3-х томах. Москва: Мир. 2010. [Shmidt R.F., Tevs G. Human Physiology. Moscow: Mir. 2010. (in Russian)]
25. Halperin M. L., Cheema-Dhadli S., Lin S. H., Kamel K. S. Properties permitting the renal cortex to be the oxygen sensor for the release of erythropoietin: clinical implications. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 1: 1049 —53.
26. Volker H. Haase. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. Blood Rev. 2013; 27(1): 41—53. doi: 10.1016/j.blre.2012.12.003.
27. Лукьянова Л. Д., Кирова Ю. И., Сукоян Г. В. Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции. Патогенез. 2011; 9(3): 4—14. [Lukiyanova L. D., Kirova Yu. I., Sukoyan G. V. New on the signaling mechanisms of adaptation to hypoxia and their role in systemic regulation. Patogenez. 2011; 9(3): 4—14. (in Russian)]
28. Semenza G. L. Signal transduction to hypoxia-inducible fac-tor 1. Bioch. Pharmacol. 2002; 64: 993—8.
29. Semenza G. L. Involvement of oxygen-sensing pathways in physiologic and pathologic erythropoiesis. Blood. 2009; 114(10): 2015—9.
30. Zinkernagel A. S., Johnson R. S., Nizet V. Hypoxia inducible factor (HIF) function in immunity and infection. J. Mol. Med. 2007;85: 1339—46.
31. Minchenko A., Leshchinsky I., Opentanova I. et al. Hypoxia-inducible factor-1-mediated expression of the 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-3 (PFKFB3) gene: its possible role in the Warburg effect. J. Biol. Chem. 2002; 277: 6183—7.
32. Guomin Shen., Xiaobo. The multifaceted role of hypoxia-inducible factor 1 (HIF1) in lipid metabolism in hypoxia and human diseases. Ed. J. Zheng, C. Zhou. 2017; 1—31. http://dx.doi.org/10.5772/62960.
33. Calvert J. W., Cahill J., Yamaguchi-Okada M., Zhang J. H. Oxygen treatment after experimental hypoxia-ischemia

- in neonatal rats alters the expression of HIF-1 α and its downstream target genes. *J. Appl. Physiol.* 2006; 101(3): 853—65.
34. Chandel N. S., Maltepe E., Goldwasser E. et al. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998; 95: 11715—20.
35. Chandel N. S., McClintock D. S., Feliciano C. E. et al. Reactive oxygen species generated at mitochondrial complex III stabilize hypoxia-inducible factor-1 α during hypoxia: a mechanism of O₂ sen-sing. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 25130—8.
36. Hellwig-Burgel T., Stivhl D. P., Wagner A. E. et al. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1): a novel transcription factor in immune reactions. *J. Interferon Cytokine Res.* 2005; 25(6): 297—310.
37. Semenza GL. Hypoxia inducible factors in physiology and medicine. *Cell.* 2012; 148(3): 399—408
38. Forster R. E., Dubois A. B., Briscoe W. A., Fisher A. B. *The Lung. 3-ded. Year Book Publishers, Ink.* 1986. 329 p.
39. Slonim N. B., Hamilton L. H. *Respirator Physiology. C.V.Mosby Company.* 1987; 322 p.
40. Вовенко Е. П., Иванов К. П. Продольный градиент напряжений кислорода внутри капилляров коры головного мозга. Доклады РАН. 1997; 353(1): 121—3. [Vovenko E. P., Ivanov K. P. Longitudinal gradient of oxygen tension inside the capillaries of the cerebral cortex. *Doklady RAN.* 1997; 353(1): 121—3. (in Russian)]
41. Ainslie P. N., Barach A., Murrell C. et al. Alterations in cerebral autoregulation and cerebral blood flow velocity during acute hypoxia: rest and exercise. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 292: H976—H983. doi:10.1152/ajpheart.00639.2006.
42. Michael E. R., Shoemaker J. K., Hughson R. L. Dynamic modulation of cerebrovascular resistance as an index of autoregulation under tilt and controlled PETCO₂. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002; 283: R653—R662.
43. Ogoh S., Ainslie P. N. Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation. *J. Appl. Physiol.* 2009; 107: 1370—80. doi:10.1152/jappphysiol.00573.2009
44. Sato K., Sadamoto T., Hirasawa Ai et al. Differential blood flow responses to CO₂ in human internal and external carotid and vertebral arteries. *J. Physiol.* 2012; 590(14): 3277—90.
45. Koch S. P., Werner P., Steinbrink J., Fries P., Obrig H. Stimulus-induced and state-dependent sustained gamma activity is tightly coupled to the hemodynamic response in humans. *J. Neurosci.* 2009; 29(44): 13962—70.
46. Sonni Sh., Thaler D. E. Transient ischemic attack: Omen and opportunity. *Cleveland Clin. J. Med.* 2013; 80(9): 566—76.
47. Easton J. D., Saver J. L., Albers G. W. et al; Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke.* 2009; 40: 2276—93.
48. Madsen P. L., Secher N. H. Near-infrared oximetry of the brain. *Progr. Neurobiol.* 1999; 58: 541—60.
49. Wieling W., Roland D. Thijs N. van Dijk. et al. Symptoms and signs of syncope: a review of the link between physiology and clinical clues. *Brain.* 2009; 132: 2630—42. doi:10.1093/brain/awp179.
50. Van Lieshout J. J., Wieling W., Karemaker J. M., Secher N. H. Syncope, cerebral perfusion, and oxygenation. *J. Appl. Physiol.* 2003; 94: 833—48.
51. Ocon A. J., Medow M. S., Stewart T. I., Clarke D., J. Decreased upright of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. *Respir. Physiol.* 2000; 119 (2—3): 189—97 doi.org/10.1016/S0034-5687(99)00114-0.
52. Иванов К. П., Кисляков Ю. Я. Энергетические потребности и кислородное обеспечение головного мозга. Л.: Наука. 1979; 214 с. [Ivanov K. P., Kisliakov Yu. Ya. *Brain Energy Requirements and Oxygen Supply. L.: Nauka.* 1979; 214 s. (in Russian)]
53. Иванов К. П., Дерий А. Н., Самойлов М. О. Диффузия кислорода из артериол ДАН СССР. 1979; 244: С. 1509—13. [Ivanov K. P., Deriy A. N., Samoylov M. O. Oxygen diffusion from arterioles. *DAN SSSR.* 1979; 224: 1509—13, (in Russian)].
54. Xu K., Lamanna J. C. Chronic hypoxia and the cerebral circulation. *J. Appl. Physiol.* 2006; 100(2): 725—30.
55. Yin J. H., Yang D. I., Ku G., Hsu C. Y. NOS expression inhibits hypoxia-inducible factor-1 activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 279(1): 30—4.
56. Hudetz A. G., Shen H., Kampine J.P. Nitric oxide from neuronal NOS plays critical role in cerebral capillary flow response to hypoxia. *Am. J. Physiol.* 1998; 274(3 Pt 2): H982-H989.
57. Hasnaoui-Saadani R., Pichon A., Marchant D. et al. Cerebral adaptations to chronic anemia in a model of erythropoietin-deficient mice exposed to hypoxia. *Am J. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol.* 2009; 296(3): R801—R811.
58. Ivanov K. P., Kalinina M. K., Levkovich Yu. I. Microcirculation velocity changes under hypoxia in brain, muscles, liver and their physiological significance. *Microvasc. Res.* 1985; 30: 10—8.
59. Иванов К. П., Мельникова Н. Н. Динамика лейкоцитов в микрососудах мозга и ее нарушения при гипоксии. Гематол. и трансфузиол. 2003;48(2): 20—8. [Ivanov K. P., Melnikova N. N. The dynamics of leucocytes in the brain microvasculature and its disorders during hypoxia. *Gematol. i Transfuziol.* 2003; 48(2): 20—8. (in Russian)]
60. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol. Rev.* 1999; 79 (4): 1431—568.
61. Tinton S. Tran-Nguyen Q. N., Buc-Calderon P. Role of protein-phosphorylation events in the anoxia signal-transduction pathway leading to the inhibition of total protein synthesis in isolated hepatocytes. *Eur. J. Biochem.* 1997; 249: 121—6.
62. Buttgerit F. B. A hierarchy of ATP-consuming processes in mammalian cells. *Biochem J.* 1995; 312: 163—7.
63. Kemp B. E., Mitchelhill K. I., Stapleton D. et al. Dealing with energy demand: the AMP-activated protein kinase. *Trends Biochem. Sci.* 1999; 24: 22—5.
64. Pulsinelli W. P. The ischemic penumbra in stroke. *Sci. Am. (Science Medicine).* 1995; 2(1):16—27.
65. Siesjo B. K. Pathophysiology and treatment of local cerebral ischemia. *J. Neurosurg.* 1992; 77: 337—54.
66. Бра М., Квинан Б., Сузин С. А. Митохондрии в программированной гибели клетки: различные механизмы гибели. Биохимия. 2005; 70(2): 284—93. [Bra M., Kvinan B., Suzin S.A. *Mitochondria in programmed cell death: various mechanisms of death. Biokhimiya.* 2005; 70(2): 284—93. (in Russian)]

67. Сарис Н. Е., Карафолу Э. Роль митохондрий в перераспределении внутриклеточного кальция. *Биохимия*. 2005; 70(2): 231—8. [Sarís N.E., Karafoly E. The role of mitochondria in the redistribution of intracellular calcium. *Biokhimiya*. 2005; 70(2): 231—8. (in Russian)]
68. Скулачев В. П. Законы биоэнергетики. СОЖ, 1997; 1: 9—14. [Skulachev V. P. Bioenergy laws. SOZH. 1997; 1: 9—14. (in Russian)]
69. Benderro G. F., Sun X., Kuang Y., Lamanna J.C. Decreased VEGF expression and micro-vascular density, but increased HIF-1 and 2 α accumulation and EPO expression in chronic moderate hyperoxia in the mouse brain. *Brain Res*. 2012; 1471: 46—55.
70. Ascher J., Arregui A., Rovainen C., Woolsey T. A. Increased brain capillaries in chronic hypoxia. *J. Appl. Physiol*. 199; 86(4): 1211—9.
71. LaManna J. C., Chavez J. C., Pichiule P. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain. *J. Experim. Biol*. 2004; 207(Pt 18): 3163—319.
72. Xu K., Puchowicz M. A., LaManna J. C. Renormalization of regional brain blood flow during prolonged mild hypoxic exposure in rats. *Brain Res*. 2004; 1027(1-2): 188—91.
73. Lauro K. L., LaManna J. C. Adequacy of cerebral vascular remodeling following three weeks of hypobaric hypoxia. Examined by an integrated composite analytical model. *Adv. Experim. Med. Biol*. 1997; 411: 369—76.
74. Harik S. I., Lust W. D., Jones S. C. et al. Brain glucose metabolism in hypobaric hypoxia. *J. Appl. Physiol*. 1995; 79(1): 136—40.
75. Krock B. L., Skuli N., Simon M. C. Hypoxia-induced angiogenesis: good and evil. *Genes Cancer*. 2011; 2(12):1117—33.
76. Fong G. H. Mechanisms of adaptive angiogenesis to tissue hypoxia. *Angiogenesis*. 2008; 11(2): 121—40.
77. Pichiule P., Agani F., Chavez J. C. et al. HIF-1 α and VEGF expression after transient global cerebral ischemia. *Adv. Exper. Med. Biol*. 2003; 530: 611—7.
78. Pichiule P., Chavez J. C., LaManna J. C. Hypoxic regulation of angiopoietin-2 expression in endothelial cells. *J. Biol. Chem*. 2004; 279(13): 1271—80.
79. Ryan H. E., Lo J., Johnson R. S. HIF-1 α is required for solid tumor formation and embryonic vascularization. *EMBO J*. 1998; 17: 3005—15.
80. McLaren A. T., Marsden P. A., Mazer C. D. et al. Increased expression of HIF-1 α , nNOS, and VEGF in the cerebral cortex of anemic rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol*. 2007; 292(1): R403—14.
81. Tsui A. K., Marsden P. A., Mazer C. D. et al. Differential HIF and NOS responses to acute anemia: defining organ-specific hemoglobin thresholds for tissue hypoxia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol*. 2014; 307(1): R13—25.
82. Serrano J., Encinas J. M., Fernandez A. P., Rodrigo J., Martinez A. Effects of acute hypobaric hypoxia on the nitric oxide system of the rat cerebral cortex: Protective role of nitric oxide inhibitors. *Neurosci*. 2006; 142(3): 799—808.
83. Wang L., Chopp M., Gregg S. R. et al. Neural progenitor cells treated with EPO induce angiogenesis through the production of VEGF. *Cerebral Blood Flow Metab*. 2008; 28(7): 1361—8.
84. Ruifrok W. P., de Boer R. A., Westenbrink B. D. et al. Erythropoietin in cardiac disease: new features of an old drug. *Eur. J. Pharmacol*. 2008; 585(2-3): 270—7.
85. Siren A. L., Fratelli M., Brines M. et al. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc. Nat. Acad. Sci*. 2001; 98(7): 4044—9.
86. Soliz J., Joseph V., Soulage C. et al. Erythropoietin regulates hypoxic ventilation in mice by interacting with brainstem and carotid bodies. *J. Physiol*. 2005; 568 (Pt 2):559—71.
87. Soliz J., Gassmann M., Joseph V. Soluble erythropoietin receptor is present in the mouse brain and is required for the ventilatory acclimatization to hypoxia. *J. Physiol*. 2007; 583(Pt 1): 329—36.
88. Soliz J., Soulage C., Hermann D. M., Gassmann M. Acute and chronic exposure to hypoxia alters ventilatory pattern but not minute ventilation of mice overexpressing erythropoietin. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol*. 2007; 293(4): R1702—10.
89. Брилли Г. Е., Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В. и др. Механизмы компенсации и адаптации к гипоксии. *Научное обозрение. Медицинские науки* 2017; 2: 5—7. [Brill G.E., Chesnokova N. P., Ponukalina E. V. i dr. Mechanisms of compensation and adaptation to hypoxia. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2017; 2: 5—7. (in Russian)]
90. Левченкова О. С., Кулагин К. Н., Новиков В. Е., Церебропротективное действие фармакогипоксического preconditionирования при ишемии головного мозга. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2017; 16(2): 15—21. [Levchenkova O. S., Kulagin K. N., Novikov V. E. Cerebroprotective action of pharmacological and hypoxic preconditioning in brain ischemia. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2017; 16(2): 15—21. (in Russian)]
91. Воронина Т. А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. *Антигипоксанты. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014; 1: 63—70 DOI: 10.17816/RCF14163-70. [Voronina T. A. The role of hypoxia in stroke and convulsive states. *Antihypoxants. Clin. Pharmac. Ther. Rev*. 2014; 1: 63—70 DOI: 10.17816/RCF14163-70. (in Russian)]
92. Новиков В. Е., Левченкова О. С., Климкина Е. И., Кулагин К. Н. Потенцирование антиоксидантами эффекта гипоксического preconditionирования Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019; 17(1): 37—44. doi.org/10.7816/RCF17137-44. [Novikov V. E. Levchenkova O. S., Klimkina E. I., Kulagin K. N., Antioxidant potentiation of the effects of hypoxic preconditioning. *Clin. Pharmac. Ther. Rev*. 2019; 17(1): 37—44 (in Russian)]
93. Физиология адаптационных процессов. Ред. Костюк П. Г. и др. Москва: Наука.1980; 625 с. [Physiology of Adaptation Processes. Ed. Kostyuk P. G. et al. Moscow: Nauka.1980; 625 p. (in Russian)]
94. Меерсон Ф. З. Адаптация к гипоксии как фактор повышения резистентности. В кн. Физиология адаптационных процессов. (руководство по физиологии). Ред. П. Г. Костюк и др.- Москва. Наука.1980; 230—48. [Meerson F. Z. Adaptation to hypoxia as a factor in increasing resistance. In: *Physiology of Adaptation Processes*. Ed. P. G. Kostyuk et al. Moscow: Nauka.1980; 230—48. (in Russian)]
95. Меерсон Ф. З., Сухих Г. Г., Фролов Б. А. Влияние адаптации к периодическому действию гипоксии на некоторые показатели иммунологической реакции. *Иммунология*. 1981; 3: 34—8. [Meerson F. Z. Sukhikh G. G.,

- Frolov B. A. The influence of adaptation to the periodic effect of hypoxia on some indices of the immunological reaction. *Immunologiya*. 1981; 3: 34—8. (in Russian)]
96. Przyklenk K., Bauer B., Ovize M. et al. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*. 1993; 87: 893—9.
97. Basalay M., Barsukevich V., Mastitskaya S. et al. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning—similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms. *Exp. Physiol*. 2012; 97: 908—17.
98. Ватутин Н. Т., Калинин Н. В., Колесников В. С., Шевелек А. Н. Феномен прекодиционирования. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2013; 4: 199—207. [Vatutin N. T., Kalinkina N. V., Kolesnikov V. S., Shevelek A. N. Preconditioning phenomenon. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuuyushhikh vrachey*. 2013; 4: 199—207. (in Russian)]
99. Басалай М., Полонецкий Л., Савенко С. Дистантное ишемическое посткондиционирование — новый метод кардиопротекции. Наука и инновации. 2015; 4(146): 54—7. [Basalay M., Polonetski L., Savenko S. Distant ischemic postconditioning as a new method of cardioprotection. *Nauka i innovatsii*. 2015; 4(146): 54—7. (in Russian)]
100. Севрукевич Д. В., Севрукевич В. И., Рубахов К. О., Мрочек А. Г. Влияние дистантного ишемического прекодиционирования на выраженность периоперационного и послеоперационного повреждения миокарда Евразийский кардиологический журнал. 2016; 3: 62—3. [Sevrukevich D. V., Sevrukevich V. I., Rubakhov K. O., Mrochek A. G. The influence of distant ischemic preconditioning on the severity of the perisurgical and postsurgical damage to the myocardium. *Evraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2016; 3: 62—3. (in Russian)]
101. Висмонт Ф. И., Глебов А. Н., Висмонт А. Ф., Юшкевич П. Ф. Кардиопротекторная эффективность дистантного ишемического прекодиционирования при ишемии реперфузии миокарда у старых крыс. Медицинский журнал. 2017; 3: 62—6. [Vismont F. I., Glebov A. N., Vismont A. F., Yushkevitch P. F. Cardioprotective efficacy of distant ischemic preconditioning for myocardial ischemia/reperfusion in old rats. *Meditsinskiy Zhurnal*. 2017; 3: 62—6. (in Russian)]
102. Зухурова М. А., Старков А. В., Старовойт А. В. и др. Гипоксическое и фармакологическое прекодиционирование как механизмы защиты при фокальной ишемии головного мозга крыс. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010; 35(3): 84—9. [Zukhurova M. A., Starkov A. V., Starovoyt A. V. i dr. Hypoxic and pharmacological preconditionings as defence mechanisms in focal rat cerebral ischemia. *Regionalnoye krovoobrashchenie i mikrotsirkulyastiya*. 2010; 35(3): 84—9. (in Russian)]
103. Левченкова О. С., Новиков В. Е., Ботулева Н. Н. Влияние фармакологического и гипоксического прекодиционирования на устойчивость организма к острой гипоксии. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014; 11: 452—5. [Levchenkova O. S., Novikov V. E., Botuleva N. N. The influence of pharmacological and hypoxic preconditioning on the body's resistance to acute hypoxia. *Mezhdunarodny zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2014; 11: 452—5. (in Russian)]
104. Левченкова О. С., Новиков В. Е., Кулагин К. Н., Понамарева Н. С. Влияние комбинированного фармакологического и гипоксического прекодиционирования на выживаемость животных и функциональную активность ЦНС при ишемии головного мозга. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016; — 79(6): 3—8. [Levchenkova O. S., Novikov V. E., Kulagin K. N., Ponomareva N. S. The influence of combined pharmacological and hypoxic preconditioning on animal survival and functional activity CNS in cerebral ischemia. *Ekspperimentalnaya klinicheskaya farmakologiya*. 2016; 79(6): 3—8. (in Russian)]
105. Левченкова О. С., Новиков В. Е., Марышева В. В. Влияние нового производного тиазолоиндола на устойчивость организма к гипоксии в ранний и поздний периоды прекодиционирования. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014. 12(4): 54—7. [Levchenkova O. S., Novikov V. E., Marysheva V. V. The influence of new derivate thiazoloindole on body's resistance to hypoxia during early and late preconditioning period. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2014; 12(4): 54—7. (in Russian)]
106. Новиков В. Е., Левченкова О. С. Влияние амтизола на резистентность организма к острой гипоксии в поздний период прекодиционирования. Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2012; 141 (20): 130—4. [Novikov V. E., Levchenkova O. S. The influence of amthizole on body's resistance to acute hypoxia during the late preconditioning period. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012; 141(20): 130—4. (in Russian)]
107. Fiochetti M., Fernandez V. S., Montalesi E., Marino M. Neuroglobin: a novel player in the oxidative stress response of cancer cells. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2019; 2019: 6315034. doi: 10.1155/2019/6315034
108. Тимофеев Н. Н. Гипобиоз и криобиоз: прошлое, настоящее и будущее. Москва: Информ-Знание, 2005; 255 с. [Timofeev N. N. Hypobiosis and Cryobiosis: Past, Present and Future. Moscow: Inform-Znaniye. 2005; 255 p.]
109. Бехтерева Н. П. Магия мозга и лабиринты жизни. Москва: Нотабене 1999. [Bekhtereva N. P. Brain Magic and the Mazes of Life. Moscow: Notabene. 1999.]
110. Иванов К. П. Современные медицинские проблемы микроциркуляции и гипоксического синдрома. Вестник РАМН. 2014; 1(2): 57—63. [Ivanov K. P. The modern medical problems of microcirculation and hypoxic syndrome. *Vestnik RAMN*. 2014; 1(2): 57—63. (in Russian)]
111. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина. 2001; 325 с. [Gusev E. I., Skvortsova V. I. Brain Ischemia. Moscow: Meditsina. 2001; 325 s. (in Russian)]

Поступила 06.04.20.

Принята к печати 25.05.20.



^{1,3}В. В. СЛИЗЕНЬ, ²А. Э. ОХРЕМЧУК, ²Л. Н. ВАЛЕНТОВИЧ,
³Л. К. СУРКОВА, ¹М. В. СПРИНДЖУК, ³Г. Л. ГУРЕВИЧ, ⁴Л. П. ТИТОВ

ПОЛНОГЕНОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ ИЗОЛЯТА *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*: КЛИНИЧЕСКОЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,

²Институт микробиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь,

³РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь,

⁴РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Цель исследования. Провести первое полногеномное секвенирование *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Беларусь, проанализировать нуклеотидную последовательность ДНК их генома, оценить значение для практической фтизиатрии.

Материал и методы. Исследован штамм *M. tuberculosis* 5005, фенотипические свойства которого загружены в GenBank, NCBI (код доступа SAMN14150054). Высокопроизводительное секвенирование генома выполняли с использованием технологии MiSeq, Illumina и MiniOn, Nanopore. Сборка осуществлена 14 февраля 2020 г. программой SPAdes v. 3.14; A5-miseq v. 20160825; Flye v. 2.7b; Canu v. 1.8. Покрывание генома 200.0x.

Результаты. Секвенированный геном *M. tuberculosis* 5005 загружен в генетический банк GenBank, код доступа CP049108.1. Он проявлял сходство с референтным штаммом H37Rv (средняя идентичность нуклеотидов 99,92%) и содержал 4121 ген, 4070 рамок считывания, из которых кодирующими белки являлись 3786 генов. В геноме *M. tuberculosis* 5005 определены 29 делеций, 23 инсерции, количество мутаций — 775, других изменений — 22, всего 849 замен. Частота полиморфизма единичных нуклеотидов составляла 17,5 на 100 т.п.о., частота инделей — 1,15 на 100 т.п.о. На основании определения MIRU-VNTR-профиля штамм типирован как генотип Beijing. По составу 463 кодона гена *katG* и 95 кодонов гена *gyrA* *M. tuberculosis* 5005 отнесен к первой группе. Установлено, что у *M. tuberculosis* 5005 мутации A/T→G/C встречались чаще, чем замены G/C→A/T: 2,15 мутаций на 100 т.п.о. A+T по сравнению с 0,896 на 100 т.п.о. G+C. При этом разница в заменах A/T на G/C в основном связана с более частыми мутациями T→C (126 замен против 57 замен C→T). Сдвиг в сторону замен A/T→G/C, приводящий к высокому содержанию G и C, может иметь адаптационное значение в ходе эволюции и выживания *M. tuberculosis* в условиях УФ-излучения. Установлена ассоциация профилей фенотипической устойчивости/чувствительности и спектра мутаций/отсутствия мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС) — рифампицину, изониазиду, этамбутолу, аминогликозидам, этионамиду/протионамиду, линезолиду, ПАСК. Было выявлено расхождение между фенотипической чувствительностью и присутствием мутаций в генах: для фторхинолонов — в гене *gyrA* (мутации *gag61cag*, *agc284acc*, *ggc2003gac*), для клофизимина, бедаквилина — в гене *perQ* (делеция G в положении между кодонами 272—271), для циклосерина — *cusA* (*cgg278ctg*), для деламаида — в гене *fgd1* (мутация *ttt960ttc*). Данные мутации не связаны с формированием устойчивости к ПТЛС и, по всей видимости, носят компенсаторный характер.

Заключение. Полученные экспериментальные данные по структуре полного генома *M. tuberculosis* 5005 позволяют оценивать их резистентность к ПТЛС и сходство с изолятами из других географических регионов, проводить генотипирование и прогнозирование характера течения туберкулеза и исходов лечения.

Ключевые слова: полный геном, *M. tuberculosis*, анализ полного генома, генотип Beijing, мутации резистентности.

Objective. To perform the first whole genome sequencing (WGS) of *Mycobacterium tuberculosis* in Belarus and bio-informational assessment of the genome structure and to evaluate the importance for the practical physiology.

Materials and methods. The strain of *M. tuberculosis* 5005 was the studied and its phenotypic properties were downloaded in GenBank, NCBI (accession number SAMN14150054). The WGS was performed by both MiSeq, Illumina and MiniOn, Nanopore. Genome assembly dated February, 14, 2020 was carried out by software: SPAdes v. 3.14; A5-miseq v. 20160825; Flye v. 2.7b; Canu v. 1.8. The genome coverage was 200.0x.

Results. The sequenced genome of *M. tuberculosis* 5005 was downloaded in GenBank with the accession number CP049108.1. It was highly identical to the reference strain H37Rv (average nucleotide identity 99.92%) and comprised 4121 genes, 4070 CD's 3786 of which were protein coding. In the genome of *M. tuberculosis* 5005 deletions ($n=29$), insertions ($n=23$), nucleotide replacements — 775, others — 22 were identified — totally 849 mutations. The frequency of single nucleotide polymorphism (SNP) was 17.5 per 100 kbp, of indels — 1.15 per 100 kbp. Basing on the MIRU-VNTR profiles evaluation the strain was typed as Beijing genotype. It was assigned to group one basing on the structure of codon

463 of *katG* gene and of codon 95 of *gyrA* gene. Mutations with bases replacements A/T→G/C were more frequent than G/C→A/T: 2.15 mutations per 100 kbp of all A+T nucleotides compared to 0.896 per 100 kbp of all G+C bases. The difference in the A/T→G/C replacements versus G/C→A/T was based on a higher rate of the T→C mutations (126 replacements versus 57 events of the C→T mutations). The shift to a higher frequency of A/T→G/C mutations resulting in high contents of G and C in DNA might have impact on the *M. tuberculosis* adaptation and survival in UV-light rich environment. The whole genome sequencing of *M. tuberculosis* 5005 provided accurate data regarding mutations in the genes responsible for resistance to rifampicin, isoniazid, ethambutol, aminoglycosides, ethionamide/prothionamide (phenotypic and genetic data of resistance were relevant). Concordance of genetic and phenotypic data regarding susceptibility to linezolid and paraaminosalicylic acid was registered. In spite of mutation presence in genes associated with the resistance, *M. tuberculosis* 5005 demonstrated susceptibility to the following anti-TB drugs: to the fluoroquinolones (mutations *gag61cag*, *agc284acc*, *ggc2003gac* in gene *gyrA* were recorded), clofazimine and bedaquiline (G deletion between codons 272-271 in gene *pepQ*), cycloserine (mutation *cgg278ctg* in gene *cycA*), delamanide (mutation *ttt960ttc* in gene *fgd1*). All the mutations recorded in *gyrA*, *pepQ*, *cycA*, *fgd1* genes may have compensatory effect and be not responsible for resistance formation.

Conclusion. The results obtained regarding the *M. tuberculosis* 5005 genome structure broaden the insight on the genetic structure of *M. tuberculosis* circulating in Belarus and allow predict the disease course and the therapy outcome.

Key words: whole genome, *M. tuberculosis*, whole genome sequence analysis, Beijing genotype, mutations responsible for anti-TB drug resistance.

HEALTHCARE. 2020; 11: 22—34.

WHOLE GENOME SEQUENCING OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ISOLATE: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL SIGNIFICANCE

V. V. Slizen, A. E. Akhremchuk, L. N. Valentovich, L. K. Surkova, M. V. Sprindjuk, G. L. Gurevich, L. P. Titov

В связи с высоким уровнем регистрации множественно и широко лекарственно устойчивого туберкулеза (МЛУ-ШЛУ-ТБ) в отдельных регионах мира ВОЗ анонсировала глобальную стратегию, направленную на снижение к 2035 г. показателя смертности от туберкулеза (ТБ) на 95% и заболеваемости — на 90% по сравнению с 2015 г. [1—3]. Конечная цель может быть достигнута путем изучения биологии возбудителя и лучшего понимания организации его генома, патогенома, резистома и метаболома, а также совершенствования диагностики и лечения туберкулеза. В Беларуси — одной из трех стран Восточной Европы, Российской Федерации и Украине регистрируется самый высокий уровень МЛУ-ТБ среди пациентов с туберкулезом [4]. По отчетным данным 2018 г. в Беларуси общее число зарегистрированных случаев туберкулеза составляло 2573, из которых число новых случаев и рецидивов — 2359 (93,2% с легочной локализацией). Установлено, что 1362 от всех лабораторно подтвержденных случаев относятся к МЛУ/РУ-ТБ, из них 32,7% — к ШЛУ-ТБ.

Молекулярно-генетические исследования по определению механизмов резистентности *M. tuberculosis* к противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС) в Республике Беларусь начаты в 2005 г. [5, 6]. Они основывались на использовании секвенирования по Сэнджеру, что позволило изучить только отдельные гены. Недавно разработанная технология вы-

сокопроизводительного секвенирования нового поколения (ВСНП) активно внедряется в практическую медицину в диагностических и эпидемиологических целях, позволяет изучать полные геномы [7] и в ближайшее время придет на смену монотаргетным генетическим исследованиям. Ранее секвенирование полных геномов микроорганизмов было доступно лишь ведущим научным центрам в США, Великобритании, Японии, Франции, Германии. Благодаря развитию методов и устройств, позволяющих проводить ВСНП, выполнение полногеномного секвенирования и накопление информации о первичной структуре ДНК геномов микроорганизмов становится доступным для более широкого круга стран, научных учреждений и исследователей, что предоставляет широкие возможности использования ВСНП в фундаментальных и прикладных исследованиях, включая диагностику, разработку новых химиотерапевтических препаратов, эпидемиологический надзор за инфекционными заболеваниями и создание новых вакцин [8]. ВСНП изолятов *M. tuberculosis* позволит преодолеть ряд нерешенных проблем в изучении биологии *M. tuberculosis*: причины изменчивости, эпидемиологического распространения отдельных генетических вариантов, невозможность достоверного определения идентичности штаммов, выделяемых от разных или одного и того же пациента в процессе активации латентной инфекции, механизмы развития латентного туберкулеза.

В последнее время происходит активное накопление фактического материала, подтверждающего возможность и оправданность использования ВСНП в прикладных целях: для идентификации, типирования, детекции генетических локусов, обуславливающих резистентность к антибиотикам и вирулентность микроорганизмов [9—13]. ВСНП получает распространение в эпидемиологических исследованиях и инфекционном контроле в лечебных учреждениях (расследование вспышек заболеваний, выявление источников инфекции), позволяет устанавливать эволюционные связи, сравнивать изоляты из разных географических регионов, воссоздавать геногеографию изучаемого микроорганизма [14, 15].

Целью исследования являлось проведение первого в Республике Беларусь полногеномного секвенирования *Mycobacterium tuberculosis*, а также анализ нуклеотидной последовательности ДНК их генома, оценка значения для практической фтизиатрии.

Материал и методы

Материал для исследования. Был исследован штамм *M. tuberculosis* с лабораторным номером 5005, выделенный из мокроты у 53-летнего пациента с впервые диагностированным туберкулезом легких. Выделение, идентификация, определение устойчивости ПТЛС проводилось в соответствии с «Руководством по лабораторной диагностике туберкулеза» (приказ МЗ РБ от 22.03.2013 г. № 377). С помощью ранее описанного метода [16] изолят *M. tuberculosis* 5005 был типирован как относящийся к генотипу Beijing, подтипу B0/W148. Изолят проявлял фенотипическую устойчивость кизониазиду (0,1 мкг/мл), рифампицину (1,0 мкг/мл), этамбутолу (5,0 мкг/мл), амикацину (1,0 мкг/мл), канамицину (2,5 мкг/мл), капреомицину (2,5 мкг/мл), этионамиду (5,0 мкг/мл). Информация об исследуемом штамме *M. tuberculosis* 5005 была загружена в международный банк данных о биологических образцах — код доступа в NCBI: SAMN14150054 [17].

Молекулярно-генетический анализ чувствительности к ПТЛС. Проведен с использованием молекулярно-генетического метода гибридизации с ДНК-зондами (LPA), в частности, Geno Type MTB DR plus (HAIN Life Science, Германия). Исследованный штамм имел мутации в гене *proB* (дикий тип в локусах — WT1, WT2,

WT3, WT4, WT5, WT6, WT7; отсутствие дикого типа в локусе WT8 и наличие мутации — MUT3), в генах *katG* (отсутствие дикого типа WT и наличие мутаций — MUT2), *inhA* (дикий тип WT1, отсутствие дикого типа WT2, мутация — MUT3A). Анализ мутаций, ассоциированных с устойчивостью к ПТЛС, в геноме *M. tuberculosis* 5005 проводился с использованием NucleotideBlast, NCBI.

Выделение ДНК. Культуру микобактерий, выросшую на среде Левенштейна-Йенсена, суспендировали в 1xTAE буфере или суспензирующем буфере. Выделение ДНК проводили наборами QIAGEN Blood&Cell Culture DNA MaxiKit (CatNo./ID: 13362) либо QIAamp DNA MiniKit (CatNo./ID: 51304), которые содержали кремниевые колонки, лизирующий раствор, протеиназу K, суспензирующие и отмывающие буферы. Выделение осуществляли в соответствии с инструкцией по применению набора. Качество выделенной ДНК оценивали с помощью спектрометрии и флуориметрии. В дальнейшие исследования включали ДНК с соотношением адсорбции на длинах волн 260 и 280 и 260 и 230 нм (A_{260}/A_{280} , A_{260}/A_{230}) в пределах 1,8—2,0 и 2,0—2,2. Определяли концентрацию ДНК и разводили исследуемую ДНК до концентрации 1 нг 10 мМ Tris-HCl (pH 7,5—7,8) либо водой.

Полногеномное секвенирование. Высокопроизводительное секвенирование генома *M. Tuberculosis* 5005 выполняли с использованием технологии MiSeq, Illumina и MiniOn, Nanopore. Все этапы подготовки проводили в соответствии с инструкцией фирмы-производителя с использованием наборов MiSeq, Illumina и MiniOn, Nanopore.

Сборка генома и биоинформационный анализ. Сборка осуществлена 14 февраля 2020 г. с использованием программ SPAdes v. 3.14; A5-miseq v. 20160825; Flye v. 2.7b; Canu v. 1.8. Покрытие генома — 200.0x. Использовали приборы для полногеномного секвенирования: Illumina MiSeq; Oxford Nanopore MinION. Для аннотирования применяли подход «Best-placed reference protein», программу GeneMarkS-2+ (версия 4.11). С использованием программы SeedViewer, версия 2 проведено аннотирование генома. Реконструкция изображения хромосомы осуществлена с помощью онлайн-программы GView (<https://server.gview.ca/>) [18]. Для расчета средней идентичности нуклеотидов

по сравнению с референтным геномом использовали ANI-calculator (<http://enve-omics.ce.gatech.edu/ani/index>) [19]. Для определения геномного показателя дельта-расстояния (GS-DD), основанного на выявлении внутригеномных вариаций в содержании динуклеотидов, тетра-нуклеотидов, применяли программу δ^* -differences (<https://www.cmbi.uga.edu/software/delta-differences.html>) [20]. Для оценки удельного веса нуклеотидов (А, Т, G, С), кодонов в структуре генома использовали программу «codon usage» (https://www.cmbi.uga.edu/software/codon_usage.html) [21]. Генную синтению (выравнивание последовательностей общих генов на основе расположения синтенных блоков в хромосоме) определяли с помощью программы MAUVE (<http://darlinglab.org/mauve/mauve.html>) [22] и GenomeVISTA 2.0 (<http://genome.lbl.gov/cgi-bin/WGVistaInput>) [23, 24]. Анализ мутаций и tandemных повторов проводили с использованием Unipro UGENE [25].

Идентификация MIRU-VNTR локусов. Проводили в соответствии с сервером <https://www.miru-vntrplus.org/MIRU> [26], где указаны праймеры, условия амплификации, проведения электрофореза, алгоритм оценки количества tandemных повторов по размеру ампликонов, база данных профилей различных генотипов *M. tuberculosis*. Генотипирование проводили методом MIRU-VNTR с определением повторов в 24 локусах: MIRU02 — Mtub04 — ETRC — MIRU04 — MIRU40 — MIRU10 — MIRU16 — Mtub21 — MIRU20 — QUB11b — ETRA — Mtub29 — Mtub30 — ETRB — MIRU23 — MIRU24 — MIRU26 — MIRU27 — Mtub34 — MIRU31 — Mtub39 — QUB26 — QUB4156 — MIRU39 [26].

Мультилокусное сиквенс-типирование. С использованием сервера <https://pubmlst.org/> [27] определяли аллельные варианты локусов S14Z, S19, L19, S12, S8, L16, S7 и аллельный профиль *M. tuberculosis* 5005, на основании которого идентифицировали сиквенс-тип штамма.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Изолят *M. tuberculosis* 5005 с помощью ПЦР в реальном времени был идентифицирован как относящийся к генотипу Beijing и с помощью стандартной ПЦР — как принадлежащий к генетическому подтипу B0/W148. Согласно ре-

зультатам анализа полной нуклеотидной последовательности ДНК *M. tuberculosis* 5005, было установлено, что геном штамма является уникальным и представлен одной кольцевой хромосомой размером 4 418 311 пар нуклеотидов (рис. 1, цв. вклейка). Нуклеотидные последовательности секвенированного генома загружены в генетический банк GenBank, код доступа CP049108.1 [28].

Характеристика генома изолята *M. tuberculosis* 5005. Геном бактерии содержит 4 121 ген и 4 070 рамок считывания, из которых кодирующими белки являются 3 786 генов: из них 51 ген детерминирует РНК (3 гена кодируют рРНК — 5S, 16S, 23S; 45 генов кодируют тРНК и 3 гена — псРНК). Всего в структуре генома присутствует 284 псевдогена, которые кодируют 284 белка. При этом 228 псевдогенов содержат мутации рамки считывания, 60 псевдогенов из 284 — неполные, 19 — имеют внутренние нонсенс-мутации (стоп-кодона), в 18 генах определены множественные изменения. В геноме *M. tuberculosis* 5005 выявлен один CRISPR-элемент, два профага. Анализ структуры функциональных групп генов, локализованных в хромосоме *M. tuberculosis* 5005, показал, что имеются группы, кодирующие кофакторы, витамины, простетические группы, пигменты, клеточную стенку, капсулу, вирулентность и развитие заболевания, защиту, метаболизм калия, мембранный транспорт (табл. 1).

В геноме *M. tuberculosis* 5005 широко представлены гены, кодирующие метаболизм белков, жирных кислот и углеводов. Два гена кодируют гемоглобиноподобные белки, играющие роль в протекции избытка кислорода. В геноме представлены гены защиты и ответа на стресс (85 генов). Большое количество генов ответственно за одну функцию.

Сравнительная характеристика геномов *M. tuberculosis* 5005 и H37Rv. Штамм *M. tuberculosis* 5005 проявлял сходство с референтным H37Rv: средняя идентичность нуклеотидов между ними составила 99,92% [21]. Однако штаммы имели отличия, связанные с мутациями, количеством tandemных повторов в MIRU-VNTR-локусах, детерминирующих генотип, локализацией некоторых синтенных блоков генов. В его геноме установлено наличие 849 замен: 29 делеций, 23 инсерции, 775 полиморфизмов единичных нуклеотидов (ПЕН) и 22 других изменений [22]. Частота замен единичных

Таблица 1

Функциональные группы генов и их количество у штамма *M. tuberculosis* 5005

Функциональная группа	Кол-во	Функциональная группа	Кол-во	Функциональная группа	Кол-во
Кофакторы, витамины, пигменты	292 (7,71%)	Клеточная стенка и капсула	77 (2,03%)	Патогенность, защита	104 (2,75%)
Метаболизм калия	14 (0,37%)	Фотосинтез	0 (0%)	Разное	31 (0,82%)
Фаги, профаги	2 (0,05%)	Мембранный транспорт	43 (1,14%)	Захват Fe ²⁺ и метаболизм	2 (0,05%)
Белковый метаболизм	212 (5,6%)	Метаболизм РНК	95 (2,51%)	Нуклеозиды и нуклеотиды	83 (2,19%)
Регуляция и клеточная сигнальная трансдукция	106 (2,8%)	Деление клеток и клеточный цикл	26 (0,69%)	Подвижность и хемотаксис	2 (0,05%)
Жирные кислоты, липиды	235 (6,21%)	Вторичный метаболизм	2 (0,05%)	Метаболизм ДНК	99 (2,61%)
Ответ на стресс	85 (2,25%)	Метаболизм азота	26 (0,69%)	Дыхание	105 (2,77%)
Обмен серы	29 (0,77%)	Метаболизм ароматических соединений	10 (0,26%)	Аминокислоты и производные	327 (8,64%)
Метаболизм фосфора	49 (1,29%)	Углеводы	314 (8,29%)	Неидентифицированные гены	1416 (37,4%)

нуклеотидов составляла 17,5 на 100 т.п.о., частота инделей — 1,15 на 100 т.п.о. Общая характеристика ПЕН приведена в табл. 2.

В геноме *M. tuberculosis* 5005 зарегистрировано 492 транзиции (A→G, T→C). Они встречались чаще, чем трансверсии (n=283). Замены A/T на G/C встречались чаще, чем замены G/C на A/T — 327 замен против 260 замен (частота мутаций A+T — 2,15 на 100 т.п.о. в сравнении с 0,896 на 100 т.п.н. G+C). При этом разница в заменах в основном связана с более частой заменой T на C — 126 замен (замены C→T зарегистрированы в 57 случаях). Замены A→T или T→A были редкими (N=11), в то время как мутации G→C или C→G происходили чаще (суммарно зарегистрировано 113 замен). Были выявлены 440 замен T, C, A на G или T, G, A на C (частота — 1,56 на 100 т.п.о.), зарегистрированы 335 замен G, C, A на T или G, C, T на A (частота — 2,1 на 100 т.п.о.).

Например, ранее [29, 30] были описаны в геноме *M. tuberculosis* современного генотипа Beijing 778±38 отличий с *M. tuberculosis* H37Rv, в геноме Beijing-B0/W148 — 783±29, у штаммов Beijing-прародителей — 763±40, для генотипов Delhi-CAS — 804±23, EAI — 1147±44, EAI-Manila — 1093±51, Haarlem — 549±34, LAM — 484±48, LAM1 — 486±21, LAM2 — 470±23, LAM4-F15-KZN — 490±16, S — 470±28, T-H37Rv-подобном — 44±16, Ural — 538±24, X — 553±26.

Таблица 2

Характеристика ПЕН в геноме *M. tuberculosis* 5005

Нуклеотид/кол-во мутаций (n=775)	Замена	Кол-во
C (n=220)	C→T	121
	C→G	57
	C→A	42
G (n=217)	G→T	39
	G→C	56
	G→A	122
A (n=168)	A→T	9
	A→G	123
	A→C	36
T (n=170)	T→G	42
	T→A	2
	T→C	126
G+C (n=440)	T, C, A→G	222
	T, G, A→C	218
T+A (n=335)	G, C, A→T	169
	G, C, T→A	166
A (n=159)	A→C	123
	A→G	36
T (n=168)	T→G	42
	T→C	126
G (n=161)	G→A	122
	G→T	39
C (n=99)	C→A	42
	C→T	57

Идентификация и генотипирование *M. tuberculosis* 5005. *M. tuberculosis* подразделяют на генотипы и подтипы: Индо-океанический (IO), Восточно-африканский-индийский

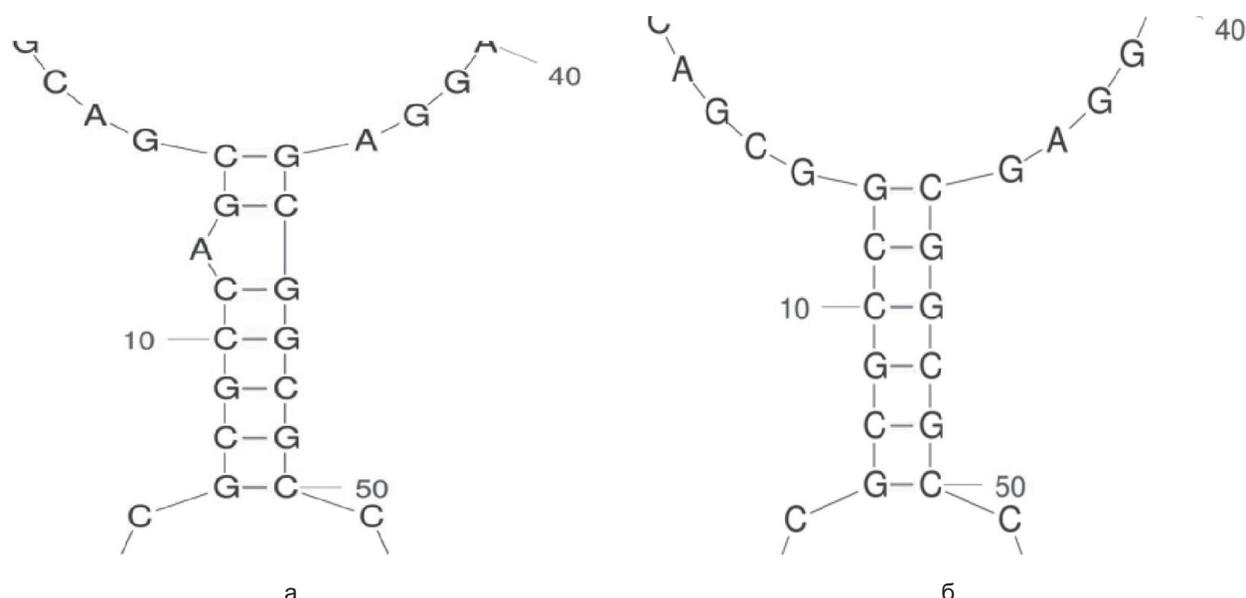


Рис. 3. Конформации тандемного повтора MIRU02 на участке с мутацией MIRU₀₂ — A12G: а — до мутации, б — после мутации [32]

с устойчивостью к ПТЛС. В геноме исследованного штамма содержится 36 генов, контролирующих резистентность к 17 ПТЛС (табл. 5).

Совершенствование программ биоанализа геномов *M. tuberculosis* даст возможность извлекать клинически важную информацию о резистентности, иммуногенности, способности к латенции, повышенной вирулентности. Анализ генома *M. tuberculosis* 5005 позволил отнести данный изолят к генотипу Beijing подтипу B0/W148, что, как ранее было показано [16], сопряжено с устойчивостью к более широкому спектру лекарственных средств, неудачами лечения и развитием рецидивов. Следует отметить, что изученный изолят демонстрировал совпадение фенотипической резистентности (к рифампицину, изониазиду, этамбутолу, аминогликозидам, этионамиду/протионамиду) и присутствием значимых мутаций резистентности в генах (см. табл. 5), а также совпадение между

отсутствием мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью, и фенотипической чувствительностью к линезолиду, ПАСК. В других генах, которые ассоциированы с устойчивостью к ПТЛС, выявлены мутации, но фенотипически штаммы не проявляли устойчивость к ПТЛС: фторхинолонам, бедаквилину, клофизимину, деламамиду, пиразинамиду. В гене *gyrA*, связанном с устойчивостью к левофлоксацину, моксифлоксацину, выявлены мутации *gad61cag*, *agc284acc*, *ggc2003gac*. К бедаквилину, клофизимину устойчивость может быть связана с мутациями в гене *perQ*, у *M. tuberculosis* 5005 определена делеция G в положении между кодонами 272—271 и вместо 6 остатков гуанина, как у H37Rv, у него имеется 5 остатков. В гене *fgd1* выявлена мутация *ttt960ttc*, которая не приводила к устойчивости к деламамиду. Расхождения были выявлены и для циклосерина/теризидона.

Таблица 4

Свойство МЛСТ-локусов и МЛСТ-тип *M. tuberculosis* 5005

Локус	Количество аллелей	Размер		Тип локуса	Аллель у <i>M. tuberculosis</i> 5005
		минимальный	максимальный		
S14Z	360	185	186	30S рибосомальный белок	17
L35	392	194	196	50S рибосомальный белок	15
S19	359	281	307	30S рибосомальный белок	20
L19	422	340	349	50S рибосомальный белок	19
S12	411	374	381	30S рибосомальный белок	144
S8	447	397	408	30S рибосомальный белок	18
L16	457	415	432	50S рибосомальный белок	22
S7	464	470	477	30S рибосомальный белок	19

Таблица 5

Гены и мутации, ассоциированные с устойчивостью к ПТЛС *M. tuberculosis* 5005

Ген	Мишень	Мутации
Рифампицин		
<i>rpoB</i> Rv0667	РНК-полимераза	tcg450ttg (S450L); gct1075gcc (A1075A)
<i>ponA1?</i> (Rv0050)	Бифункциональный пенициллинсвязывающий белок	gca732gcg (A244A); вставка в положении 2303-2312 ccgcccgcgcct (4 молекулы пролина)
Изониазид		
<i>katG</i> Rv1908c	Модификация каталазы-пероксидазы	tct463gtc (S836A); agc315acc (S944T)
<i>inhA</i> Rv1484	НАДН-зависимый эноилацильный белок-носитель	Нет
Пиразинамид		
<i>pncA</i> Rv2043c	Пиразинамидаза	Gtc254gcc (P85L)
<i>panD</i> Rv3601c	Аспартатдекарбоксилаза	Нет
<i>rpsA</i> Rv1630	Рибосомальный белок S1	A636C
Этамбутол		
<i>embCAB operon</i> Rv3793-5	Арабинозилтрансфераза	cgc2780Tcgt; R927R
<i>ubiA</i> Rv3806c	Приобретение функции синтеза арабиногалактана	Нет
Левофлоксацин, моксифлоксацин		
<i>gyrA</i> Rv0006	ДНК-гираза А	gag61cag (E21Q); agc284acc (S95T); ggc2003gac (G668D)
<i>gyrB</i> Rv0005	ДНК-гираза В	Нет
Бедаквилин		
<i>atpE</i> Rv1305	АТФ-синтаза	Нет
<i>pepQ</i> Rv2535c	Предположительная Хаа-Проаминопептидаза	Делеция G в положении между кодонами 272-271. Вместо 6 - 5 гуанинов.
Rv0678	Транскрипционный регулятор <i>mmpL5</i> . Эффлюкс.	Нет
Линезолид		
<i>Rrl</i>	Модификация 23S рРНК	Нет
<i>rplC</i> Rv0701	50S рибосомальный белок L3	Нет
Клофазимин		
<i>pepQ</i> Rv2535c	Влияние на предполагаемую Хаа-ПроАминопептидазу и эффлюкс	Делеция G в положении между кодонами 272-271. Вместо 6 гуанинов, 5 гуанинов (положение 812 нт)
Циклосерин, теризидон		
<i>cusA</i> Rv1704c	Бактериальный протонный симпортер D-серина / L- и D-аланина / глицина / D-циклосерина	Cgg278ctg; R93L
<i>alr</i> Rv3423c	Модификация аланинацетамиды	Нет
<i>ald</i> Rv2780	Модификация L-аланиндегидрогеназы и шунтирование субстрата	Нет
Деламанид, претоманид		
<i>ddn</i> Rv3547	Окислительный стресс	Нет
<i>fgd1</i> Rv0407	Окисление глюкозо-6-фосфата	Ttt960ttc; F320F
Имипенем/циластатин		
<i>crfA</i>	Межген Rv2421c-Rv2422	Нет
Амикацин, капреомицин, канамицин		
<i>Rrs</i> Rvnr01	Модификация 16S рРНК	Мутация A1401G
Стрептомицин		
<i>rpsL</i> Rv0682	12S рибосомальный белок	aag128agg (K43R)
<i>rrs</i> Rvnr01	Модификация 16S rRNA	Мутация A1401G
<i>gidB</i> Rv3919c	7-метилгуанозин метилтрансфераза	gca615gcg (A205A); gaa276gac (E92D)

Ген	Мишень	Мутации
Этионамид, протионамид		
<i>ethA</i> Rv3854c	Моноксигеназа	Делеция Т в положении 113
<i>ethR</i> Rv3855	Транскрипционный регулятор репрессорного белка (TetR)	Нет
<i>inhA</i> Rv1484	НАДН-зависимый эноилацильный белок-носитель	Нет
Парааминосалициловая кислота		
<i>folC</i> Rv2447c	Метаболизм фолата	Нет
<i>dfrA</i> Rv2763c	Дигидрофолатредуктаза	Нет
<i>thyA</i> Rv2764c	Тимидилатсинтаза	Нет
<i>thyX</i> Rv2754c	Образование фТМФ и тетрагидрофолата	Нет
<i>ribD</i> Rv2671	Фермент биосинтеза рибофлавина	Нет
Канамицин		
<i>Eis</i> Rv2416c	Модификация аминоклизида/Ацетилтрансфераза	Нет

Устойчивость к циклосерину и теризидону может быть связана с модификациями гена *susA*. Зарегистрированная миссенс-мутация (cgg278ctg), приводящая к изменению кодируемого белка, не приводила к формированию резистентности у исследованного изолята, что, видимо, обусловлено компенсаторным характером этой мутации.

Основываясь на различии в гене *katG* кодоне 463 (*katG*⁴⁶³) и *gyrA* кодоне 95 (*gyrA*⁹⁵), S. Sreevatsan и соавт. [33] разделили *M. tuberculosis* на 3 группы: *M. tuberculosis*, относящиеся к 1-й группе, имеют в 463 кодоне *katG* — CTG (лейцин), а в 95 кодоне *gyrA*⁹⁵ — ACC (тирозин). Во 2-й группе состав кодонов следующий — *katG*⁴⁶³ — CGG (аргинин), *gyrA*⁹⁵ — ACC (тирозин); в 3-й группе — *katG*⁴⁶³ — CGG (аргинин), *gyrA*⁹⁵ — AGC (Ser). Исследованный изолят *M. tuberculosis* 5005 относился к 1-й группе и содержал в *katG*⁴⁶³ CTG (лейцин), *gyrA*⁹⁵ — ACC (тирозин).

Характеристика синтении геномов. Определение синтении сиквенсов полных геномов *M. tuberculosis* 5005, штамма H37Rv и других генетических вариантов *M. tuberculosis* (рис. 4, цв.клейка) свидетельствуют об идентичности выравнивания синтенных блоков у *M. tuberculosis* 5005 и изолятов *M. tuberculosis* Beijing из России, Европы. Изоляты *M. tuberculosis* H37Rv, генотипа Haarlem из Казахстана проявляли сходство в выравнивании синтенных блоков генов и отличались паттерном выравнивания от изолятов генотипа Beijing.

Филогенетический анализ родственности изолятов микобактерий. На основании расчета геномного показателя дельта-расстояния

(GS-DD) [20] была построена дендрограмма, позволяющая оценить степень родственности (дивергенции) *M. tuberculosis* 5005 и основных генотипов и подтипов *M. tuberculosis* — EAI, CAS, UT2, Beijing, KAZ, H37Rv (рис. 5). Исследуемый штамм *M. tuberculosis* 5005 оказался близкородственным штамму *M. tuberculosis* CCDC5079_uid161943 и формировал с ним генетическую группу, наиболее удаленную от корневого штамма Haarlem3_NITR202, но образовывал кластер с *M. tuberculosis* Beijing NITR203_uid1972218, которые были корневыми для данной группы.

В настоящее время секвенировано 6569 геномов микобактерий, которые депонированы в GenBank, NCBI. Интересно, что в этой базе геномов высокую степень симметричной идентичности с *M. tuberculosis* 5005 (99,9948 и 99,9926% соответственно) проявляют два генома: *M. tuberculosis* W-148 (код доступа CP012090.1), секвенированный в Broad Institute (Кембридж, Великобритания) в 2015 г., и *M. tuberculosis* RUS_B0 (код доступа — CP030093.1), выделенный в Санкт-Петербурге в 2008 г. Всего в базе геномов GenBank, NCBI находится 2110 геномов, проявляющих идентичность с *M. tuberculosis* 5005 более 99%.

Использование данных ВСНП для углубленного эпиднадзора за лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* у пациентов является перспективным. Метод ВСНП позволяет более полно оценивать наличие устойчивости за счет изучения разных генетических локусов, ассоциированных с резистентностью. В связи с широким распространением множественно лекарственно-устойчивых форм микобактерий

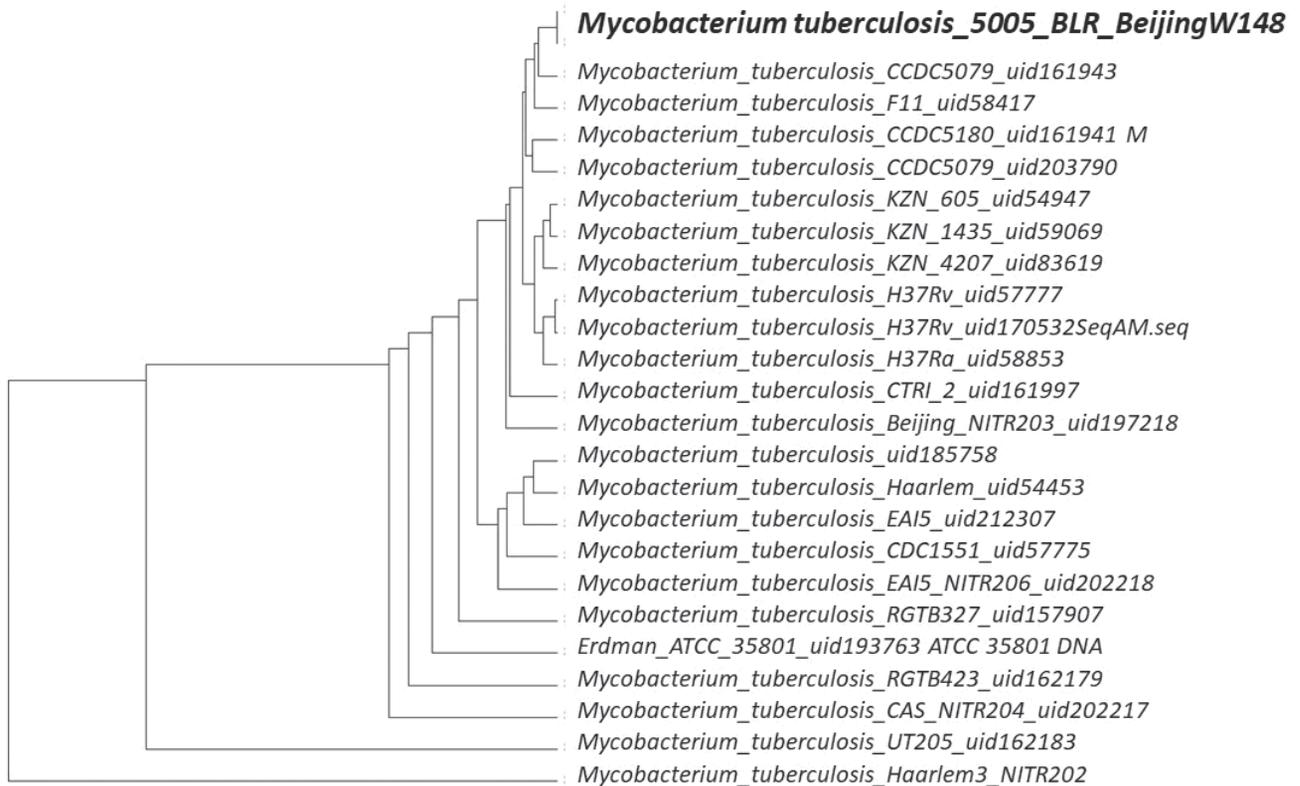


Рис. 5 Степень дивергенции *M. tuberculosis* 5005 и основных генотипов и подтипов *M. tuberculosis* — EAI, CAS, UT2, Beijing, KZN, H37Rv [22]

он позволяет персонализировать выбор ПТЛС для терапии и назначать из большого количества ПТЛС те, к которым данный изолят чувствителен [14].

ВСНП дает возможность выявлять новые мутации, связанные с устойчивостью к ПТЛС, либо те, которые не определяются с помощью стандартных тест-систем. Текущая библиотека охарактеризованных мутаций устойчивости не включает все мутации, потенциально связанные с устойчивыми фенотипами *M. tuberculosis*. Тем не менее данные, связывающие генетические маркеры и фенотипическую резистентность, являются относительно полными (от 91,3 до 97,5%) для некоторых ПТЛС [34, 35]: к рифампицину в гене *rpoB* — 96% [36], к изо니아зиду в генах *katG*, *inhA*, *ahpC-oxvR* — 84% [37], к этамбутолу в гене *embB* — 70% [38], к стрептомицину в генах *rrs*, *rpsL* — 60—70% [36], пиразинамиду в *pncA* — 72—99% [39], фторхинолонам в *gyrA*: для моксифлоксацина — 87%, офлоксацина — 83% [40], к аминогликозидам в гене *rrs*, к капреомицину и амикацину — 70—80%, канамицину — 60% [41]. Компенсаторные мутации, непосредственно не участвующие в лекарственной устойчивости, а скорее компенсир-

рующие «стоимость» мутаций лекарственной устойчивости, могут быть идентифицированы только с помощью ВСНП. Штаммы с такими компенсаторными мутациями могут быть более жизнеспособными и «соответствующими» окружающей селективной среде.

ВСНП позволяет осуществлять эпидемиологическое слежение за заболеваемостью туберкулезом с использованием молекулярного контроля и в ближайшее время придет на смену другим методам, что будет обусловлено удешевлением его стоимости, распространением миниатюрных секвенаторов, совершенствованием программного обеспечения для анализа результатов полногеномного секвенирования, отработки технологии анализа клинического материала без выделения чистых культур из мокроты, сокращением времени анализа [14]. Все это создает предпосылки для внедрения технологии полногеномного секвенирования в науку и практику фтизиатрии.

Анализ данных ВСНП привел к реконструкции филогении *M. tuberculosis* и это улучшило понимание глобального распространения *M. tuberculosis*. Филогенетический анализ на основе ВСНП может быть использован для

расшифровки путей и механизмов трансмиссии, а также позволит стандартизовать методы типирования *M. tuberculosis*, поскольку он имеет более высокие дискриминирующие свойства по сравнению с другими методами. Анализ последовательностей нуклеотидов всего генома, базирующийся на кластеризации микобактерий на основе ПЕН, дает представление о динамике передачи, а также об изменениях штамма у одного пациента в ходе заболевания и модификациях в процессе передачи между разными пациентами во время вспышек [9, 39]. Опыт использования ВСНП для расследования вспышки в Британской Колумбии (Канада) [42] показывает, что изоляты с наименьшим количеством различий в ПЕН или самой короткой дистанцией ПЕН родственны и потенциально могут быть связаны с одним событием трансмиссии. Пороговым уровнем ПЕН для связанной передачи от одного человека к другому являются пять мутаций, однако некоторые исследователи предлагают порог не более трех ПЕН [42—45]. Т. М. Уокер и соавт. (2012) при определении различий ПЕН между эпидемиологически связанными парами изолятов в Великобритании показали, что ни одна из связанных пар не отличалась более пяти ПЕН [45].

Основываясь на рассчитанной частоте мутаций *M. tuberculosis* в день — 0,003 ПЕН, был определен порог идентичности, который составил ≤ 10 ПЕН, что подтверждает прямую передачу [46, 47]. Сравнение ПЕН при проведении ВСНП позволяет также дифференцировать рецидив и повторное заражение, что очень важно для оценки эффективности лечения и профилактики туберкулеза. Смешанные инфекции, вызываемые более чем одним отдельным штаммом *M. tuberculosis*, чаще встречаются в регионах с высокой нагрузкой туберкулезной инфекции, и в случае повторного лечения регистрируются у 10—20% пациентов [48, 49]. Как правило, они связаны с неблагоприятными исходами лечения, особенно в тех случаях, когда разные штаммы *M. tuberculosis* имеют различный спектр лекарственной устойчивости на фоне выраженной иммуносупрессии, обусловленной ВИЧ-инфекцией. Традиционно, они диагностируются на основе двух отличающихся результатов MIRU-VNTR. В случае проведения ВСНП можно использовать гетерозиготность нуклеотидов; наличие более 80—140 гетерозиготных нуклеотидов может расцениваться как смешанная инфекция [43].

З а к л ю ч е н и е

В ходе исследований отработана технология проведения полногеномного секвенирования *M. tuberculosis* и алгоритм анализа генома, проведен подбор биоинформационных ресурсов, которые позволяют получать клинически значимую информацию (выявление мутаций, ассоциированных с устойчивостью генотипов и MLST-типов, важных в прогнозировании течения заболевания и эпидемиологическом расследовании), а также проводить анализ эволюции и генетической географии *M. tuberculosis*. Впервые секвенированный в стране геном штамма *M. tuberculosis* 5005 проявлял сходство с референтным H37Rv (средняя идентичность нуклеотидов — 99,92%) и содержал 4 121 ген и 4 070 рамок считывания, из которых кодирующими белки являются 3 786 генов. Геном депонирован в банке геномов GenBank, код доступа CP049108.1. Изученный штамм *M. tuberculosis* 5005 имел высокую степень идентичности (99,9948 и 99,926% соответственно) с геномами *M. tuberculosis* W-148 (код доступа CP012090.1), секвенированным в Кембридже (Великобритания) в 2015 г., и *M. tuberculosis* RUS_B0, выделенным в Санкт-Петербурге в 2008 г., что свидетельствует о появлении данного штамма в циркуляции достаточно давно и его присутствии в разных географических регионах, а также о генетическом родстве изолятов в Санкт-Петербурге и Минске. Установлена ассоциация профилей фенотипической устойчивости и спектра мутаций/отсутствия мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью, для ПТЛС — рифампицина, изониазида, этамбутола, аминогликозидов, этионамида/протионамида. Было выявлено расхождение между фенотипической чувствительностью и присутствием мутаций в генах: для фторхинолонов — в гене *gyrA* (мутации *gagb1cag*, *agc284acc*, *ggc2003gac*), для клофимина, бедаквилина — в гене *repQ* (делеция G в положении между кодонами 272-271), для циклосерина — *cusA* (*cgg278ctg*), для деламанида — в гене *fgd1* (мутация *ttt960ttc*). Данные мутации не связаны с формированием устойчивости к ПТЛ, и, по-видимому, несут компенсаторный характер. Показана возможность по профилю мутаций определять идентичность штаммов, а по классическим маркерам — тандемные повторы, мутациям в MLST-генах — генотипы, генетические подтипы, MLST-типы. При этом решающая способность полногеномного

секвенирования выше и позволяет характеризовать уникальные особенности штаммов. В геноме *M. tuberculosis* 5005 определены 29 делеций, 23 инсерции, 775 ПЕН, других изменений — 22, всего 849 замен. Частота замен единичных нуклеотидов составляла 17,5 на 100 т.п.о., частота инделей — 1,15 на 100 т.п.о. Выявлено отличие нуклеотидного повтора в локусе QUB26, а также в локусе MIRU02 — замена А на G. Такие особенности позволяют подтвердить идентичность штаммов, выделенных из разных источников. Мутации с заменой А/Т на G/С встречались чаще, чем замены G/С на А/Т (327 замен против 260 замен, соответственно, или 2,15 мутации на 100 т.п.н. А+Т, по сравнению с 0,896 на 100 т.п.н. G+С). При этом разница в мутациях связана с более частой заменой Т на С — 126 замен (замены С→Т зарегистрированы в 57 случаях). Сдвиг в сторону замен на G и С, приводящий к высокому содержанию GC в геноме, может иметь адаптационное значение в ходе эволюции и выживания *M. tuberculosis*. Длительное пребывание во внешней среде требует выработки у микроорганизмов стратегии сохранения жизнеспособности в условиях различных SOS-воздействий. Это могут быть скорость размножения, опережающая последствия действия лимитирующих факторов, либо надежные механизмы сдерживания мутаций, окислительных процессов у медленно растущих организмов. УФ-воздействие — мощный мутагенный фактор, с которым сталкиваются микроорганизмы во внешней среде. Длительное пребывание *M. tuberculosis* во внешней среде может быть относительно безопасным за счет сокращения количества Т и снижения риска формирования тиминовых димеров, что направило эволюцию *M. tuberculosis* по пути накопления GC и их высокого содержания в геноме. Накопление GC приводит к формированию вторичных структур, которые могут стабилизировать геном, предотвращая горизонтальный перенос генов, снижая частоту мутаций.

Исследования проведены при поддержке Гранта Президента Республики Беларусь, в рамках задания «Изучить особенности генома *M. tuberculosis*, ассоциированные с устойчивостью к противотуберкулезным лекарственным средствам, вирулентностью и эпидемической клональностью»; ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки — медицине» 2019—2020 гг.

Контактная информация:

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

Участие авторов:

Концепция исследования: В. В. С.
 Дизайн исследования: В. В. С.
 Разработка методов: В. В. С., Л. Н. В.
 Сбор информации: В. В. С., Л. Н. В., А. Э. О.
 Статистическая обработка данных: В. В. С.
 Написание текста: В. В. С.
 Редактирование текста: Л. К. С., Л. П. Т., Г. Л. Г.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Floyd K., Glaziou P., Houben R. M. G. J. et al. Global tuberculosis targets and milestones set for 2016—2035: definition and rationale. *Int. J. Tubercul. Lung Dis.* 2018; 22(7): 723—30.
2. Lienhardt C., Glaziou P., Uplekar M. et al. Global tuberculosis control: lessons learnt and future prospects. *Nature Rev. Microbiol.* 2012; 10(6): 407—16.
3. Skrahina A., Hurevich H. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus the size of the problem and associated risk factors. *WHO Bull.* 2015; 91(1): 36—45.
4. Brennan P.J., Brosch R., Birren B., Sobral B. TBCAP. Tuberculosis annotation project. *Tuberculosis.* 2013; 93 (1): 1—5.
5. Titov L. P., Bostanabad Z. S., Slizen V. V. et al. Molecular characterization of *rpoB* gene mutations in rifampicine-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from tuberculosis patients in Belarus. *Biotechnology.* 2006; 1(12): 1447—52.
6. Bostanabad Z. S., Titov L. P., Slizen V. V. et al. KatG mutations in isoniazid-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Belarusian patients. *Tuberk. Toraks.* 2007; 55(3): 231—7.
7. Dookie N., Rambaran S., Padayatchi N. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* a review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care. *J. Antimicrob. Chemotherap.* 2018; 73 (5): 1138—51.
8. Cole S., Brosch R., Parkhill J., Garnier T. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. 1998. *Nature*; 393(6685): 537—44.
9. Roetzer A., Diel R., Kohl T. A. et al. Whole genome sequencing versus traditional genotyping for investigation of a *Mycobacterium tuberculosis* outbreak: a longitudinal molecular epidemiological study. *PLoS Med.* 2013; 10(2): e1001387.
10. Hasnain S. E., O'Toole R. F., Grover S., Ehtesham N. Z. Whole genome sequencing: a new paradigm in the surveillance and control of human tuberculosis. *Tuberculosis.* 2015; 95(2): 91—4.
11. Operario D. J., Koepfel A. F., Turner S. D. et al. Prevalence and extent of heteroresistance by next generation sequencing of multidrug-resistant tuberculosis. *PLoS One.* 2017; 12(5): e0176522.
12. Takii T., Seki K., Wakabayashi Y. et al. Whole-genome sequencing-based epidemiological analysis of anti-tuberculosis drug resistance genes in Japan in 2007: Application of the Genome Research for Asian Tuberculosis (GReAT) databases. *Sci. Rep.* 2019; 9(12): 1—5.
13. Kwong J. C., McCalum N., Sintchenko V., Howden, B. P. Whole genome sequencing in clinical and public health microbiology. *Pathology.* 2015; 47(3): 199—210.
14. Lefterova M. I., Suarez C. J., Banaei N. et al. Next-generation sequencing for infectious disease diagnosis and

management: a report of the Association for Molecular Pathology. *J. Mol. Diagn.* 2015; 17(6): 623—34.

15. Mokrousov I., Chernyaeva E., Vyazovaya A. et al. Next-generation sequencing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22(6): 1127.

16. Слизень В. В., Суркова Л. К., Гуревич Г. Л. Распространенность эпидемического генотипа Beijing и его подтипа B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis* на территории Республики Беларусь. *Здравоохранение.* 2019; 9: 62—70. [Slizen V. V., Surkova L. K., Gurevich G. L. Prevalence of epidemic genotype *Mycobacterium tuberculosis* Beijing and its subtype B0/W148 in Belarus. *Healthcare.* 2019; 9: 62—70. (in Russian)]

17. Access to biosample SUB7003615. Режим доступа: <https://submit.ncbi.nlm.nih.gov/subs/biosample/SUB7003615/overview> (дата доступа: 10.08.2020).

18. Petkau A., Stuart-Edwards M., Stothard P., Van Domselaar G. Interactive microbial genome visualization with GView. *Bioinformatics.* 2010; 26: 3125—6.

19. Rodriguez-R L. M., Konstantinidis K. T. The enveomics collection: a toolbox for specialized analyses of microbial genomes and metagenomes. *Peer. J. Preprints.* 2016; 4: e1900v1.

20. Delta difference calculation. Режим доступа: <https://www.cmbi.uga.edu/software/delta-differences.htm> (дата доступа: 10.08.2020).

21. Codon usage calculator. Режим доступа: https://www.cmbi.uga.edu/software/codon_usage.html (дата доступа: 10.08.2020).

22. Mutation analysis. Режим доступа: <http://darlinglab.org/mauve/mauve.html> (дата доступа: 10.08.2020).

23. Frazer K. A., Pachter L., Poliakov A. et al. VISTA: computational tools for comparative genomics. *Nucleic Acids Res.* 2004; 1(32): W273—9.

24. Dubchak I., Poliakov A., Kislyuk A., Brudno M. Multiple whole-genome alignments without a reference organism. *Genome Res.* 2009; 19(4): 682—9.

25. Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M. The UGENE team. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. *Bioinformatics.* 2012; 28: 1166—7.

26. Al.ix-Beguec C., Harmsen D., Weniger T. et al. Evaluation and user-strategy of MIRU-VNTRplus, a multifunctional database for online analysis of genotyping data and phylogenetic identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46(8): 2692—9.

27. MLST server. Режим доступа: <https://pubmlst.org/> (дата доступа: 10.08.2020).

28. Accession to genome CP049108.1. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/CP049108.1?report=genbank&to=4418311> (дата доступа: 10.08.2020).

29. Niemann S., Diel R., Khechinashvili G. et al. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage favors the spread of multidrug-resistant tuberculosis in the Republic of Georgia. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48 (10): 3544—50.

30. Rivera-Ordaz A., Gonzaga-Bernachi J., Serafin-Lypez J. et al. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype induces differential cytokine production by peripheral blood mononuclear cells of healthy BCG vaccinated individuals. *Immunol. Invest.* 2012; 41(2): 144—56.

31. Glynn J. R., Whiteley J., Bifani P. J. et al. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review. *Emerg. Infect. Dis.* 2002; 8(8): 843.

32. DNA folding software. Режим доступа: <http://unafold.ma.albany.edu> (дата доступа: 10.08.2020).

33. Sreevatsan S., Pan X. I., Stockbauer K. E. et al. Restricted structural gene polymorphism in the *Mycobacterium tuberculosis* complex indicates evolutionarily

recent global dissemination. *Proceed. Natl. Acad. Sci.* 1997; 94(18): 9869—74.

34. CRyPTIC Consortium and the 100,000 Genomes Project. Prediction of susceptibility to first-line tuberculosis drugs by DNA sequencing. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379(15): 1403—15.

35. Iketteng T., Lessells R., Dlamini M. T. et al. *Mycobacterium tuberculosis* next-generation whole genome sequencing: opportunities and challenges. *Tuberc. Res. Treat.* 2018; 15(3): 128—30.

36. Gillespie S. H. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: clinical and molecular perspective. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46(2): 267—74.

37. Gegia M., Winters N., Benedetti A. et al. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2017; 17(2): 223—34.

38. Mitchison D., Davies G. The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future [State of the art]. *Intl. J. Tubercul. Lung Dis.* 2012; 16(6): 724—32.

39. Whitfield M. G., Soeters H. M., Warren R. M. et al. A global perspective on pyrazinamide resistance: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10(7): e0133869.

40. Avalos E., Catanzaro D., Catanzaro A. et al. Frequency and geographic distribution of gyrA and gyrB mutations associated with fluoroquinolone resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates: a systematic review. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0120470.

41. Georghiou S. B., Magana M., Garfein R. S. et al. Evaluation of genetic mutations associated with *Mycobacterium tuberculosis* resistance to amikacin, kanamycin and capreomycin: a systematic review. *PLoS One.* 2012; 7(3): e33275.

42. Gardy J. L., Johnston J. C., Sui S. J. H. et al. Whole-genome sequencing and social-network analysis of a tuberculosis outbreak. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(8): 730—9.

43. Kato-Maeda M., Ho C., Passarelli B. et al. Use of whole genome sequencing to determine the microevolution of *Mycobacterium tuberculosis* during an outbreak. *PLoS One.* 2013; 8(3): e58235.

44. Meehan C. J., Moris P., Kohl T. A. et al. The relationship between transmission time and clustering methods in *Mycobacterium tuberculosis* epidemiology. *EBioMedicine.* 2018; 37: 410—16.

45. Walker T. M., Ip C. L., Harrell R. H. et al. Whole-genome sequencing to delineate *Mycobacterium tuberculosis* outbreaks: a retrospective observational study. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13(2): 137—46.

46. Fau W. T., Ip C. L. C., Harrell R. H. et al. Whole-genome sequencing to delineate *Mycobacterium tuberculosis* outbreaks: a retrospective observational study. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13 (2): 137—46.

47. Guerra-Assuncao J. A., Crampin A. C., Houben R. M. G. J. et al. Large-scale whole genome sequencing of *M. tuberculosis* provides insights into transmission in a high prevalence area. *Elife.* 2015; 4: e05166.

48. Zetola N. M., Shin S. S., Tumedji K. A. et al. Mixed *Mycobacterium tuberculosis* complex infections and false-negative results for rifampin resistance by GeneXpert MTB/RIF are associated with poor clinical outcomes. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52(7): 2422—9.

49. Warren R. M., Victor T. C., Streicher E. M. et al. Patients with active tuberculosis often have different strains in the same sputum specimen. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169(5): 610—14.

Поступила 13.08.2020.

Принята к печати 17.08.2020.

ОБНОВЛЯЕМ ДОМАШНЮЮ АПТЕЧКУ: ПУЛЬСОКСИМЕТР — ПРИБОР ДЛЯ КОНТРОЛЯ КИСЛОРОДА В КРОВИ

Кому нужен этот прибор и как его правильно выбрать

Слово «сатурация», означающее уровень насыщения крови кислородом, многие впервые услышали, когда столкнулись с коронавирусом. Еще одним открытием стал пульсоксиметр — специальный прибор для измерения сатурации.

Еще в XIX в. ученые заметили, что поток красного света, проходя через кисть руки, слабеет при наложении жгута, и начали изучать данное явление. В итоге врачи получили в свое распоряжение прибор для измерения кислорода в крови. Сегодня он выглядит очень компактно и выдает результат в течение нескольких секунд — достаточно положить палец в специальное отверстие, где находится датчик, чтобы пульсоксиметр определил процент насыщения гемоглобина кислородом.

Из-за распространения коронавирусной инфекции COVID-19 прибор стал невероятно популярным, люди начали покупать простые в использовании пульсоксиметры наравне с термометрами и тонометрами.

Пульмонолог **Сергей Метельский** помог разобраться, кому действительно нужен пульсоксиметр дома, каким именно приборам стоит отдавать предпочтение и как часто пользоваться.

— Пульсоксиметр нужен в первую очередь людям, имеющим хронические заболевания легких, — говорит Сергей Михайлович. — При таких патологиях риск кислородного голодания и дыхательной недостаточности очень высок, поэтому стоит постоянно отслеживать насыщенность крови кислородом, чтобы не пропустить признаки негативных изменений и вовремя обратиться к врачу.

— Почему во время распространения COVID-19 пульсоксиметры стали такими востребованными?

— Вирус поражает дыхательные пути и лишает альвеолы возможности поставлять кислород в кровь. Измеряя уровень насыщения крови кислородом, можно определить, насколько ситуация опасна для организма, какие меры следует предпринять.

Пациентам, которые находятся дома с легкой формой коронавирусной инфекции, важно как можно раньше выявить возможные осложнения, прогрессирование заболевания. В этом им поможет пульсоксиметр. Тем, кто контактировал с больными COVID-19, кто перенес пневмонию и острые респираторные заболевания, также важно контролировать состояние организма, чтобы вовремя обратиться за медицинской помощью и предотвратить осложнения.

— Для людей, перенесших инфаркт или живущих с диагнозом «сердечная недостаточность», этот прибор тоже актуален?

— При таких заболеваниях пульсоксиметрия не основной метод диагностики, но показатель уровня кислорода в крови важен для оценки состояния пациента. Кроме того, эта методика в чем-то даже может опережать субъективные ощущения. Кто-то может чувствовать одышку при нормальной сатурации, а у кого-то, наоборот, при отсутствии жалоб уровень кислорода в крови будет снижен.

— Какой уровень сатурации считается нормальным?

— Нормой считается сатурация выше 95%. Хотя для людей старше 70 лет допустимо значение 94%. Все эти цифры достаточно условны, они должны быть применены к каждому конкретному случаю. К тому же в любой методике измерения возможны погрешности. Поэтому важно, чтобы прибор был качественный, стандартизованный. Производителей много, но не все соблюдают методики стандартизации.



А. П. РУБАН

ТАКТИКА ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Освещаются вопросы иммунизации детей с аллергическими заболеваниями. Обобщен опыт как отечественных, так и зарубежных авторов, представленный в виде нормативных документов и авторитетных изданий, регламентирующих проведение вакцинации у особых групп пациентов. Обозначены противопоказания и меры предосторожности к вакцинации. Подробно разобраны подходы к вакцинации детей с различными вариантами аллергопатологии (бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, поллинозом, аллергическим ринитом, пищевой аллергией, хронической крапивницей, острыми аллергическими реакциями), сопутствующими состояниями, а также при проведении различных видов терапии аллергических заболеваний. Обоснована необходимость разработки отечественных протоколов диагностики лекарственной гиперчувствительности к вакцинам и техники иммунизации лиц с повышенной гиперчувствительностью к иммунобиологическим лекарственным средствам.

Ключевые слова: дети, аллергические заболевания, иммунизация, вакцинация, вакцина, противопоказания к вакцинации, анафилаксия.

The article covers issues of immunization of allergic children. The experience of both domestic and foreign authors presented in the form of normative documents and authoritative publications regulating vaccination in special groups of patients is summarized. Contraindications and precautions for vaccination are indicated. Approaches to vaccination of children with various variants of allergopathology (bronchial asthma, atopic dermatitis, pollinosis, allergic rhinitis, food allergy, chronic urticaria, acute allergic reactions), concomitant conditions, and during various types of therapy for allergic diseases are examined in detail. The necessity of developing domestic protocols for diagnosing drug hypersensitivity to vaccines and immunization techniques for people with increased hypersensitivity to immunobiological drugs is justified.

Key words: children, allergic diseases, immunization, vaccination, vaccine, contraindications to vaccination, anaphylaxis.

HEALTHCARE. 2020; 11: 36—43.**IMMUNIZATION TACTICS FOR CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES****A. P. Ruban**

Рост числа аллергических заболеваний во всем мире обуславливает потребность в разработке принципов иммунизации лиц с данной патологией. Условием для выбора правильной тактики вакцинации этой категории пациентов является достаточный личный опыт врача как в лечении различных нозологических форм аллергопатологии, так и в умении ориентироваться в особенностях иммунизации при различных формах и тяжести течения аллергических заболеваний. Отсутствие такого опыта приводит к увеличению числа необоснованных отводов от вакцинации по медицинским показаниям детям, имеющим хронические аллергические заболевания или эпизоды острых аллергических реакций (ОАР) в анамнезе [1, 2]. В итоге возрастает вероятность манифестации вакциноуправляемых инфекций со всем спектром их осложнений с риском, намного превышающим таковой при развитии неблагоприятных поствакцинальных

состояний. Так, грипп, коклюш, туберкулез у пациентов с бронхиальной астмой (БА) протекают гораздо тяжелее, при этом увеличивается опасность летального исхода. Более того, в связи с повышенной вероятностью развития осложнений ветряной оспы и пневмококковой инфекции у детей с аллергопатологией обоснованы рекомендации по дополнительной вакцинации против этих инфекций [3]. Еще одним негативным явлением может быть обострение аллергической патологии на фоне тех инфекций, к которым пациент не был иммунизирован. Известно, что грипп, корь, коклюш выступают триггерами обострений БА, атопического дерматита, аллергического ринита [2—4]. Доказано, что вакцинация детей не только не повышает шанс развития или обострения многих хронических аллергических заболеваний, но и способствует предотвращению их манифестации или прогрессирования [5].

Следует помнить, что любой пациент вне зависимости от аллергологического статуса имеет риск развития поствакцинальной анафилаксии с вероятностью 1—2 : 1 000 000 введенных доз [6]. Поэтому для обеспечения безопасности иммунизации необходимо соблюдение следующих требований.

Перед проведением профилактической прививки врач должен разъяснить необходимость вакцинации, обозначить противопоказания, а также информировать пациента (родителей или опекунов) о закономерностях и особенностях течения поствакцинального периода, о возможных побочных проявлениях после иммунизации и мерах оказания доврачебной помощи [2, 7]. Иммунизация должна проводиться только в учреждениях с наличием лицензии на данный вид деятельности в специально оборудованном кабинете со всеми условиями для оказания неотложной помощи в случае развития острой аллергической реакции [7—9]. Вакцинацию должен осуществлять специалист, способный распознать и контролировать анафилаксию [3, 4]. С этой целью после введения иммунобиологического лекарственного средства (ИЛС) пациенту необходимо находиться под наблюдением медицинского персонала в течение как минимум 30 мин [2, 7, 9]. Иммунизацию рационально проводить в утренние часы и в начале недели, что позволяет обеспечить адекватное наблюдение за пациентом [1]. При развитии ОАР на вакцину неотложная помощь пациенту должна быть оказана незамедлительно, надлежащим образом, в соответствии с действующими протоколами [10, 11].

К общим мерам обеспечения безопасности иммунизации относится индивидуальный подход к каждому пациенту в виде адекватной оценки клинического статуса, анамнеза и при необходимости проведения аллергологического тестирования. Так, обязательным является сбор подробного аллергологического анамнеза на предмет наличия анафилаксии и других ОАР [7, 8]. Учитываются реакции как на ранее введенные дозы вакцин, так и на компоненты вакцин (белок куриного яйца, аминокликозиды, желатин, пекарские дрожжи и др.), в том числе манифестировавших при любом другом способе применения (употреблении актуальных компонент в пищу, введении терапевтических доз противомикробных препаратов с целью ан-

тибактериальной терапии и т. д.). При наличии таких сведений тактика ведения пациентов, согласно самому новому профильному нормативному документу на постсоветском пространстве «Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации», утвержденному в Российской Федерации в 2019 г. (далее — Методические рекомендации РФ (2019)) [8], и в условиях переработки отечественного нормативного документа [7] заключается в замене вакцины на другую, не содержащую причинно-значимого аллергена, а прививка проводится с предварительным введением преднизолона из расчета 1 мг/кг веса за 30 мин до вакцинации. Применительно к ситуации с наличием реакции на яичный белок возможно использование вакцин, созданных на основе методов культивирования клеток млекопитающих, насекомых, растений, а также вирусомальных вакцин.

В то же время в трудах зарубежных авторов и в международных согласительных документах обозначен более узкий спектр абсолютных противопоказаний при проявлении гиперчувствительности на компоненты вакцин — речь идет только о наличии в анамнезе анафилаксии [3, 4, 12, 13], другие же ОАР (ангионевротический отек, генерализованная крапивница и т. д.) не являются препятствием к назначению вакцин с данным компонентом. Более того, не исключается возможность иммунизации пациентов с поствакцинальной анафилаксией в анамнезе при условии проведения предварительной процедуры десенсибилизации (индукции лекарственной толерантности при наличии гиперчувствительности к ИЛС) [3] или с применением различных схем дробной иммунизации. В зависимости от результатов предварительного кожного тестирования применяются техники разделенной/градуированной дозы или дифференцированной/повышающейся дозы [12]. При этом оговаривается необходимость соблюдения таких превентивных мер, как введение вакцины в стационарных условиях с обязательной постановкой внутривенного катетера (в условиях возможного проведения реанимационных мероприятий) и пролонгированием медицинского наблюдения за пациентами в течение 60 мин [1, 3, 12—15]. Пациентам с сопутствующей БА необходимо воздержаться от физической

нагрузки в течение 24 ч. Вместе с тем нужно отметить, что в настоящий момент в Беларуси нет утвержденных протоколов десенсибилизации и дробной иммунизации.

По вопросу тактики вакцинации пациентов с наличием аллергических заболеваний есть определенные расхождения в рекомендациях отечественных школ и зарубежных руководств. В Международных согласительных документах нет указания на выделение детей с аллергопатологией в категорию пациентов, требующих особых подходов к иммунизации — ее проводят по общим принципам. Оговаривается лишь потребность в выходе из острой фазы аллергического заболевания, то есть регламентируется возможность иммунизации в периоде неполной ремиссии (без назначения противорецидивной терапии и премедикации глюкокортикостероидами (ГКС) как превентивных мер) и обсуждается блок вопросов по вакцинации пациентов с риском развития анафилаксии. Следует помнить, что реально увеличивает шанс манифестации анафилаксии только наличие предшествующего ее эпизода на введенную ранее дозу вакцины или вакцину, содержащую виновный компонент-аллерген [6].

Согласно же рекомендациям отечественных нормативных документов [7, 8], при наличии аллергической патологии основные принципы вакцинации сводятся к следующему.

Плановая вакцинация пациентов с аллергическими заболеваниями (хроническими или эпизодами острых состояний) проводится против всех инфекций, обозначенных в национальном календаре профилактических прививок, то есть наличие аллергической патологии не является абсолютным противопоказанием к иммунизации. Иммунизация проводится в период спонтанной или медикаментозно-индуцированной ремиссии аллергического заболевания. Экстренная вакцинация (по эпидемическим показаниям) возможна вне ремиссии. При обострении аллергического заболевания в поствакцинальный период требуется терапия по общепринятым стандартам [16].

По вопросу медикаментозной терапии, согласно Методическим рекомендациям РФ (2019) [8], при легких формах заболевания таковая не назначается. В случае наличия среднетяжелых и тяжелых форм аллергопатологии, если ребен-

нок получает плановую (базисную) медикаментозную терапию, то она сохраняется без изменения доз и схем введения препаратов; если плановая терапия не проводится, назначают противорецидивный курс противоаллергических лекарственных средств (ЛС), в первую очередь блокаторов H_1 -рецепторов гистамина II поколения.

Частные подходы к иммунизации детей с тем или иным аллергическим заболеванием зависят от его нозологической формы, тяжести течения, объема базисной терапии, длительности ремиссии, сезонности и т. д. Пунктуальность сбора анамнеза и правильность интерпретации полученных данных лежат в основе выбора тактики иммунизации. Следует помнить, что применение любых форм топических ГКС, таких как ингаляционные, интраназальные, внутрисуставные, наружная терапия кожи или слизистых гелями, эмульсиями или мазями, а также глазных капель, противопоказанием к вакцинации не является.

При наличии пищевой аллергии в период вакцинации пациенту необходимо строго соблюдать индивидуальную гипоаллергенную диету (оптимально за 1 нед до введения ИЛС и 2 нед после него) и исключить употребление облигатных аллергенов. В течение 2—3 дней до и после вакцинации не следует вводить в рацион питания новые продукты во избежание развития реакции на них [1, 2, 8]. При наличии клинических проявлений пищевой аллергии показаны блокаторы H_1 -рецепторов гистамина (предпочтительно II поколения) в день вакцинации и на период разгара вакцинального процесса (3 дня после введения неживых вакцин, по 14-й день при введении живых вакцин) [8].

При атопическом дерматите иммунизацию проводят в полном объеме в период стихания процесса. Наличие сухости кожи или остаточной лихенизации не должно быть расценено как противопоказание для иммунизации. Дети должны продолжать получать лечение топическими противовоспалительными средствами в прежнем объеме, также возможна эскалация данного вида терапии [8]. Пациентам с атопическим дерматитом показано проведение дополнительной вакцинации против ветряной оспы в связи риском тяжелого течения этого заболевания у данной категории лиц [5].

Вакцинация пациентов с поллинозом и другими аллергическими заболеваниями, ассоциированными с пыльцевыми аллергенами, проводится вне сезона цветения причинно-значимых растений. При наличии круглогодичного аллергического ринита иммунизация проводится в любое время года в период ремиссии, в том числе на фоне базисной терапии топическими назальными ГКС.

Детей с острыми аллергическими заболеваниями и реакциями (крапивница, отек Квинке, шок и др.) в анамнезе, не связанными с вакцинацией, прививают с применением противоаллергических препаратов (антигистаминных средств II поколения) со дня прививки и по 3-й или 14-й день после нее (в зависимости от вакцины — соответственно инактивированной или живой). Дополнительно за 30 мин до вакцинации можно ввести парентерально (особенно у пациентов с анафилаксией в анамнезе) преднизолон 1 мг/кг веса [8].

Тактика вакцинации пациентов с крапивницей мало освещена в литературе. Очевидным является общий подход: при острой крапивнице иммунизация возможна после ее разрешения, в том числе на фоне противорецидивного курса антигистаминных ЛС. При хронической идиопатической крапивнице (при исключении ее аутоиммунного генеза) введение ИЛС возможно в период относительного улучшения через 7—10 дней после последнего эпизода высыпаний, в том числе на фоне продолжения приема блокаторов H_1 -рецепторов гистамина в возрастной дозировке.

У пациентов с БА профилактические прививки также проводят в периоде спонтанной или медикаментозной ремиссии процесса. Дети продолжают получать базисную терапию в соответствии с протоколом лечения БА (ингаляционные ГКС, комбинация их с пролонгированными β_2 -агонистами, антилейкотриеновые препараты и др.). В случае тяжелого течения заболевания для достижения контроля над астмой (индукции медикаментозной ремиссии) некоторые авторы рекомендуют увеличить дозу ИКС на 30—50% с синхронным усилением спазмолитической терапии [1]. Оптимально, если контроль астмы достигнут, критерием чего является отсутствие потребности в эскалации базисной терапии на протяжении 2 мес [8].

Вакцинацию детей с БА или другой аллергопатологией, требующей назначения систем-

ных стероидов, проводят по тем же правилам, что и у лиц, находящихся на иммуносупрессивной терапии. Если пациент получает системные стероиды в дозе более 20 мг/сут (или 2 мг/кг/сут при весе менее 10 кг) по преднизолону или эквивалентную дозу другим стероидом длительностью более 2 нед, то убитые вакцины можно вводить сразу после завершения курса терапии, а живые вакцины лишь через 1 мес после отмены терапии. Если системные стероиды принимаются в этой же дозе менее 14 дней или в меньшей дозе в течение более длительного срока, то живые вакцины можно вводить сразу после прекращения приема ГКС [8].

Некоторые нозологические формы аллергических заболеваний требуют назначения цитостатических препаратов. Применение цитостатиков в следующих дозах позволяет относить пациентов к группе с низким уровнем иммуносупрессии: метотрексат менее 0,4 мг/кг/нед (15 мг/м²/нед); азатиоприн менее 3 мг/кг/сут; 6-меркаптопурин менее 1,5 мг/кг/сут; циклофосфамид менее 0,5 мг/кг/сут; лефлунамид менее 0,25 мг/кг/сут [8, 17]. Низкий уровень иммуносупрессии подразумевает возможное проведение иммунизации, однако потребность в этих препаратах означает наличие тяжелого неконтролируемого течения аллергического заболевания, что является временным противопоказанием к введению вакцин.

На фоне терапии БА генно-инженерными биологическими препаратами (в Республике Беларусь из этой группы в настоящий период регламентировано назначение только анти-IgE-антител, омализумаба) следует избегать первичного введения живых вакцин. Полисахаридные вакцины в такой клинической ситуации обладают низкой иммуногенностью, то есть пациенты вряд ли будут реагировать на инактивированные вакцины в течение 6 мес [3, 17, 18]. Поэтому временной интервал между прекращением терапии биологическими агентами и вакцинацией с возможностью получить эффект от инактивированных вакцин или уверенностью в безопасности и эффективности живой вирусной вакцины продлевается до полугода.

У пациентов с БА доказан положительный эффект вакцинации против гриппа, а также против пневмо-, ХИБ- и РС-инфекции в виде снижения количества, тяжести, длительности

обострений и потребности в базисной и бронхолитической терапии [1]. Профилактика ХИБ-инфекции, в соответствии с национальным календарем профилактических прививок, осуществляется детям в рамках серии первичной иммунизации на 1-м году жизни или ранее не привитым — до 5-летнего возраста и реализуется с помощью введения моно-(АКТ-ХИБ, Хиберикс) или комбинированных вакцин («Гексаксим», «Инфанрикс-Гекса», «Эупента»). В Республике Беларусь вакцинация против гриппа и пневмококка является обязательной для пациентов с БА как относящихся к группе риска. С этой целью ежегодно применяются инактивированные гриппозные вакцины, предпочтительно расщепленные («Ваксигрип», «Флюарикс», «Флюваксин», «Ультрикс») или субъединичные («Гриппол плюс», «Инфлювак», «Агриппал»). Особое внимание в настоящий период уделяется 4-валентным вакцинам как наиболее действенным для охвата большего числа антигенных штаммов вирусов («Ваксигрип Тетра», «Ультрикс Квадри», «Гриппол Квадривалент»). Вакцинация детей против пневмококковой инфекции, благодаря сокращению передачи инфекции, приводит к значительному снижению заболеваемости не только среди иммунизированных детей, но и среди неиммунизированного населения. Еще одним положительным эффектом является снижение потребности в антибактериальной терапии в популяции. Для этих целей могут применяться вакцины «Превенар 13» (с 6 нед жизни и до пожилого возраста), «Синфлорикс» (с 6 нед жизни до 5-летнего возраста) и «Пневмовакс 23» (у лиц старше 2 лет). Профилактика РС-инфекции особенно актуальна у детей с бронхолегочной дисплазией, перенесших оперативные вмешательства по поводу врожденных пороков сердца, и осуществляется паливизумабом. Введение дополнительных ИЛС можно сочетать с введением вакцин основного календаря прививок [9].

У детей раннего возраста диагноз «повторные респираторные инфекции» с явлениями обструкции часто предшествует постановке диагноза БА. Общеизвестно, что острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются значимыми триггерами БА, приводя к отсрочке иммунизации. Методические реко-

мендации РФ (2019) [8] регламентируют проведение плановой иммунизации лицам, перенесшим любые острые заболевания, через 2—4 нед после выздоровления, при этом оговаривается возможность в случае эпидемиологической необходимости после нетяжелых ОРВИ и острых кишечных инфекций вводить вакцину сразу после нормализации температуры. Международные согласительные документы оговаривают возможность введения вакцины сразу после выхода из острой фазы заболевания, при нивелировании лихорадки [3, 4]. При сохранении обструкции в период реконвалесценции ОРВИ вакцинация возможна на фоне применения бронхолитической и/или противовоспалительной терапии [19]. При наличии 2 эпизодов обструкции в течение года детей вакцинируют как пациентов с легким течением БА [1, 19]. Безусловно, иммунизация против гриппа, пневмококка, ХИБ- и РС-инфекции способствует снижению частоты и тяжести повторных респираторных инфекций.

После постановки кожных проб с инфекционными и неинфекционными аллергенами введение ИЛС проводится через 1—1,5 нед. Как правило, после постановки туберкулиновой пробы у большинства детей с аллергопатологией отмечается положительная реакция на туберкулин как проявление повышенной реактивности. Кожные пробы можно ставить через 1,5 мес после вакцинации [6—8]. Тем не менее по эпидемическим показаниям иммунизацию можно начать через 3—4 дня после постановки туберкулиновой пробы [7].

В случае проведения пациенту с аллергической патологией неспецифической иммунотерапии (введение гистаглобулина, аллергоглобулина, внутривенных иммуноглобулинов) профилактические прививки можно начинать через 1,5—2 мес после завершения курса терапии [7]. Гистаглобулин и аллергоглобулин в настоящее время в педиатрии применяются редко, а иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения входит в схему лечения резистентной часто рецидивирующей крапивницы [16]. Суть вопроса в том, что для выработки адекватного иммунного ответа вирус живой вакцины должен реплицироваться в организме, а ранее приобретенные антитела нарушают ход развития

иммунной реакции. Возможный механизм, посредством которого пассивно приобретенные антитела замедляют иммунный ответ, связан с нейтрализацией вируса вакцины в результате ингибирования его репликации и последующим недостаточным приростом антигенной массы [4]. Сроки отсрочки вакцинации после введения других препаратов крови варьируют в различных руководствах и могут достигать 11 мес [3].

Рекомендации по вакцинации в период проведения терапии средствами специфической десенсибилизации разнятся. Так, согласно действующим в настоящий момент Федеральным клиническим рекомендациям [20], аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ) желательно начинать не ранее, чем через 1 мес после вакцинации, а пациенты, уже проходящие АСИТ, при необходимости могут быть вакцинированы. При этом иммунизацию не проводят на 1-м этапе (наращивания дозы). На 2-м этапе (поддерживающей терапии) вакцинация возможна при выполнении определенных условий: проводить АСИТ и иммунизацию в разные дни; после инъекции аллергена вводить вакцину можно не ранее, чем через 7—10 дней; следующая инъекция аллергена возможна не ранее, чем через 3 нед после вакцинации. Тактика вакцинации при сублингвальной АСИТ на этапе поддерживающей терапии заключается во временном прерывании приема аллергена: за 3 дня до предполагаемой вакцинации, в день вакцинации и в течение 10—14 дней после вакцинации. По эпидемическим показаниям на фоне специфической гипосенсибилизирующей терапии вакцинацию можно проводить всеми ИЛС, за исключением живых вирусных вакцин. Вместе с тем, в Методических рекомендациях РФ (2019) [8] по вопросу АСИТ и вакцинации определен интервал в 2 нед между любой последовательностью этих манипуляций. В то же время результаты некоторых работ [21] показывают отсутствие негативного взаимовлияния АСИТ и иммунизации, что демонстрирует возможность сократить или вовсе отменить этот интервал без увеличения риска возникновения неблагоприятных реакций. Безусловно, требуются дополнительные исследования в этом вопросе для окончательного принятия решения по тактике иммунизации при АСИТ.

Сводная информация об особенностях вакцинации пациентов с различными вариантами аллергической патологии и другими сопутствующими состояниями представлена в таблице.

Таким образом, наличие у ребенка аллергического заболевания следует трактовать, скорее, как показание к вакцинации, чем противопоказание. При иммунизации детей с аллергическими заболеваниями применяется тот же спектр ИЛС и учитываются те же противопоказания, что и у здоровых детей. Дополнительно в процессе вакцинации оценивается тяжесть течения основного заболевания, сезонность аллергической патологии. При необходимости назначается, продолжается или усиливается базисная терапия, обосновывается противорецидивная терапия. К пациентам с БА применяются превентивные мероприятия по профилактике ОРВИ. Такой комплексный подход способствует уменьшению риска возникновения нежелательных реакций в поствакцинальном периоде, при этом не нарушается ход иммунологического ответа в виде адекватной наработки должного уровня специфических антител к вакцинным штаммам. В случае возникновения ОАР требуется незамедлительное оказание неотложной помощи в соответствии с действующими клиническими протоколами. Следовательно, при наличии опыта, внимания и желания педиатра практически все дети с аллергическими заболеваниями могут быть защищены от вакциноуправляемых инфекций.

Вместе с тем актуальным является ориентирование на позиции Международных согласительных документов, регламентирующих вакцинацию пациентов с неанафилактическими типами ОАР на вакцины или компоненты вакцин. Можно предположить, что разработка отечественных протоколов аллерготестирования (проведения кожных тестов непосредственно с вакциной и ее компонентами), десенсибилизации к вакцинам, а также дробной иммунизации позволит расширить контингент пациентов, подлежащих иммунизации.

Контактная информация:

Рубан Анна Петровна — к. м. н., доцент кафедры поликлинической педиатрии. Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 265-59-69.

Конфликт интересов отсутствует.

Особенности иммунизации пациентов с различными вариантами аллергической патологии и сопутствующими состояниями

Нозологическая форма/сопутствующее состояние	Особенности вакцинации
Наличие в анамнезе анафилаксии/ОАР на вакцину/компоненты вакцин (отечественные рекомендации)	Проводится замена вакцины на другую, без содержания причинно-значимого аллергена [7,8]; предварительно вводится преднизолон из расчета 1 мг/кг веса за 30 мин до вакцинации [8]
Наличие в анамнезе анафилаксии/ОАР на вакцину/компоненты вакцин (международные руководства)	Вакцинация противопоказана, однако возможна при соблюдении следующих условий: предварительно проводятся аллерготестирование с вакциной и /или ее компонентами [12, 13], десенсибилизация [3] или применяется техника дробной иммунизации [12]; в стационарных условиях обязательна постановка внутривенного катетера (в условиях возможного проведения реанимационных мероприятий); длительность медицинского наблюдения — до 60 мин [12, 14]; пациентам с сопутствующей БА необходимо воздержаться от интенсивной физической нагрузки в течение 24 ч после иммунизации [14]
Пищевая аллергия	Назначается индивидуальная гипоаллергенная диета (оптимально 1 нед до и 2 нед после вакцинации); не вводятся в рацион новые продукты за 2—3 дня до и после иммунизации; при наличии клинических проявлений: блокаторы H1-рецепторов гистамина II поколения в возрастной дозировке в день вакцинации и на период разгара вакцинального процесса (3—14 дней)
Атопический дерматит	Проводится в период ремиссии при ликвидации острых высыпаний, мокнутия и вторичного инфицирования; при среднетяжелой и тяжелых формах назначается противорецидивный курс: блокаторы H1-рецепторов гистамина II поколения в возрастной дозировке в день вакцинации и в период разгара вакцинального процесса (3—14 дней) [8]; усиливается местная терапия (топическими ГКС); показана дополнительная вакцинация против ветряной оспы [5]
Поллиноз, аллергический ринит	Проводится вне сезона цветения причинно-значимых аллергенов; на фоне базисной терапии
ОАР в анамнезе, не связанные вакцинацией	Назначаются блокаторы H1-рецепторов гистамина II поколения в возрастной дозировке в день вакцинации и на период разгара вакцинального процесса (3—14 дней); ГКС (парентерально однократно в дозе по преднизолону 1 мг/кг за 30 мин до вакцинации)
Крапивница	При острой форме проводится через 7—10 дней после купирования высыпаний, в том числе на фоне противорецидивного курса блокаторов H1-рецепторов гистамина II поколения; при хронической идиопатической (при исключении аутоиммунного генеза) — через 7—10 дней после купирования высыпаний, в том числе на фоне продолжения приема блокаторов H1-рецепторов гистамина
Бронхиальная астма	Проводится в период ремиссии (спонтанной или медикаментозной); на фоне базисной терапии; необходимо воздержаться от интенсивной физической нагрузки в течение 24 ч; при приеме системных стероидов >2 мг/кг/сут>2 нед: убитые вакцины — сразу после завершения курса; живые вакцины — через 1 мес после отмены терапии; при терапии биологическими агентами — через 6 мес; показана вакцинация против гриппа, пневмококка, ХИБ-инфекции, РС-инфекции
Повторные респираторные инфекции	Проводится предпочтительно в период полного здоровья, в летний период; предварительно дети должны быть обследованы и оздоровлены согласно индивидуальному плану; превентивное применение бактериальных лизатов; в поствакцинальном периоде — профилактика интеркуррентных заболеваний; вакцинацию начинать за 1 мес до поступления или через 1 мес после поступления в ДДУ; показана иммунизация против гриппа, ХИБ-инфекции, пневмококка, РС-инфекции
Повторные респираторные инфекции с явлениями обструкции	Проводится после выздоровления; при сохранении обструкции — на фоне бронхолитической и/или противовоспалительной терапии [19]; при наличии 2 эпизодов обструкции в течение 1 года вакцинируют как пациентов с легким течением БА
Терапия средствами неспецифической десенсибилизации	Проводится через 1,5—2 мес после завершения курса терапии
Получение препаратов крови	Переносятся сроки проведения до 11 мес в зависимости от вида препарата крови и вакцины [3]
Терапия средствами специфической десенсибилизации	Интервал между вакцинацией и АСИТ — 2 нед [8]; по эпидемическим показаниям вакцинация возможна всеми ИПС, кроме живых (корь, паротит, краснуха, ветряная оспа)
Проведение кожных проб с инфекционными и неинфекционными аллергенами	Проводится за 1,5 мес или через 1—1,5 нед после постановки кожных проб; по эпидемическим показаниям возможна через 3—4 дня после туберкулиновой пробы

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 656 с. [Allergology and Immunology: National guideline. Pod red. R. M. Khaitova, N. I. Iliinoy. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 656 s. (in Russian)]
2. Таточенко В. К., Озерецковский Н. А. Иммунопрофилактика-2018: справочник. Москва: Боргес; 2018. 272 с. [Tatochenko V. K., Ozeretskovsky N. A. Immunoprophylaxis-2018: reference book. Moscow: Borges; 2018. 272 s. (in Russian)]
3. Red Book 2018 [Электронный ресурс]: Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Available at: <https://redbook.solutions.aap.org/book.aspx?bookid=2205> (Accessed 14 May 2020).
4. Plotkin S. A. Vaccines. Elsevier Science. W. B. Saunders Company; 2012. 1576 p.
5. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. В. В. Зверева, Р. М. Хаитова. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 640 с. [Vaccines and Vaccinations. National guidelines. Brief Edition. Pod red. V. V. Zvereva, R. M. Khaitova. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 640 s. (in Russian)]
6. McNeil M. M., Weintraub E. S., Duffy J. et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137(3): 868—78.
7. Об утверждении инструкции по тактике проведения профилактических прививок среди населения в Республике Беларусь [Электронный ресурс]: приказ Мин. здрав. Республики Беларусь от 27.02.2014 № 191. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php/?ELEMENT_ID=7783. Дата доступа: 14.05.2020. [On the approval of instructions on the tactics of carrying out preventive vaccinations among the population in the Republic of Belarus. Order of Ministry of Health of the Republic of Belarus № 191 of February 27, 2014. Available at: http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php/?ELEMENT_ID=7783 (Accessed 14 May 2020). (in Russian)]
8. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации [Электронный ресурс]: утв. Министром здрав. Российской Федерации 12.04.2019. Режим доступа: <http://67.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/25b/25bdfddb953e80e06fd35364abac0836.pdf>. Дата доступа: 15.04.2020. [Guidelines for the identification, investigation and prevention of adverse events after immunization: approved by the Minister of Health of the Russian Federation of April 12, 2019 Available at: <http://67.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/25b/25bdfddb953e80e06fd35364abac0836.pdf>. (Accessed 14 May 2020). (in Russian)]
9. О профилактических прививках [Электронный ресурс]: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 17 мая 2018 г. № 42. Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/Нацкалендарь.pdf>. Дата доступа: 14.05.2020. [About preventive vaccinations: decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus №42 of May 17, 2018. Available at: <http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/Нацкалендарь.pdf> (Accessed 14 May 2020). (in Russian)]
10. Simons F. E., Arduzzo L. R., Bilo M. B. et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ. J.* 2014; 7(9): 1—19.
11. Об утверждении клинических протоколов «Экстренная медицинская помощь пациентам с анафилактией», «Диагностика и лечение системной токсичности при применении местных анестетиков» [Электронный ресурс]: постановление Мин. здрав. Республики Беларусь, 1 июня 2017 г. № 50. Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. Режим доступа: <http://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W21732111p>. Дата доступа: 14.05.2020. [On the approval of the clinical protocols “Emergency medical care for patients with anaphylaxis”, “Diagnosis and treatment of systemic toxicity with local anesthetics”: decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus №50 of June 01, 2017. Available at: <http://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W21732111p> (Accessed 14 May 2020). (in Russian)]
12. Nilsson L., Brockow K., Alm J. et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017. 28: 628—40.
13. Dreskin S. C., Halsey N. A., Kelso J. M. et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J.* 2016; 9(1): 32.
14. Erlewyn-Lajeunesse M., Brathwaite N., Lucas J. S. A. et al. Recommendations for the administration of influenza vaccine in children allergic to egg. *BMJ.* 2009; 339:
15. Demoly P., Adkinson N. F., Brockow K. et al. International Consensus (ICON) on drug allergy. *Allergy.* 2014. 69: 420—37.
16. Клинические протоколы диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей [Электронный ресурс]: приказ Мин. здрав. Республики Беларусь от 08.08.2014 № 829. Режим доступа: <http://http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/829.pdf>. Дата доступа: 14.05.2020. [Clinical protocols for diagnosis and treatment of allergic diseases in children: order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of August 08, 2014 № 829. Available at: <http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/829.pdf> (Accessed 14 May 2020). (in Russian)]
17. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis.* 2014; 58(3): 309—18.
18. Le Saux N. Biologic response modifiers to decrease inflammation: Focus on infection risks. *Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Paediatr. Child. Health.* 2012; 17(3): 147—54.
19. Геппе Н. А., Иванова Н. А., Камаев А. В. и др. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика. Москва: МедКом-Про; 2019. 78с. [Geppe N. A., Ivanova N. A., Kamaev A. V. i dr. Bronchial obstruction against the background of acute respiratory infection in preschool children: diagnosis, differential diagnosis, therapy and prevention. Moscow: MedKom-Pro; 2019. 78 s. (in Russian)]
20. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии [Электронный ресурс]: утв. Президиумом РААКИ 23.12.2013. Режим доступа: <http://nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/7.asit.pdf>. Дата доступа: 14.05.2020. [Federal clinical guidelines for allergen-specific immunotherapy. Federal clinical recommendations for allergen-specific immunotherapy: approved by the Presidium of RAAC of December 23, 2013. Available at: <http://nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/7.asit.pdf> (Accessed 14 May 2020). (in Russian)]
21. Ullrich D., Ullrich K., Mussler S. et al. Vaccination during concurrent subcutaneous immunotherapy: safety of simultaneous application. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 47(1):10—4.

Поступила 19.05.2020.

Принята к печати 09.06.2020.



В. Н. СОКОЛЬЧИК

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ВРАЧА И ПАЦИЕНТА: НА ПЕРЕКРЕСТКАХ ЭТИКИ И ПРАВ ЧЕЛОВЕКА

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Рассматривается проблема коммуникации врача и пациента в условиях современного здравоохранения. Автор акцентирует внимание на том, что основой взаимоотношений врача и пациента в современном обществе становится соблюдение этических принципов справедливости и автономии пациента, проявление уважения к человеку, его ценностям и правам, в том числе праву принятия решений относительно своего здоровья. Освещаются вопросы информированного согласия как значимого инструмента реализации принципа автономии пациента и защиты врача.

Ключевые слова: автономия личности, биоэтика, уважение, справедливость, золотое правило нравственности, коммуникативная компетентность, правовая культура, информированное согласие.

The article is devoted to the doctor-patient communication issues in the modern healthcare system. The author emphasizes that compliance with the patient's ethical principles of justice and autonomy, respect for his/her personality and values, rights including the right to make decisions regarding his/her health have become the basis of communication between the doctor and the patient in the modern society. The author also addresses the aspect of informed consent as a significant tool for implementing the principle of patient's autonomy and as well as for defending the doctor.

Key words: autonomy of personality, bioethics, respect, justice, golden rule of morality, communicative competence, legal culture, informed consent.

HEALTHCARE. 2020; 11: 44—49.

COMMUNICATION BETWEEN DOCTOR AND PATIENT: AT CROSSROADS OF ETHICS AND HUMAN RIGHTS

V. N. Sokolchik

Проблема взаимоотношений врача и пациента (его родственников/законных представителей) сегодня становится одной из самых дискутируемых в СМИ, обсуждаемой на медицинских конференциях и в медицинских коллективах. Большое количество жалоб пациентов, существенно осложняющих работу системы здравоохранения, также посвящено вопросам взаимоотношений, точнее, неудовлетворенности во взаимоотношениях.

Складывается впечатление, что вопросы этики и коммуникации, основанной на уважении друг к другу, соблюдении прав человека и элементарных психологических норм общения, становятся «камнем преткновения» во взаимопонимании и взаимоотношениях врача и пациента.

Проблемы коммуникации актуальны для современного общества в целом, результатом чего становится востребованность разного уровня и качества лекций, тренингов, мастер-классов по вопросам общения, умения выстраивать коммуникативный процесс и т.д. Увлекаясь техниками коммуникации, в частности в контексте профессионального общения, часто забывают об этических нормах, на которых, как на фундаменте, выстраивается процесс коммуникации, а также не всегда учитывают специфику аудитории, личности, с которой общаются, ее ценности и решения.

Профессия врача предполагает, что коммуницировать предстоит с совершенно разными людьми, представителями различных социальных слоев, разного уровня воспитания и грамотности. Каждый медицинский работник должен помнить, во-первых, об общих этических принципах взаимоотношений с пациентом, во-вторых, о базовых алгоритмах успешной коммуникации, в-третьих, о специфике оппонента, не преувеличивая и в то же время не преуменьшая его личностных компетенций и коммуникативных навыков. В предложенном контексте при упоминании личностных компетенций акцентируется внимание на особенностях ментальности, ценностях, общекультурном уровне и т. д. К сожалению, ориентируясь на среднестатистического гражданина, современные врачи зачастую недооценивают новое поколение пациентов — их повысившийся культурный уровень, правовую грамотность, требование соблюдения этических норм в общении, абсолютную нетерпимость к поучениям, снисходительному тону, недосказанности, панибратству любого рода, профессиональной некомпетентности. Впрочем, анализируя высказывания пациентов в блогах и на форумах, можно заметить, что профессиональная некомпетентность зачастую оценивается пациентом очень субъективно, например, как «неумение внятно

объяснить смысл своих назначений» или «нежелание разговаривать с пациентом»; логично предположить, что для многих пациентов профессиональная некомпетентность врача тесно перекликается с неумением коммуницировать и объяснять выстроенную схему лечения. Думается, что на этот момент необходимо обращать внимание, поскольку сегодня коммуникативная компетентность, основанная на соблюдении этических норм и прав человека, является важнейшей составляющей профессиональной компетентности врача.

Классическая медицинская этика, сформированная еще на наставлениях Гиппократов, сегодня претерпела существенные изменения — уже недостаточно довольствоваться сформулированным им правилом «не навреди», не рефлексируя над вопросами пользы и вреда и их соотношений в современной медицине, вопросами вмешательства в границы человеческой самости, вопросами соматических прав человека, в том числе права владеть собственным телом и его частями, вопросами права пациента знать правду и, возможно, отказаться от дальнейшего лечения, вопросами границы между невмешательством в личную жизнь пациента и сбором анамнеза и т. д. Современная биомедицинская этика, опирающаяся на биоэтическое знание, постулирует основные принципы, на которых выстраивается современное здравоохранение, в частности, взаимоотношения сторон в процессе лечения.

Базовые принципы включают автономию личности, принцип справедливости, принципы «не навреди» и «делай благо». Первые два принципа — это биоэтические постулаты, порожденные современной цивилизацией. И оба эти принципа говорят об уважении, на котором строится этика взаимоотношений в биомедицине и профессиональная коммуникация. Еще «Декларация о политике в области продвижения прав пациентов в Европе» (1994) Всемирной организации здравоохранения в качестве одной из главных задач постулирует «утвердить фундаментальные права человека в области здравоохранения, и в частности, защитить достоинство и честь человека и способствовать развитию уважения к пациенту как к человеку» [1].

Принцип автономии личности в биоэтике предполагает уважение к человеку (в рассматриваемых взаимоотношениях — уважение как к врачу, так и к пациенту). Здесь не идет речь об уважении как нравственной абстрактной категории. Уважение в данном случае мы понимаем конкретно. Уважение к врачу — это не преклонение перед его статусом/авторитетом/знаниями, на чем строилась классическая патерналистская модель взаимоотношений врача и пациен-

та. Уважение к врачу — это, в частности, выражение доверия к его профессиональной деятельности, уважение его времени, следование его предписаниям, честность, правдивость, вежливость, корректность в общении. Все это достигается прежде всего через воспитание в обществе доверия к профессии и системе здравоохранения в целом, правовой грамотности, коммуникативных компетенций.

Уважение к пациенту в контексте профессиональных отношений — это не сочувствие и «принятие», не использование «правильных слов» («ваш звонок очень важен для нас»), не демонстрация панибратства и «всепонимания», прежде всего это:

— эмпатия (дейтельное сочувствие — стремление помочь в решении проблемы);

— реализация права пациента на информированность — получение полной информации, доступно изложенной, знание возможных рисков и предлагаемых вариантов разрешения ситуации, при этом врачу необходимо аккуратно озвучивать информацию, особенно касающуюся предположений, которые могут психологически травмировать пациента;

— признание права самостоятельного принятия решений пациентом относительно своей жизни (лечения), включая право на разрешение использования личных данных пациента для других случаев (например, для проведения исследований, обучения и т. д.);

— отсутствие давления и принуждения (как в словах, так и в действиях);

— понимание (не обязательно принятие!) и уважение его личностных и социокультурных ценностей (религиозных, сексуальных, политических и т. д.), традиций, предпочтений и корректное отношение к ним,

— соблюдение дистанции, запрет на личностные комментарии («ах, я бы не смог жить с такими проблемами...», «что вы хотите в таком возрасте...») или «давно ли вы, голубчик, заглядывали в паспорт», «скажите спасибо, что спасем зрение, а остальное не так важно» и т. д.), при этом врачам зачастую представляется, что «сокращение дистанции», проявленное панибратство улучшат психологический контакт с пациентом и помогут установить «терапевтический альянс»;

— сохранение в тайне информации, доверенной врачу (за исключением предусмотренных законом случаев*), включая исключительно корректное, по возможности анонимное «пользование» этой информацией даже при взаимодействии с коллегами, в том числе признание права пациента решать, кому и при каких обстоятельствах врач может сообщить информацию о пациенте, неукоснительное соблюдение права пациента не участвовать в фото- и видеосъемке (в медицинских целях), становиться объектом учебного процесса для студентов и слушателей и т. д.;

*Предоставление информации, составляющей врачебную тайну (практически всей информации, которой владеет врач), третьим лицам возможно исключительно в соответствии с законом, в иных случаях любое нарушение врачебной тайны может рассматриваться как уголовное преступление

— внешние проявления уважения — опрятность внешняя, опрятность в поступках, логичность и четкость мышления, выражения своих мыслей, уважительное обращение, умение начать, построить и закончить разговор, корректность тактильного взаимодействия. Имеется в виду корректность при нарушении «личной зоны» пациента: при необходимости осмотра, тактильного контакта и других взаимодействий коммуникативно грамотный врач всегда спросит разрешения пациента и/или предупредит его о предстоящих действиях («давайте посмотрим, послушаем» и т. д.), в чем также проявляется уважение к пациенту, что служит основой для формирования доверия к врачу.

В контексте профессиональных взаимоотношений врача и пациента недостаточно довольствоваться знаменитым «золотым правилом нравственности» (не делай другому того, что не желал бы себе). Выполнение этого правила — первый шаг к нормальным взаимоотношениям. Однако в профессиональном общении мы исходим не столько из своих предпочтений и установок, сколько из предпочтений и установок оппонента. Кроме элементарного человеческого отношения к людям, современный врач должен еще владеть этическими и правовыми знаниями, коммуникативными навыками, знать психологические основы восприятия личности.

Принцип справедливости — это, по сути, тоже реализация уважения к личности, независимо от ее физических/психических особенностей, социального статуса, специфики поведения, жизненной ситуации, привычек и т. д. Это профессиональное отношение к пациентам, уважение гендерного равенства, уважение прав уязвимых личностей. В рамках системы здравоохранения в целом — это стремление к справедливому распределению благ, равной доступности помощи. Необходимо помнить, что равное далеко не всегда означает «всем поровну» и «всем одинаково», принцип справедливости предполагает наличие ясных критериев (например, экстренность, особенности течения заболевания, наличие льгот и т. д.), в соответствии с которыми можно говорить о приоритетности помощи, первоочередности получения медицинских ресурсов и т. д. При этом наличие четких и понятных критериев, в соответствии с которыми определяется первоочередность/приоритетность/объем помощи или, наоборот, отказ от нее, предполагает гласность и прозрачность этих критериев, возможность получить о них информацию в любой момент, и, естественно, неукоснительное их соблюдение. Непрозрачность критериев, их негласность или отсутствие чаще всего влекут за собой коррупционные правонарушения, создают возможность для давления на врача/организацию, а также могут послужить «стартовой площадкой» для затянувшегося конфликта с пациентом.

Таким образом, краеугольным понятием современной биомедицинской этики становится уважение. Ко-

нечно, трудно проявлять уважение к пациенту, если врач не чувствует уважения с противоположной стороны. Но древнее правило «око за око» недопустимо в системе современной профессиональной этики и коммуникации, оно разрушает врача как личность и как профессионала, разрушает паттерны его поведения, «убивает» коммуникацию и, как следствие, уничтожает возможность установить взаимодействие с пациентом.

В практическом здравоохранении реализация уважения (автономия личности, справедливость) осуществляется не только через непосредственную коммуникацию с пациентом, но также и через оформление необходимых документов в процессе лечения, в частности разрешение пациента на предоставление информации третьему лицу, оформление информированного согласия и т. д.

Информированное согласие (в новой редакции закона «О здравоохранении» «добровольное информированное согласие»), рассматриваемое как документ, позволяющий реализовать право пациента на принятие решений относительно собственного здоровья и в то же время юридически защищающий как пациента, так и врача. Врач, получив информированное согласие пациента, убежден, что пациент владеет информацией о предполагаемом лечении (вмешательстве), осознает возможные риски и осмысленно дает согласие на соответствующие действия. Пациент, подписывая информированное согласие, уведомляет, что он получил необходимую информацию, понимает возможные риски и перспективы и дает свое разрешение на определенные манипуляции.

В идеале, суть получения информированного согласия понятна и проста. Однако в реальной практике этот процесс часто воспринимается как формальный, как некая излишняя процедура, усложняющая профессиональную деятельность медицинских работников. Для осмысленного получения/подписания информированного согласия и его законности необходимо соблюдать как минимум три главных условия.

Условие первое предполагает законность и соблюдение всех правовых и этических требований в подписании информированного согласия. Напоминаем, что в соответствии с законодательством Республики Беларусь пациент дает устное согласие на все действия, включенные в Перечень простых медицинских вмешательств [2]. Согласно ст. 44 Закона «О здравоохранении», «обязательным условием проведения сложного медицинского вмешательства является наличие предварительного письменного согласия совершеннолетнего пациента или лиц, указанных в части 2 ст. 18» [3].

Необходимо акцентировать внимание на том, что подписание информированного согласия осуществляется при соблюдении определенных условий: разъяснения и пояснения, предложенные врачом,

должны быть максимально ясно и подробно изложены, зафиксированы важные моменты в тексте согласия, которые пациент может пропустить или не понять.

Как оговорено в ст. 44 Закона «О здравоохранении», в случае неспособности пациента получить и подписать информированное согласие, то есть, если пациент является неавтономным, такое информированное согласие подписывается его представителями. Согласно ст. 18 Закона «О здравоохранении», «в отношении несовершеннолетних — с письменного согласия одного из родителей, усыновителей, опекунов, попечителей (законные представители); лиц, признанных в установленном порядке недееспособными, — с письменного согласия их опекунов; лиц, не способных по состоянию здоровья к принятию осознанного решения, — с письменного согласия супруга (супруги) или одного из близких родственников (родителей, совершеннолетних детей, родных братьев (сестер), внуков, деда (бабки))» [3].

Важным условием получения информированного согласия в случае неавтономности пациента является также соблюдение международных этико-правовых норм, закрепленных в Конвенции о правах человека и биомедицине (Конвенция Овьедо). Нормы, изложенные в конвенции Овьедо, являются по существу общепринятыми правилами современной биомедицинской практики и общими регулятивами для разрешения этико-правовых вопросов в сфере биомедицины. Одним из основных является правило в отношении несовершеннолетнего, требующее учитывать мнение самого несовершеннолетнего при принятии решений: «мнение самого несовершеннолетнего рассматривается как фактор, значение которого растет в зависимости от возраста несовершеннолетнего и степени его зрелости» [4]. Во-вторых, правило учета пожеланий, явно высказанных пациентом до наступления момента недееспособности («в случаях, когда в момент медицинского вмешательства пациент не в состоянии выразить свою волю, учитываются пожелания по этому поводу, выраженные им ранее» [4]. Что же касается людей, страдающих психическими расстройствами, то, согласно ст. 7 этой же Конвенции, «лицо, страдающее серьезным психическим расстройством, может быть подвергнуто без его согласия медицинскому вмешательству, направленному на лечение этого расстройства, лишь в том случае, если отсутствие такого лечения может нанести серьезный вред его здоровью, и при соблюдении условий защиты, предусмотренных законом, включая процедуры наблюдения, контроля и обжалования» [4]. Несмотря на сложность соблюдения вышеназванных правил, их выполнение является залогом легитимности информированного согласия.

Если в стандартной ситуации без подписания информированного согласия на медицинское вмешательство, не являющееся простым, медицинские работники не имеют права проводить какие-либо вмешатель-

ства и манипуляции, то в ситуации экстренной помощи правило действует «с оговорками» («...в случае, если сложное медицинское вмешательство должно быть выполнено срочно (неотложно), а лица, указанные в части 2 ст. 18 настоящего Закона, отсутствуют или установить их местонахождение невозможно, решение принимается врачебным консилиумом, а при невозможности его проведения — лечащим врачом с оформлением записи в медицинских документах...» (ст. 44 Закона «О здравоохранении» [3]).

В Конвенции о правах человека и биомедицине вопрос о невозможности оформить согласие в чрезвычайной ситуации решается в соответствии со ст. 8: «если в силу чрезвычайной ситуации надлежащее согласие соответствующего лица получить невозможно, любое вмешательство, необходимое для улучшения состояния его здоровья, может быть осуществлено немедленно» [4].

В соответствии с законом Республики Беларусь в экстренной ситуации информированное согласие при возможности также должно быть получено. Если согласие пациента или его законных представителей в экстренной ситуации не может быть получено (по причине временной недееспособности пациента и отсутствия его законных представителей), после проведения вмешательства лечащий врач обязан оговорить вопрос о проведенных манипуляциях и их необходимости с пациентом или его законными представителями, предоставив полную и исчерпывающую информацию.

Условие второе легитимности информированного согласия предполагает качественное составление самого подписываемого документа — как его содержания, так его формы. В содержании информированного согласия должна заключаться информация о предполагаемом диагнозе, предлагаемом методе/способе лечения (и его возможных альтернативах), необходимых условиях и возможных перспективах, оцениваются также риски и осложнения, предполагаемая польза, оговаривается возможность для пациента «отозвать» свое согласие до начала манипуляций (ст. 44 Закона «О здравоохранении») [3], включается другая необходимая информация. Особенной тщательности требует составление текста информированного согласия на хирургическое вмешательство, в котором должны быть оговорены исключительные случаи «выхода за пределы» прописанных в информированном согласии действий, если в ходе оперативного лечения врачом будет обнаружена патология или патологические состояния, угрожающие жизни пациента. В силу сложности и разноплановости применяемых на практике форм информированных согласий их разработкой, вероятно, должны заниматься профессиональные ассоциации медицинских работников с привлечением опытных юристов.

Необходимо обратить внимание на то, что абсолютно недопустима практика получения согласия

«на все» (на разные манипуляции/профилактические действия/вмешательства), что зачастую вызывает непонимание у пациента и приводит к незащищенности врача.

По форме изложения информированное согласие должно быть лаконичным, текст изложен просто и информативно, указывается фамилия и должность врача, проводившего информирование, а также название лечебного заведения. Во избежание неудачного «творчества» на местах, форма информированного согласия должна быть утверждена (предлагается ст. 44 Закона «О здравоохранении» дополнить словами «форма информированного согласия на сложное медицинское вмешательство устанавливается Министерством здравоохранения»). По требованию пациента копия подписанного им информированного согласия должна быть ему предоставлена.

Необходимо помнить также о том, что подписанные в прошлом на подобные манипуляции/вмешательства информированные согласия не являются постоянным согласием на аналогичные действия. Примером может служить дело Европейского суда по правам человека (ЕСПЧ) «Гласс против Соединенного королевства». В рассматриваемой ситуации врачи при применении препарата сослались на полученное ранее согласие матери ребенка (относящееся к другой ситуации и другому этапу лечения), в котором «мать как законная представительница ребенка-инвалида во время очередной госпитализации ее сына возражала против введения ему диаморфина»; тем не менее, врачи приняли решение о применении этого препарата, впоследствии ссылаясь на то, что во время одной из предыдущих госпитализаций заявительница согласилась на курс лечения с применением морфина» [5].

И, наконец, **условие третье**, относится к процессу получения информированного согласия, обеспечению его добровольности. Ознакомление пациента с подписываемой бумагой требует определенного времени на обдумывание, получение разъяснений и советов, принятие решения. Важным фактором в этой ситуации являются наличие спокойной и, по возможности, комфортной обстановки, конфиденциальность при разговоре с врачом, отсутствие какого-либо давления и принуждения. Принуждение и давление на пациента не обязательно выражаются в словах. Пациента зачастую ставят в такие условия, связанные либо с отсутствием времени, либо с возникновением «последствий» в случае немедленного неподписания бумаг, что он, не осознав и не разобравшись, подписывает информированное согласие. Нелегитимность подписания информированного согласия в этом случае можно расценивать как факт «завуалированного давления». В качестве примера приведем дело Европейского суда по правам человека «V.C. против Словакии», в котором заявительница действительно подписала просьбу о стерилизации, однако сделала это в процессе родов после слов ме-

дицинского персонала о необходимости срочной стерилизации вследствие грозящей ей физической опасности. В силу специфики культурных традиций (заявительница — цыганка) она получила серьезный моральный и психологический ущерб, оказалась «за бортом» своей общины, потеряла семью, то есть несоблюдение правила информирования и добровольности привело в итоге к реальному краху в социальной жизни этой женщины [6].

Безусловно, реализация пожеланий создания комфортной обстановки, предоставления времени на подписание информированного согласия весьма затруднена в некоторых организациях современного здравоохранения. Не всегда в наличии имеется помещение, где врач может спокойно обсудить информированное согласие с пациентом, часто у него не хватает времени, отмечается нежелание (невозможность) отвечать на «бесконечные вопросы» и формальное отношение к процессу подписания информированного согласия.

Несмотря на все сложности как объективного, так и субъективного характера, каждый медицинский работник должен помнить о том, что оказавшись на месте пациента, он будет совсем по иному смотреть на проблему, захочет получить максимум информации и обсудить ее с врачом или другими лицами, отрицательно отнесется к любому проявлению давления [7]. Поэтому предложенные три условия получения информированного согласия должны соблюдаться безусловно, быть четкими и прозрачными — это является своеобразной гарантией уважения права человека на принятие решений относительно своего здоровья.

Корректное составление и подписание информированного согласия — это лишь маленький шаг в обеспечении прав пациентов, защите врача, и, в конечном итоге, проявлении ими взаимного уважения. Не менее важными для соблюдения прав врача и пациента в сфере их коммуникации является соблюдение врачебной тайны, соблюдение правила правдивости в отношениях, необходимо учитывать уязвимость человека (не только физическую и психологическую, но и социокультурную) и т. д. По мнению автора, создание системы просвещения и культивирование взаимоуважения в обществе, расширение системы этического образования общества, полномочий и функций комиссий по медицинской этике и деонтологии в лечебных учреждениях может стать реальным фундаментом соблюдения прав человека в контексте биомедицины, а также послужить основой для построения грамотной взаимоуважительной и взаимопользительной коммуникации врача и пациента.

Контактная информация:

Сокольчик Валерия Николаевна — к. философ. н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения. Белорусская медицинская академия последипломного образования. Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск. Сл. тел. +375 17 331-44-82.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Декларация о политике в области продвижения прав пациентов в Европе (ВОЗ, Европейское совещание по правам пациента, Амстердам, Нидерланды, 1994). [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.zdravinform.mednet.ru/pub/EU.1997.C.29.R.doc.html [Declaration on the Promotion of Patient's Rights in Europe (WHO, European Consultation on the Rights of Patients, Amsterdam, Netherlands, 1994) [Electronic resource]. Access mode: www.zdravinform.mednet.ru/pub/EU.1997.C.29.R.doc.html. (in Russian)]
2. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31 мая 2011 г. № 49 «Об установлении перечня простых медицинских вмешательств» [Электронный ресурс]. Консультант Плюс. Беларусь. ООО «ЮрСпектр». Нац. центр правовой информации. Республика Беларусь. Минск, 2020. [Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus on May 31, 2011 № 49 "On establishing a list of simple medical interventions" [Electronic resource]. Consultant Plus. Belarus. SRR "YurSpektr". Nat. legal information center. Republic of Belarus. Minsk, 2020. (in Russian)]
3. Закон Республики Беларусь от 18.06.1993 № 2435-XII (ред. от 21.10.2016) «О здравоохранении» [Электронный ресурс]. Консультант Плюс. Беларусь. ООО «ЮрСпектр». Нац. центр правовой информации. Республика Беларусь. Минск, 2020. [Law of the Republic of Belarus dated 06/18/1993 № 2435-XII (as amended on 10/21/2016) "About Healthcare" [Electronic resource]. Consultant Plus. Belarus. SRR "YurSpektr". Nat. legal information center. Republic of Belarus. Minsk, 2020. (in Russian)]
4. Конвенция о правах человека и биомедицине (Конвенция Овьедо, 1997) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.coe.int.bioethics.html>. [Convention on Human Rights and Biomedicine (Oviedo Convention, 1997) [Electronic resource]. Access mode: <http://www.coe.int.bioethics.html>. (in Russian)]
5. Роанья И. Защита права на уважение частной и семейной жизни в рамках Европейской конвенции о защите прав человека. Серия пособий Совета Европы. Воронеж: Фирма «Элист», 2014. 196 с. [Roanha I. Protection of the right to respect for private and family life under the European Convention for the Protection of Human Rights. Council of Europe Manual Series. Voronezh: Firm "Elist", 2014. 196 s. (in Russian)]
6. Третьяков Д. Принцип добровольного и информированного согласия в практике Европейского суда по правам человека. Прецеденты европейского суда по правам человека. Права человека и биомедицина. Специальный выпуск. Москва, 2018: 11—16. [Tretyakov D. The principle of voluntary and informed consent in the practice of the European Court of Human Rights. Precedents of the European Court of Human Rights. Human rights and biomedicine. Special issue. Moscow, 2018: 11—16. (in Russian)]
7. Соложенкин В. В. Психологические основы врачебной деятельности [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://medpsy.ru/library/library076.pdf.html>. [Solozhenkin V. V. The psychological basis of medical activities [Electronic resource]. Access mode: <http://medpsy.ru/library/library076.pdf.html>. (in Russian)]

Поступила 13.04.2020.

Принята к печати 11.05.2020.

ПОДПИСКА 2021

Уважаемые читатели и руководители учреждений здравоохранения!

Началась подписка

на журнал «Здравоохранение» на 1-е полугодие 2021 года.

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

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

Подписные индексы:

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

Не забудьте своевременно оформить подписку!



¹М. П. ПОТАПНЕВ, ²З. И. КРАВЧУК, ²В. А. ФИЛОНЮК

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ ОРГАНИЗАЦИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

¹РНПЦ трансфузиологии

и медицинских биотехнологий, Минск, Беларусь,

²Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Рассматриваются современные тенденции развития клеточных технологий лечения основных заболеваний человека. Клеточная терапия базируется преимущественно на клиническом применении биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) на основе мезенхимальных стволовых клеток человека. Освещаются вопросы производства БМКП и их использования в организациях здравоохранения Республики Беларусь. Подведены итоги 10-летнего клинического применения клеточных продуктов. Подчеркивается ведущая роль республиканских научно-практических центров во внедрении клеточной терапии пациентов с различными заболеваниями и патологическими состояниями. Намечаются перспективы дальнейшего развития клеточной терапии как ведущего элемента регенеративной медицины в Республике Беларусь.

Ключевые слова: клеточная терапия, биомедицинский клеточный продукт.

The article considers modern trends in development of cellular treatment technologies for main human diseases. The cell therapy is based mainly on clinical application of the biomedical cell product (BMCP) originated from human mesenchymal stem cells. The issues of BMCP production and their use in healthcare organizations of the Republic of Belarus are highlighted. The first results of the BMCP 10 year clinical application are summarized and the Republican scientific and practical centers role in the BMCP clinical application for therapy of patients with various diseases and pathological conditions is emphasized. The perspectives in further development of the cell therapy as a key tool of the regenerative medicine in the Republic of Belarus are outlined.

Key words: cell therapy, biomedical cell product.

HEALTHCARE. 2020; 11: 50—60.

CELL TECHNOLOGIES IN MEDICAL PRACTICE OF HEALTHCARE ORGANIZATIONS IN REPUBLIC OF BELARUS

M. P. Potapnev, Z. I. Kravchuk, V. A. Filanyuk

Современные тенденции развития клеточной терапии лечения заболеваний человека

В мире за последние 20 лет значительно повысился интерес к использованию клеточных технологий лечения. По данным сайта ClinicalTrials.gov, в 2019 г. 15% новых протоколов лечения классифицировались как клеточная терапия. Для лечебных целей применяют стволовые, иммунные и дифференцированные клетки органов и тканей. История клеточной терапии насчитывает около 40 лет. В 1990-е годы большое внимание привлекало использование дендритных клеток и Т-клеток в лечении опухолевых заболеваний, а также кроветворных клеток костного мозга для лечения онкологических, гематологических и иммунных заболеваний.

В XXI веке большое внимание уделялось медицинскому использованию стволовых клеток, в первую очередь мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Это связано с их физиологической

ролью регулятора воспаления, участием в поддержании жизнеспособности и функции тканеспецифических стволовых и прогениторных клеток организма человека, а также со способностью трансдифференцироваться в различные типы клеток [1]. Клеточная терапия, основанная на введении пациентам клеток человека, выращенных *in vitro* и имеющих короткий жизненный цикл (1—2 нед для более 90% клеток), отличается от трансплантации (например, гемопоэтических стволовых клеток), обеспечивающей их приживление и длительное персистенция в течение десятков лет.

Клеточная терапия с использованием биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) отвечает потребностям медицинской практики XXI века, когда осуществляется переход к персонализированной терапии, увеличивается число пожилых пациентов, снижается смертность в результате лечения на фоне возрастания

инвалидизации пациентов. Это связано со снижением частоты острых инфекционных заболеваний и увеличением количества воспалительно-дегенеративных заболеваний. Разработка и активное применение методов регенеративной медицины на фоне развивающейся фармакологической резистентности к лекарственным средствам стали дополнительной основой потребности в БМКП, используемых для лечебных целей [2]. БМКП на основе МСК широко применяются для поддержания и усиления регенерации органов и тканей, в том числе трансплантируемых [3—5]. В настоящее время клеточная терапия является инновационной медицинской технологией лечения, относящейся к VI технологическому укладу. Около 90% проводимых клинических испытаний БМКП находятся на этапе I—II фазы и только около 10% — на этапе III фазы. Более чем в 50% испытаний используют аллогенные (донорские) МСК, в меньших объемах — аутологичные. Как источник получения МСК используют костный мозг, пуповину, жировую ткань, плаценту и другие ткани человека. Области клинического применения БМКП на основе МСК включают около 70 заболеваний человека, при которых получен положительный терапевтический эффект. За последние годы в качестве наиболее перспективных областей применения клеточной терапии с использованием БМКП на основе МСК рассматривают неврологические, кардиоваскулярные, а также заболевания соединительной ткани, трансплантацию органов и тканей, в том числе при реакции «трансплантат против хозяина» [6]. Основным методом введения МСК — системный (внутривенный, интраартериальный, интраперитонеальный) или локальный (интракардиальный, внутрисуставной, внутримышечный, интратекальный, интраназальный, интратрахеальный и др.) [6, 7]. С путем введения связаны и основные типы терапевтического действия БМКП на основе МСК: при системном введении отмечают преимущественно противовоспалительное и иммуномодулирующее/иммуносупрессорное действие, при локальном — антиапоптотическое, ангиогенное и паракринное, способствующее восстановлению строения и функции пораженных органов и тканей [8, 9]. При системном введении небольшая часть МСК способна мигрировать в пораженные органы и ткани, что не принципиально при локальном введении [8]. Способность МСК к трансдифференцировке в клетки других тканей может на-

блюдаться при локальном введении в области поражения [9]. Тем не менее в клинических исследованиях для достижения положительного клинического эффекта используют разные пути введения БМКП на основе МСК.

Как любой тип терапии, клеточная терапия имеет свои противопоказания и нежелательные побочные реакции. Общеизвестным медицинским противопоказанием применения БМКП на основе МСК является наличие онкологического заболевания, при котором такая клеточная терапия (или применение БМКП на основе других типов стволовых клеток) может провоцировать обострение или рецидив заболевания. В то же время в лечении онкологических заболеваний достаточно успешно используют БМКП на основе иммунных клеток (дендритные клетки (ДК), естественные киллерные (ЕК), естественные киллерные Т-клетки (ЕКТ)). Ограничениями для применения БМКП на основе МСК являются наличие острого инфекционного процесса, тяжелое соматическое состояние, преклонный возраст пациента (особенно при использовании аутологичных МСК). Обсуждается возможность применения клеточной терапии с использованием БМКП на основе МСК при затяжных воспалительных инфекционных процессах, включая пневмонии, вызванные, например, коронавирусом SARS-CoV-2 [10]. Нежелательные побочные реакции иногда наблюдаются при системном введении БМКП пациентам, часто проявляются преходящей лихорадкой [8, 11]. Благоприятный терапевтический эффект клеточной терапии с использованием БМКП на основе МСК или других клеток человека продолжает широко изучаться, особенно при недостаточной или полной неэффективности стандартной терапии.

Этапы развития клеточной терапии в Республике Беларусь

В Республике Беларусь клинические исследования с использованием ЕК и ЕКТ клеток у онкологических пациентов и ДК у пациентов с туберкулезом легких были начаты в 1990-е годы. Системное изучение терапевтических возможностей БМКП на основе МСК началось в 2006 г. в рамках государственных программ фундаментальных исследований, государственным заказчиком которых было Министерство здравоохранения республики. На первом этапе стояли задачи по разработке единых подходов к получению БМКП на основе МСК

в достаточной терапевтической дозе (1,0—2,0 млн клеток на 1 кг веса пациента) путем наращивания *in vitro*, стандартизации клеточного продукта и критериев его безопасного клинического применения. В течение 2006—2010 гг. эти задачи были решены.

Второй этап заключался в разработке методов клинического применения БМКП и государственного регулирования оборота БМКП в Республике Беларусь (2011—2015 гг.). В ходе его выполнения были приняты законодательные и нормативные правовые акты, регулирующие оборот БМКП в Республике Беларусь. Это, в первую очередь, редакция Закона Республики Беларусь «О здравоохранении» от 16 июня 2014 г., в которой в статье 18-3 дано определение БМКП и предусмотрена возможность оказания медицинской помощи пациентам с использованием БМКП, в статье 39-3 установлено регулирование оборота БМКП. Кроме того, 28 ноября 2014 г. принято постановление Совета Министров № 1120 «О некоторых вопросах государственной регистрации биомедицинских клеточных продуктов», которым утверждено Положение о порядке государственной регистрации биомедицинских клеточных продуктов и внесены дополнения в постановление Совета Министров от 17 февраля 2012 г. № 156 «Об утверждении единого перечня административных процедур, осуществляемых государственными органами и иными организациями в отношении юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, внесении дополнения в постановление Совета Министров Республики Беларусь от 14 февраля 2009 г. № 193 и признании утратившими силу некоторых постановлений Совета Министров Республики Беларусь», а постановлением Министерства здравоохранения от 29 декабря 2014 г. № 116 «О некоторых мерах по реализации постановления Совета Министров Республики Беларусь от 28 ноября 2014 г. № 1120» утверждены Инструкция о порядке и объеме проведения клинических испытаний биомедицинских клеточных продуктов; Инструкция о порядке организации и проведения комплекса предварительных технических работ, предшествующих подаче документов для государственной регистрации (подтверждения государственной регистрации) биомедицинских клеточных продуктов, внесения изменений в регистрационное досье на ранее зарегистрированные в Респуб-

лике Беларусь биомедицинские клеточные продукты; Положение о комиссии по биомедицинским клеточным продуктам. В 2014 г. Министерство здравоохранения выдало 2 первых регистрационных удостоверения на БМКП, разрешив их производство и реализацию.

Третий этап развития клеточной терапии в Республике Беларусь — расширение спектра заболеваний, лечение которых осуществляется с применением БМКП, и работа над включением клеточной терапии в клинические протоколы лечения пациентов. Эта работа начата в 2015 г. и продолжается в настоящее время.

Всего в Республике Беларусь получают (производятся) или разрабатываются в рамках научно-исследовательских проектов 10 типов БМКП. В перечень биомедицинских клеточных продуктов, полученных и использованных в клинической практике в организациях здравоохранения Республики Беларусь в 2010—2019 гг., по состоянию на 01.01.2020 входят: МСК различного происхождения; тканеспецифические прогениторные клетки, полученные из МСК *ex vivo*; клетки костного мозга (гемопоэтические, негемопоэтические); ДК; ЕК; цитокин-индуцированные клетки (СИК-клетки); моноклеарные клетки пуповинной крови; кожные фибробласты; паратиоциты; β -клетки поджелудочной железы. Получение (производство) БМКП налажено в 7 организациях здравоохранения и учреждениях образования Республики Беларусь, что свидетельствует о наличии значительной материальной (производительной) базы для наработки и реализации достаточно широкого спектра биомедицинских клеточных продуктов. Среди организаций-производителей, получивших государственную регистрацию БМКП, — Республиканский научно-практический центр (РНПЦ) детской онкологии, гематологии и иммунологии; Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии; РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий; Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси; РНПЦ эпидемиологии и микробиологии. БМКП также получают в рамках выполнения научно-исследовательских работ другие организации и учреждения, такие как Белорусский государственный медицинский университет; Белорусская медицинская академия последипломного образования; РНПЦ онкологии и медицинской радиологии.

Сложившаяся медицинская практика предполагает клиническое использование БМКП на основе аутологичных МСК для собственных потребностей (РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии; Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии; РНПЦ онкологии и медицинской радиологии) — так называемое медицинское применение БМКП без их оборота, а также для передачи БМКП на основе аутологичных и аллогенных МСК в иные учреждения здравоохранения (РНПЦ травматологии и ортопедии; РНПЦ неврологии и нейрохирургии; РНПЦ психического здоровья; РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии; РНПЦ «Мать и дитя»; Больница скорой медицинской помощи г. Минска; Минская областная клиническая больница; Минский городской онкологический диспансер; Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями) — «медицинское применение БМКП с их оборотом».

Существующее государственное регулирование позволяет как получение (производство) для собственных потребностей, так и оборот БМКП в Республике Беларусь. При этом перечень учреждений здравоохранения, применяющих клеточную терапию, постоянно расширяется в связи с установлением новых показаний для применения БМКП. Этому способствует увеличение количества утвержденных Министерством здравоохранения методов оказания медицинской помощи, число которых в области клеточной терапии на середину 2020 г. превысило 45. Учитывая 10-летний опыт использования клеточной терапии в Республике Беларусь и прежде всего безопасность применения клеточных продуктов, медицинское применение БМКП осуществляется в организациях здравоохранения, способных оказывать высокотехнологичную медицинскую помощь.

Такая система организации клинического применения «минимально манипулированных» БМКП позволяет избежать избыточного доклинического исследования клеточных продуктов, что наблюдается в США [12, 13] и Российской Федерации [14, 15]. Считается, что отсутствие существенных манипуляций с БМКП, полученными от человека (пациента) или донора (здорового человека), является основанием не рассматривать их как лекарственное средство (ЛС) и использовать ограниченный объем док-

линических исследований при государственной регистрации (аналогично действию секции 361 PHS Act (Закон «О медицинских услугах», FDA, США). В случае проведения значительных манипуляций с клеточными продуктами, изменяющими их биологические свойства, они могут быть рассмотрены как ЛС (аналогично секции 351 PHS Act, FDA, США).

В Российской Федерации согласно Федеральному закону «О биомедицинских клеточных продуктах» от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ для государственной регистрации БМКП предусмотрена процедура, аналогичная таковой для ЛС. Такое ужесточение требований влияет на возможности их внедрения и широкого клинического применения [14, 15]. В Республике Беларусь БМКП не рассматривают как ЛС, что позволило к настоящему времени проводить клинические исследования по оценке их безопасности и клинической эффективности на ограниченном контингенте пациентов (I/II фаза клинических испытаний).

По результатам уже выполненных в республике клинических исследований, часть которых имели(ют) регистрацию на международных сайтах ClinicalTrials.gov (США) и других, БМКП были использованы для клеточной терапии пациентов со следующими заболеваниями и патологическими состояниями (табл. 1). Этот перечень постоянно расширяется с учетом применения клеточной терапии у пациентов в качестве дополнительной либо заместительной терапии при наличии ограничений к применению ЛС или лечебных мероприятий, в том числе при возникновении фармакорезистентности. Актуальные задачи клинических исследований БМКП заключаются в определении и разграничении абсолютных и относительных показаний к применению клеточной терапии, разработке оптимальных схем их применения, создании логистики обеспечения организаций здравоохранения БМКП с учетом необходимости введения клеток пациенту в течение 2—4 ч с момента их выдачи организацией-производителем.

Важной особенностью медицинского применения БМКП является то, что аутологичные клеточные продукты на основе МСК пожилых людей (60 лет и старше) обладают сниженной биологической активностью. Поэтому в таких случаях показано применение аллогенных БМКП, не требующих подбора гистосовместимых по системе HLA пар донор—реципиент. Кроме того,

Перечень нозологических форм заболеваний и патологические состояния, при которых в организациях здравоохранения Республики Беларусь использованы БМКП на основе МСК [16, с дополнениями]

№ п/п	Нозологические формы заболеваний и патологические состояния
1	Реакция «трансплантат против хозяина» после трансплантации костного мозга
2	Недостаточность трансплантата при пересадке гемопоэтических стволовых клеток
3	Реакции отторжения органных трансплантатов
4	Боковой амиотрофический склероз
5	Симптоматическая эпилепсия
6	Рассеянный склероз
7	Болезнь Паркинсона
8	Детский церебральный паралич
9	Неврологические нарушения у недоношенных детей
10	Хроническая обструктивная болезнь легких
11	Идиопатический фиброзирующий альвеолит
12	Аутоиммунный гепатит
13	Остеоартрит
14	Остеосинтез
15	Аваскулярный некроз головки бедра
16	Заживление кожных ран (язвы голени)
17	Ишемическая кардиомиопатия
18	Инсульт головного мозга
19	Травмы головного мозга
20	Язвенная болезнь
21	Болезнь Крона
22	Недостаточность сфинктера мочевого пузыря
23	Острые лейкозы (рецидив)
24	Апластическая анемия
25	Рак поджелудочной железы
26	Метастатический рак почки
27	Стеноз трахеи
28	Туберкулез
29	Патология или травма паращитовидной железы
30	Сахарный диабет и его осложнения
31	Периодонтит, периодонтоз

аллогенные БМКП являются предпочтительными для лечения пациентов с аутоиммунными заболеваниями, связанными с наличием патологических генов [17, 18]. Источником аллогенных БМКП на основе МСК часто являются ткани родственников или клетки пуповинно-плацентарного происхождения. Последнее обеспечивается созданием банков клеток пуповинной крови и МСК пуповинно-плацентарного происхождения. Наличие таких банков криоконсервированных клеток создает условия для повышения качества БМКП — биобезопасности, стандартизации количества и функциональной активности клеток [19].

Объемы клеточной терапии с использованием БМКП на основе МСК по основным показаниям в организациях здравоохранения Республики Беларусь представлены в табл. 2 и 3. При этом различают БМКП на основе недифференцированных МСК, полученных путем наращивания *in vitro* в присутствии АВ (IV) сыворотки;

плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, или ростовых факторов (фибробластный ростовой фактор-2, возможно, трансформирующий ростовой фактор-β) [20]. Такой тип БМКП обычно применяют для системного (внутривенного) введения. БМКП на основе дифференцируемых (коммитированных в определенный тип тканей) МСК наращивают *in vitro* (на конечном этапе культивирования) в присутствии тканеспецифических индукторов [21]. Этот тип БМКП обычно используют для локального или регионального введения с заместительной и органно-регенеративной функцией. В Республике Беларусь широко используются преимущественно БМКП на основе недифференцированных МСК, в том числе при трансплантации клеток костного мозга, рассеянном склерозе, циррозе печени, легочных заболеваниях и т. д. (см. табл. 2).

БМКП на основе дифференцируемых МСК (в нейрогенном, гепатогенном, остеогенном,

Таблица 2

Применение БМКП на основе недифференцированных МСК в организациях здравоохранения Республики Беларусь

Заболевание, патологическое состояние	С какого года применяется	Количество пациентов
Котрансплантация гемопоэтических стволовых клеток (менее 2 млн ядродержащих клеток/кг веса)	2007	69 пациентов (29 детей, 40 взрослых)
Реакция «трансплантат против хозяина» после трансплантации костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток	2010	166 пациентов (119 детей, 47 взрослых)
Рассеянный склероз	2010	70 пациентов
Трофические язвы голени	2010	10 пациентов
Цирроз печени	2010	50 пациентов
ХОБЛ, идиопатический фиброзирующий альвеолит, туберкулез	2013	60 пациентов
Ишемическая кардиомиопатия	2014	10 пациентов
Детский церебральный паралич	2014	12 пациентов
Болезни периодонта	2016	25 пациентов
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия недоношенных	2019	3 пациента
Органная трансплантация печени и почек	2010	50 пациентов

Таблица 3

Применение БМКП на основе дифференцируемых (тканеспецифических) МСК в организациях здравоохранения Республики Беларусь

МСК	С какого года применяется	Количество пациентов
Нейрогенно-дифференцированные	2011	12 пациентов с боковым амиотрофическим склерозом, 35 пациентов с симптоматической эпилепсией, 40 пациентов с другой неврологической патологией
Гепатогенно-дифференцированные	2011	8 пациентов с аутоиммунным гепатитом
Остеогенно-дифференцированные	2012	18 пациентов
Хондрогенно-дифференцированные	2013	39 пациентов

хондрогенном направлениях) также используются в организациях здравоохранения республики (см. табл. 3). Опыт применения такой клеточной терапии с «заместительной» функцией также накапливается, позволяя локализовать действие стволовых/прогениторных клеток, повысить их биологическую безопасность и усилить тканеспецифический эффект данного вида терапии [21].

Другие направления использования клеточной терапии в Республике Беларусь включают клеточную иммунотерапию инфекционных (туберкулез), онкологических (острые лейкозы, рак поджелудочной железы) заболеваний, эндокринопатии (сахарный диабет, дефицит паратгормона), повреждения наружных поверхностей (кожа, слизистые оболочки), лечение которых требует применения ткане(орган)-специфических клеток (табл. 4). Это направление также успешно развивается в Республике Беларусь, хотя требует специализированных технологий

получения БМКП, в том числе для обеспечения пролонгированной циркуляции клеток, пересаженных в организм пациента.

Накопленный в стране клинический опыт применения клеточной терапии в период с 2010 по 2019 г. позволяет оценить предварительные результаты, основными из которых являются:

- преимущественное использование БМКП на основе аутологических МСК для клеточной терапии;

- около 45 методов клеточной терапии утверждены Министерством здравоохранения;

- около 750 пациентов пролечено методами клеточной терапии;

- клеточная терапия с использованием БМКП на основе МСК не имела отрицательных побочных эффектов и нежелательных реакций во всех проведенных клинических исследованиях;

- более 50% пациентов ответили на клеточную терапию;

Применение БМКП на основе клеток, отличных от МСК, в организациях здравоохранения Республики Беларусь

БМКП	С какого года применяется	Количество пациентов
Дендритные клетки: при туберкулезе	2008	25 пациентов
при раке поджелудочной железы	2010	61 пациент
Цитокининдуцированные ЕКТ- и ЕК-клетки	2011	15 детей с острым миелоидным лейкозом
Фибробласты кожи	2014	17 пациентов с трофическими язвами или ожогами
Паратиروциты	2015	12 пациентов с удаленной паразитовидой железой
β -клетки поджелудочной железы	2018	4 пациента

— клеточная терапия была эффективна у пациентов с фармакорезистентными формами заболеваний.

Основные результаты применения клеточной терапии в организациях здравоохранения республики

Исследования, проведенные в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, показали, что применение БМКП на основе донорских МСК, полученных от родственников пациентов, подвергнутых трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), привело к более раннему восстановлению гемопоэза у них. У 22 пациентов с острым лейкозом, получавших МСК, восстановление лейкоцитов в периферической крови наступило на 16,5 [12—30] сутки, а нейтрофилов — на 19-е [12—30] сутки. У пациентов в группе сравнения ($n=12$) с аллоТГСК, не получавших БМКП на основе МСК, аналогичные показатели составили соответственно 24 [15—38] и 25 [16—40] сут ($p<0,05$). В группе пациентов с аллоТГСК, получавших БМКП на основе МСК, не наблюдалось тяжелых осложнений в виде реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), у пациентов из группы сравнения тяжелая степень РТПХ отмечена у 41,6% (5 из 12) пациентов. При лечении стероидорезистентной формы РТПХ по итогам 2010 г. смертность от РТПХ после аллоТГСК в результате применения БМКП на основе МСК снизилась в 3 раза (с 55 до 18%). Медиана продолжительности жизни у таких пациентов составила 23,6 [8,4—45,2] мес, без применения МСК — 4,6 [2,2—47,3] мес. Общая выживаемость пациентов из сравниваемых групп — $0,34\pm 0,16$ и $0,18\pm 0,11$ ($p=0,02$) соответственно [22]. Совместное введение БМКП на основе аутологичных МСК костного мозга и аутологичная трансплантация

гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) позволила сократить сроки восстановления нейтрофилов с 13 [11—15] до 10 [9—11] сут, а эритропоэза (ретикулоцитов в периферической крови) — с 14 [11—17] до 10 [9—12] сут [23].

Применение БМКП на основе аллогенных МСК родственников у 10 пациентов с приобретенной апластической анемией (АА) позволило увеличить частоту достижения полного гематологического ответа при иммуносупрессивной терапии (ИСТ) с $30\pm 15,4$ до $85,5\pm 17,2\%$. Восстановление эритропоэза у пациентов, получавших ИСТ и БМКП на основе МСК, наблюдали у 60% пациентов к 112-м суткам лечения и у 100% — после его окончания, при этом потребность в заместительной терапии эритроцитами была в 2 раза ниже по сравнению с группой пациентов, не получавших БМКП на основе МСК [24].

В РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова проведена иммунотерапия онкологических пациентов с применением активированных естественных киллерных клеток (ЛАК-клеток) в комплексе с общей гипертермией ($n=10$), начато медицинское применение БМКП на основе ДК у пациентов с глиобластомой и колоректальным раком (такая иммунотерапия, по предварительным данным, оказывает благотворное влияние на течение заболевания, повышает качество жизни пациентов в первые 6—9 мес после введения [25, 26]).

В Минском городском онкологическом диспансере проводятся успешные работы по медицинскому применению БМКП на основе аутологичных ДК, активированных опухолеассоциированными антигенами. Показано, что при применении таких БМКП у 61 пациента с раком поджелудочной железы достоверно повышается продолжительность жизни и увеличивается

количество пациентов, вышедших в ремиссию [27].

В Минском НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии медицинское применение БМКП на основе МСК проводится в объеме 70—120 процедур в год пациентам с онкогематологическими заболеваниями и 60—80 процедур — пациентам с рассеянным склерозом, что позволило снизить дозу иммуносупрессантов после органной трансплантации. При использовании клеточной терапии снижается частота отторжения пересаженных органов, продолжительность пребывания пациентов в стационаре сокращается в среднем на 4 сут [3, 4]. Снижается стоимость терапии — в среднем эквивалентно 13 300 долларам США на 1 пациента.

При патологии сосудов головного мозга введение БМКП на основе аутологичных МСК позволило уменьшить выраженность неврологической симптоматики. При рассеянном склерозе применение такой клеточной терапии в 4 раза уменьшало риск появления новых очагов демиелинизации по сравнению со стандартной терапией. Относительный риск нарастания неврологического дефицита более чем на 0,5 балла по шкале EDSS снижался в 1,83 раза по сравнению с пациентами, не получавшими БМКП на основе МСК [28].

В РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии применение БМКП на основе аутологичных МСК в комплексе с индивидуализированной химиотерапией позволило сократить длительность бактериовыделения у пациентов с мультирезистентным туберкулезом ($n=27$) до 32 [27—156] сут по сравнению с 63 [28—178] сут у пациентов, не получавших клеточную терапию ($n=22$). При этом успешное лечение (излечение или лечение завершено) при применении клеточной терапии наблюдалось у 82% пациентов, без применения клеточной терапии — у 38% [29, 30].

В РНПЦ неврологии и нейрохирургии проводилась клеточная терапия у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС). При применении БМКП на основе аутологичных МСК (недифференцированных и дифференцируемых) в комплексном лечении уменьшилась скорость прогрессирования заболевания в 4 раза. Наступление бульбарных расстройств через 9 мес лечения наблюдалось у 3 из 10 пациентов, получавших клеточную терапию, и у 15 из 15 пациентов группы сравнения, не получавших БМКП, но получавших поддержива-

ющую медикаментозную терапию. К концу наблюдения (12—17 мес) умерли от причин, связанных с прогрессированием заболевания, 7 из 15 пациентов группы сравнения. Из группы пациентов, получавших БМКП на основе МСК, к концу наблюдения умерли только 2 из 10 пациентов от причин, не связанных с прогрессированием заболевания (пневмония, суицид) [31].

Там же налажено лечение пациентов с мозговыми инсультами ($n=20$) с медицинским применением БМКП на основе аутологичных МСК. Полученные предварительные результаты указывают на достоверное сокращение сроков восстановления двигательной и когнитивной активности пациентов.

В РНПЦ психического здоровья медицинское применение БМКП на основе аутологичных МСК (недифференцированных и дифференцируемых) оказало благотворное влияние на эффективность лечения пациентов с фармакорезистентной симптоматической эпилепсией (СЭ). По результатам наблюдения, через 12 мес в группе пациентов, получавших БМКП, у 9 из 11 пациентов исчезли генерализованные судорожные приступы (ГСП) и у 3 из 8 пациентов — сложные парциальные приступы (СПП), у 3 из 8 пациентов сохранились простые парциальные приступы (ППП). Снизились уровни тревожности и депрессии. В группе сравнения ($n=15$) у пациентов, не получавших МСК, исчезновение ГСП и СПП не наблюдалось. Суммарный ответ на терапию оценивается как 46,6% в группе сравнения и 80% — в группе пациентов с СЭ, получавших дополнительную клеточную терапию [32].

В РНПЦ травматологии и ортопедии медицинское применение БМКП на основе аутологичных (хондрогенно-дифференцируемых) МСК для лечения повреждения хряща коленного сустава показало, что болевой синдром (оценка по шкале ВАШ) уменьшился в 4 раза при наблюдении через 6 и 24 мес после локального применения клеток. Функциональное состояние пораженного сустава по шкале Lysholm улучшилось с 49 до 85 и 90 баллов через 6 и 24 мес наблюдения, что достоверно лучше по сравнению с пациентами, не получавшими клеточную терапию. Рентгенологическая оценка (по шкале MOCART) показала улучшение с 40 до 50 и 60 баллов соответственно на 6- и 24-й месяцы наблюдения. В группе сравнения ($n = 17$) оценка составляла 40 баллов неизменно [33].

При лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава с применением БМКП на основе аллогенных (хондрогенно- дифференцируемых) МСК улучшение через 6 мес наблюдалось у 8 из 10 пациентов (при оценке результатов по шкале WOMAC), без существенной клинической динамики — у 2 пациентов из 10. При этом уровень боли по шкале ВАШ снизился в среднем с 5,0 [4—6] до 2,5 [2—4] балла. У пациентов из группы сравнения, не получавших клеточную терапию ($n = 10$), улучшение наблюдалось только у 4 человек, без существенной динамики — 4 пациента, ухудшение отмечено у 2 пациентов [34].

Ученые Белорусского государственного медицинского университета совместно с Институтом биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси оценили возможность терапии хронических язв кожи с помощью БМКП на основе аутологичных дермальных фибробластов. Исследования показали, что медицинское применение такого БМКП ускоряло заживление ран в зависимости от площади язвы. Медиана сроков закрытия язвы составила 31 [23; 63,5] сут при использовании БМКП и 93,5 [29,3; 147,5] сут при применении стандартной терапии. Число рецидивов отмечено соответственно в 2 (4,1%) и 9 (19,2%) случаях [35].

Перспективы развития клеточной терапии в Республике Беларусь связаны с несколькими направлениями. Первое — это системное применение БМКП на основе МСК при воспалительно-дегенеративных заболеваниях с целью снижения воспалительной реакции и повышения регенеративного потенциала организма человека. Второе — локальное и/или региональное применение коммитированных (частично дифференцированных) БМКП на основе МСК и тканеспецифичных прогениторных клеток с целью восстановления целостности и функции отдельных органов и тканей. Каждое из этих направлений для масштабирования практического внедрения требует включения этапов клеточной терапии в клинические протоколы лечения тех или иных заболеваний человека.

Существует еще несколько неурегулированных проблем, связанных с расширением и внедрением медицинского применения БМКП, требующих своего решения на законодательном уровне. К ним относятся, во-первых, изменение определения термина «БМКП», данного в статье 18-3 Закона Республики Беларусь «О здра-

воохранении», в плане легитимизации медицинского применения генномодифицированных клеток; во-вторых, создание более благоприятных экономических условий для медицинского применения БМКП путем внесения изменений в Налоговый кодекс Республики Беларусь, предусматривающих отмену налога на добавленную стоимость при «обороте БМКП».

Таким образом, клеточная терапия за последние 10 лет стала действенным направлением современной медицины в Республике Беларусь. Выстроенная система производства и клинического применения БМКП охватывает все основные социально значимые нозологические формы заболеваний человека, что способствует повышению качества медицинских услуг населению страны. Все большая интеграция БМКП в процесс оказания медицинской помощи позволит сделать ее более доступной и качественной для пациентов при лечении социально значимых и орфанных заболеваний.

Авторы выражают признательность организациям здравоохранения, предоставившим результаты клинических исследований с использованием клеточных продуктов.

Контактная информация:

Потапнев Михаил Петрович — д. м. н., профессор, зав. отделом клеточных биотехнологий. Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий. Долгиновский тракт, 160, 220053, г. Минск. Сл. тел. +375 17 289-86-20.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: М. П. П., В. А. Ф.
Сбор и обработка материала: М. П. П., З. И. К.
Написание текста: М. П. П., З. И. К.
Редактирование: В. А. Ф.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Caplan A. I., Hariri R. Body management: mesenchymal stem cells control the internal regenerator. *Stem Cells Transl. Med.* 2015; 4: 695—701.
2. Terzic A., Pfennig M. A., Gores G. J., Happer C. M. Jr. Regenerative medicine build-out. *Stem Cells Trans. Med.* 2015; 4: 1373—9.
3. Коротков С. В., Щерба А. Е., Ефимов Д. Ю. и др. Использование мезенхимальных стволовых клеток при трансплантации печени у пациентов с острым печеночным повреждением. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018; 20 (S1): 173. [Korotkov S. V., Shcherba A. E., Efimov D. Yu. i dr. Use of mesenchymal stem cells in liver transplantation in patients with acute kidney injury. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2018; 20 (S1): 173. (in Russian)]
4. Коротков С. В., Носик А. В., Примакова Е. А. и др. Внутриаартериальная инфузия мезенхимальных стволовых клеток для индукции иммуносупрессии у пациентов после трансплантации почки. *Вестник транс-*

- плантологии и искусственных органов. 2019; 21(5): 153. [Korotkov S. V., Nosik A. V., Primakova E. A. i dr. Intraarterial infusions of mesenchymal stem cells for induction of immunosuppression in patients post kidney transplantation. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2019; 21(5): 153. (in Russian)]
5. Чапленко А. А., Хорольский М. Д., Мельникова Е. В., Меркулов В. А. Актуальные направления применения клеточной терапии в регенеративной медицине. БИО-препараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020; 20(2): 82—8. [Chaplenko A. A., Khorolskiy M. D., Melnikova E. V., Merkulov V. A. Current trends in the use of cell therapy in regenerative medicine. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020; 20(2): 82—8. (in Russian)]
6. Kabat M., Bobkov I., Kumar S., Grumet M. Trends in mesenchymal stem cell clinical trials 2004—2018: is efficacy optimal in a narrow dose range? *Stem Cells Transl. Med.* 2020; 9: 17—27.
7. Wagenaar N., Nijboer C. H., van Bel F. Repair of neonatal brain injury: bringing stem cell-based therapy into clinical practice. *Develop. Med. Child Neurol.* 2017; 59: 997—1003.
8. Naji A., Eitoku M., Favier B. et al. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications. *Cel. Molec. Life Sci.* 2019; 76(17): 3323—48.
9. Andrzejewska A., Lukomska B., Janowski M. Concise review: Mesenchymal stem cells: from roots to boost. *Stem Cells.* 2010; 37: 855—64.
10. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nature Rev. Immunol.* 2020; 20: 269—70.
11. Lukomska B., Stanaszek L., Zuba-Surma E. et al. Challenges and controversies in human mesenchymal stem cells therapy. *Stem Cells Intern.* 2019; art. ID 9628536.
12. Пятигорская Н. В., Тулина М. А., Аладышева Ж. И., Береговых В. В. Международные подходы к регуляции препаратов клеточной терапии. *Вестник РАМН.* 2013; 8: 4—8. [Pyatigorskaya N. V., Tulina M. A., Aladysheva Zh. I., Beregovykh V. V. International approaches to the regulation of cell therapy products. *Vestnik RAMN.* 2013; 8: 4—8. (in Russian)]
13. Knoepfler P. S., Turner L. G. The FDA and the US direct to consumer marketplace for stem cell interventions: a temporal analysis. *Reg. Med.* 2018; 13: 19—27.
14. Бунтовская А. С., Пелешок С. А., Протасов О. В. и др. Передовые терапевтические медицинские продукты: реальность и перспективы. *Клиническая патофизиология.* 2019; 4: 38—47. [Buntovskaya A. S., Peleshok S. A., Protasov O. V. i dr. Advanced medical therapeutic products: reality and perspective. *Klinicheskaya patofiziologiya.* 2019; 4: 38—47. (in Russian)]
15. Ниязов Р. Р., Драницына М. А., Ясный И. Е. и др. Регулирование разработки и внедрения клеточных препаратов за рубежом: опыт Евросоюза и США. *Гены и клетки.* 2020; XV(1): 78—87. [Niyazov R. R., Dranitsyna M. A., Yasny I. E. i dr. Regulation of the research and development of cellular drugs: the experience of European Union and United States. *Geny i kletki.* 2020; XV(1): 78—87. (in Russian)]
16. Кривенко С. И. Медицинское применение продуктов, содержащих жизнеспособные клетки человека, в Республике Беларусь. *Медицинские новости.* 2020; 7: 39—41. [Krivenko S. I. Medical use of products containing viable human cells in the Republic of Belarus. *Meditzinskie novosti.* 2020; 7: 39—41. (in Russian)]
17. Mosanya C. H., Isaacs J. D. Tolerising cellular therapies: what is the promise for autoimmune disease? *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(3): 297—310.
18. Сорока Н. Ф., Потапнев М. П., Мартусевич Н. А. Клеточные технологии в лечении ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2019; 57(6): 685—92. [Soroka N. F., Potapnev M. P., Martusevich N. A. Cell technologies in the treatment of rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019; 57(6): 685—92. (in Russian)]
19. Raileanu V. N., Whiteley J., Chow T. et al. Banking mesenchymal stromal cells from umbilical cord tissue: large size analysis reveals consistency between donors. *Stem Cells Transl. Med.* 2019; 8: 1041—54.
20. Caimi P. F. Reese J., Lee Z., Lazarus H. M. Emerging therapeutic approach for multipotent mesenchymal stromal cells. *Cur. Opin. Hematol.* 2010; 17(6): 505—13.
21. Han Y., Li H., Zhang Y. et al. Mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Cells.* 2019; 8: 886.
22. Исайкина Я. И., Минаковская Н. В., Алейникова О. В. Применение трансплантации мезенхимальных стволовых клеток для лечения стероидрезистентной РТПХ. Сборник материалов XII международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии». Минск, 2017: 71—7. [Isaykina Ya. I., Minakovskaya N. V., Aleinikova O. V. Use of mesenchymal stem cell transplantation for treatment of steroid-resistant graft versus host reaction (GVHR). *Materials of XII international research & production conference “Current problems of pediatric oncology, hematology and immunology”.* Minsk, 2017: 71—7. (in Russian)]
23. Isaikina Y., Minakovskaya N., Aleinikova O. The influence of autologous marrow mesenchymal stem cells infusion on hematopoiesis reconstitution after hematopoietic stem cells autotransplantation in children with oncological and hematological diseases. *Cell Ther. Transplant.* 2008; 1(1): 35—42.
24. Емельянова И. В., Углова Т. А., Исайкина Я. И. Мезенхимальные стволовые клетки в терапии приобретенной апластической анемии. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа.* 2017; 3(3): 428—33. [Emeljanova I. V., Uglova T. A., Isaykina Ya. I. Mesenchymal stem cells in treatment for acquired aplastic anemia. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa.* 2017; 3 (3): 428—33. (in Russian)]
25. Исмаил-Заде Р. С., Жахрид Э. А., Алейникова О. В. Терапия с использованием ЛАК-клеток в условиях системной термохимиотерапии в лечении химиорезистентных злокачественных опухолей у детей. *Вопр. онкологии.* 2010; 56(5): 681—6. [Ismail-Zade R. S., Zhavrid E. A., Aleinikova O. V. LAK-cell therapy and whole-body therapy in the management of chemorefractory tumors. *Vopr. onkologii.* 2010; 56(5): 681—6. (in Russian)]
26. Исайкина Я. И., Алейникова О. В., Жахрид Э. А. и др. Первый опыт комплексного лечения пациентов с глиобластомами с применением вакцинотерапии дендритными клетками. *Онколог. журн.* 2014; 8(2(30)): 69—76. [Isaykina Ya. I., Aleinikova O. V., Zhavrid E. A. i dr. First experience of the complex therapy of patients with

glioblastoma using vaccinothrapy with dendritic cells. Onkolog. zhurn. 2014; 8(2(30)): 69—76. (in Russian)]

27. Hancharou A., Timohina O., Prokhorov A. et al. Efficacy of dendritic cell based immunotherapy for patients with pancreatic cancer. *J. Allergy Clin. Immunol. 2020; 145 (Suppl.): AB242.*

28. Федулов А. С., Борисов А. В., Зафранская М. М. и др. Клеточная терапия рассеянного склероза. Минск: НиктаграфиксПлюс. 2018. 244 с. [Fedulov A. S., Borisov A. V., Zafranskaya M. M. i dr. *Cell therapy of multiple sclerosis. Minsk: NiktagrafiksPlyus. 2018. 244 s. (in Russian)]*

29. Skrahin A., Ahmed R. K., Ferrara G. et al. Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase 1 safety trial. *Lancet Respir. Med. 2014; 2(2): 108—22.*

30. Гуревич Г. Л., Скрягина Е. М., Дюсмикеева М. И., Исайкина Я. И. Результаты лечения мультирезистентного туберкулеза с использованием новых лекарственных средств и клеточных технологий. *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. 2018; 15(1): 40—54. [Gurevich G. L., Skryagina E. M., Dyusmikeeva M. I., Isaykina Ya. I. Results of multidrug-resistant tuberculosis treatment using new drugs and cellular technologies. Vestsi Natsionalnoy Akademii Navuk Belarusi. Ser. med. navuk. 2018; 15(1): 40—54. (in Russian)]*

31. Рушкевич Ю. Н., Космачева С. М., Заброец Г. В. и др. Применение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток для клеточной терапии пациентов с боковым амиотрофическим склерозом в Республике Беларусь. *Клеточные технологии в биологии и медицине. 2015; 2: 130—6. [Rushkevich Yu. N., Kosmacheva S. M., Zabrodets G. V. i dr. The use of autologous mesenchymal stem cells for cell therapy of patients with amyotrophic lateral sclerosis in Belarus.*

Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine. 2015; 2: 130—6. (in Russian)]

32. Hlebokazov F. P., Dakukina T. V., Ighnatenko S. I. et al. Treatment of refractory epilepsy patients with autologous mesenchymal stem cells reduces seizure frequency: An open label study. *Adv. Med. Sci. 2017; 62(2): 273—9.*

33. Букач Д. В. Применение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток в лечении полнослойных поврежденных хряща коленного сустава. *Здравоохранение (Минск). 2019; 10: 40—5. [Bukach D. V. Autologous mesenchymal stem cells application for full thickness knee cartilage injured treatment. Zdravookhranenie (Minsk). 2019; 10: 40—5. (in Russian)]*

34. Букач Д. В., Сироткин Р. С., Скакун П. Г. и др. Аллогенная трансплантация мезенхимальных стволовых клеток для лечения остеоартроза коленных суставов. *Хирургия. Восточная Европа. 2019; 8(2): 273—80. [Bukach D. V., Sirotkin R. S., Skakun P. G. i dr. Allogeneic transplantation of mesenchymal stem cells for treatment of knee osteoarthritis. Khirurgiya. Vostochnaya Evropa. 2019; 8(2): 273—80. (in Russian)]*

35. Баранов Е. В., Третьяк С. И., Василевич И. Б. и др. Клинические возможности применения аутогенных мультипотентных мезенхимных стромальных клеток жировой ткани при лечении пациентов с трофическими язвами нижних конечностей. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2013; 8(2): 78—83 [Baranov E. V., Tretyak S. I., Vasilevich I. B. i dr. The clinical application of autologous mesenchymal stem cells isolated from fat tissue for the treatment of patients with trophic ulcers of lower extremities. Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya. 2013; 8(2): 78—83. (in Russian)]*

Поступила 17.08.2020.

Принята к печати 20.08.2020.

В. Л. КРАСИЛЬНИКОВА, А. Р. ЯРОЦЕВИЧ

ШОВНАЯ РЕПОЗИЦИЯ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ЛИНЗЫ К РАДУЖКЕ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Цель исследования. Проанализировать результаты хирургического лечения пациентов, получивших лечение в отделении микрохирургии глаза № 2 10-й городской клинической больницы г. Минска за период 2018—2019 гг. с дислокацией интраокулярной линзы (ИОЛ) путем ее репозиции к радужке.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 25 пациентов (25 глаз) с дислокацией ИОЛ I—II степени, возраст которых варьировал от 54 до 80 лет (14 мужчин и 11 женщин). Данным пациентам в ходе операции факоэмульсификации катаракты были имплантированы ИОЛ: Alcon IQ — 11 глаз, Alcon SA60AT — 9 глаз, Envista MX60 — 5 глаз, давность операции имплантации в среднем составила $5 \pm 2,4$ года. Всем пациентам проводились основные методы офтальмологического обследования: визометрия, биомикроскопия, авторефрактометрия, тонометрия, ОКТ макулы, ультразвуковая биомикроскопия, подсчет эндотелиальных клеток, ультразвуковое А- и В-сканирование, электрофизиологическое обследование сетчатки.

Результаты. Сроки наблюдения после репозиции ИОЛ составили от 1 нед до 18 мес. В послеоперационном периоде улучшение остроты зрения наблюдалось у всех пациентов. Дислокации или децентрации ИОЛ, осложнений со стороны сетчатки и стекловидного тела, прорезывания швов не наблюдалось за весь период наблюдения.

Заключение. Данный способ минимизирует риск развития интра- и послеоперационных осложнений, снижающих функциональный эффект хирургической реабилитации. Динамическая оценка клинко-функциональных результатов и состояния эндотелия роговицы при сроках наблюдения 12 мес показала, что преимуществами данной технологии хирургического лечения являются ее безопасность (потеря эндотелиальных клеток роговицы относительно исходного уровня — 4,7%), низкие значения индуцированного роговичного астигматизма, а также высокий и стабильный зрительный эффект.

Ключевые слова: дислокация интраокулярной линзы, репозиция интраокулярной линзы к радужке, подшивание интраокулярной линзы.

Objective. The aim of the study was to analyze the results of surgical treatment of patients having been treated at Department of Eye Microsurgery No. 2 of Minsk City Clinical Hospital No. 10 for 2018-2019 with the IOL dislocation by its reposition to the iris.

Material and methods. Twenty five persons (25 eyes) with IOLs dislocation grade I – II aged 54 to 80 years (14 men and 11 women) were under observation. Those patients were implanted IOLs during phacoemulsifications including Alcon IQ in 11 eyes, Alcon SA60AT in 9 eyes, Envista MX60 in 5 eyes. The implantations were performed 5 ± 2.4 years ago. All the patients were examined by the major ophthalmologic methods: visometry, biomicroscopy, autorefractometry, tonometry, macula optical coherent tomography, ultrasonic biomicroscopy, epithelial cells count, ultrasonic A- and B-scanning, retina electrophysiological examinations.

Results. The patients had been surveyed for 1 week to 18 months after the IOL repositions. The vision acuity had improved in the postoperative period in every patient. Neither IOL dislocation nor decentralization was observed as well as no retina or vitreous body associated complications or suture cutting were registered within the observation period.

Conclusion. The technique allowed minimize the risk for intra- or postoperative complications reducing the surgical rehabilitation functional effect. The dynamic evaluation of the clinic-functional results and the corneal endothelium state in 12 months showed the surgical procedure advantages were the following: safety (the corneal endothelial cells loss 7.4% of the initial level), low values of the induced corneal astigmatism as well as a high and stable vision effect.

Key words: dislocation of the intraocular lens, reposition of the intraocular lens to the iris, suturing of the IOL.

HEALTHCARE. 2020; 11: 61—65.

SUTURAL INTRAOCULAR LENS REPOSITION TO IRIS

V. L. Krasilnikova, A. R. Yarotsevich

Несмотря на современное развитие технологии хирургического лечения катаракты, актуальным остается вопрос дислокаций интраокулярной линзы (ИОЛ) и комплекса ИОЛ с капсульным мешком [1].

На сегодняшний день факоэмульсификация является основным методом хирургического лечения катаракты, позволяющим получить высокие клинко-функциональные результаты

при наименьшем риске развития осложнений как во время проведения операции, так и в послеоперационном периоде [1].

Дислокация ИОЛ может происходить в ближайшем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки. В отдаленном периоде, в среднем через 5—10 лет после операции факоэмульсификации катаракты, дислокация наблюдается чаще и встречается у 0,2—2,8% пациентов.

Дислокация комплекса ИОЛ-капсульный мешок была впервые описана в 1993 г., в последнее время отмечается тенденция к увеличению ее встречаемости [2].

К причинам дислокации относятся: нарушение прочности цинновых связок и задней капсулы при травме головы и глаза, псевдоэкзофтальмическом синдроме, перенесенных ранее внутриглазных операциях, осевой миопии, увеите, пигментном ретините, системных заболеваниях соединительной ткани (синдром Марфана, врожденные заболевания соединительной ткани).

Имплантиция ИОЛ в сохраненный капсульный мешок является оптимальным методом для восстановления зрительных функций, определения соотношений анатомо-функциональных структур глаза [1, 2].

Стабильность хрусталика обеспечивается за счет частично перекрещивающихся волокон поддерживающей его цинновой связки, которые прочно вплетаются в капсулу хрусталика и в передние слои стекловидного тела. Со стекловидным телом хрусталик прочно связан посредством связки Вигера, волокна которой также вплетаются как в капсулу хрусталика, так и в передние слои стекловидного тела [2]. Таким образом формируется связочный аппарат хрусталика, имеющий прочную связь со стекловидным телом.

Нарушение целостности капсульного мешка влечет ряд серьезных осложнений. Смещение в афакичных глазах стекловидного тела кпереди ведет к повышению риска развития отслойки сетчатки вследствие снижения давления у заднего полюса глаза. Зрачковый блок и блок угла передней камеры витреальными структурами ведет к развитию вторичной глаукомы. Контакт волокон стекловидного тела с эндотелием роговицы приводит к развитию дистрофии роговицы. Как осложнение афакии развивается макулодистрофия. При афакии чувствительность зрительных клеток и клеток пигментного эпителия увеличивается до 6 раз, в таких условиях доступные свету структуры глаза легко подвергаются не только фотоокислению, но и получают значительное фотоповреждение при световой волне короче 400 нм [3]. Оптимальная интраокулярная коррекция афакии снижает риск развития данных осложнений и способствует восстановлению соотношений анатомо-функциональных структур глазного яблока, повышению остроты зрения.

Часто хирурги сталкиваются с ситуацией полного или частичного повреждения капсульного мешка, которые составляют 15—18% от всех случаев афакии [2]. Такие состояния могут быть обусловлены ранее проведенной экстракцией катаракты, травматическим повреждением глаза, заменой ИОЛ. В 12% случаев после травмы глаза отмечается дислокация хрусталика, поэтому во время операции не всегда удается сохранить заднюю капсулу.

По способу расположения гаптических элементов выделяются следующие группы ИОЛ: с переднекамерной фиксацией (в углу передней камеры, в области зрачка радужки) и с заднекамерной фиксацией (подшивание ИОЛ к радужке, сулькусная фиксация, склеральная, в капсульный мешок).

Шовная фиксация заднекамерных ИОЛ к радужке часто применяется в осложненных случаях экстракции катаракты при отсутствии или недостаточности капсульной поддержки, репозиции ИОЛ, вторичной имплантации ИОЛ. У данного способа фиксации есть ряд недостатков: контакт ИОЛ с радужкой может приводить к дисперсии пигмента, ириту, атрофии радужки, пигментной глаукоме, прорезыванию швов с последующей дислокацией ИОЛ в полость стекловидного тела. Травматизация радужки во время хирургических манипуляций может вызвать нарушение гематоофтальмического барьера, что увеличивает риск экссудативно-воспалительной реакции, геморрагических осложнений [1].

К преимуществам данного способа фиксации можно отнести сохранную ограниченную диафрагмальную функцию зрачка, стабильное положение ИОЛ в раннем и позднем послеоперационном периоде, высокий клинический результат. Биоразлагаемость шовного материала при подшивании к радужке меньше, чем к склере. Некоторые авторы указывают на меньшее число осложнений в случае фиксации ИОЛ к радужке по сравнению с переднекамерными ИОЛ и ИОЛ с трансклеральной фиксацией [2, 3].

Хирургическое лечение дислоцированной ИОЛ может осуществляться разными способами: репозиция или удаление дислоцированной ИОЛ с имплантацией новой заднекамерной или переднекамерной линзы. Локализация и протяженность дефекта капсулы хрусталика, анатомо-функциональное состояние передней и задней камер глаза, обширность дефекта радужки,

сохранность диафрагмальной функции радужки, особенности ИОЛ определяют тактику интраокулярной коррекции афакии и способа репозиции ИОЛ.

Несмотря на то что дислокация ИОЛ является относительно редким осложнением катарактальной хирургии, оно требует выработки правильной тактики с учетом модели дислоцированной ИОЛ, оценки остатков капсульного мешка, сопутствующих осложнений.

Цель исследования — проанализировать результаты хирургического лечения пациентов, получивших лечение в отделении микрохирургии глаза № 2 10-й городской клинической больницы г. Минска за период 2018—2019 гг. с дислокацией ИОЛ путем ее репозиции к радужке.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 25 пациентов (25 глаз) с дислокацией ИОЛ I—II степени, возраст которых варьировал от 54 до 80 лет, было 14 мужчин и 11 женщин. Данным пациентам в ходе операции факоэмульсификации катаракты были имплантированы следующие модели ИОЛ: Alcon IQ — 11 глаз, Alcon SA60AT — 9 глаз, Envista MX60 — 5 глаз, давность операции в среднем составила $5 \pm 2,4$ года.

В среднем через 5 лет после операции факоэмульсификации у 19 пациентов отмечалось постепенное некорректируемое безболезненное снижение зрения без видимых причин, обусловленное слабостью либо разрывом цинновых связок на значительном протяжении, у 6 пациентов — в результате тупой травмы глаза или головы со снижением остроты зрения после травмы.

Показаниями к репозиции ИОЛ были: подвывих ИОЛ I—II степени, острота зрения с коррекцией $0,2 \pm 0,1$, отсутствие сопутствующей патологии глаза, при которой противопоказаны другие виды интраокулярных вмешательств (острые воспалительные заболевания глаза, внутриглазные новообразования, некомпенсированная глаукома, буллезная кератопатия и низкая плотность эндотелиальных клеток, неоваскуляризация, обширные синехии, облитерация и другие грубые структурные изменения угла передней камеры, неоперабельная отслойка сетчатки, полная атрофия зрительного нерва, корковая слепота, прогрессирующие дистрофии радужной оболочки, общесоматические заболевания в стадии декомпенсации и онкологические заболевания).

В ходе дооперационного обследования проводились следующие методы: визометрия, биомикроскопия, авторефрактометрия, тонометрия, ОКТ макулы, ультразвуковая биомикроскопия (УБМ), подсчет эндотелиальных клеток, ультразвуковое А- и В-сканирование.

В предоперационном обследовании при биомикроскопии оценивали состояние придаточного аппарата глаза, конъюнктивы, роговицы, наличие ее дистрофических и дегенеративных изменений, глубину и равномерность передней камеры (наличие дисперсии пигмента, грыжи стекловидного тела), радужной оболочки (наличие дистрофии, синехий, псевдоэксфолиаций, диафрагмальную функцию зрачка), положение ИОЛ, состояние капсульного мешка и связочного аппарата.

Степень дислокации ИОЛ определяли по классификации Н. П. Паштаева для определения положения нативного хрусталика [1]:

- при I степени хрусталик не имеет бокового смещения по отношению к оптической оси глаза. Волокна цинновой связки частично сохранены и равномерно распределены по всей окружности хрусталика. Возможны незначительные смещения вдоль оптической оси глаза. Наблюдается равномерное изменение глубины передней камеры, факодонез, иридодонез;

- при II степени хрусталик имеет боковое смещение по отношению к оптической оси глаза. Край хрусталика не заходит за оптическую ось. Ограниченный разрыв цинновой связки ведет к смещению хрусталика в сторону оставшихся волокон. Могут наблюдаться неравномерное углубление передней камеры, выраженный факодонез, иридодонез;

- при III степени край хрусталика смещается за оптическую ось глаза. Цинновая связка разорвана больше чем на половину своей окружности. Нередко наблюдаются неравномерное углубление передней камеры, выраженный факодонез, иридодонез. Хрусталик, оторванный от цинновой связки на значительном протяжении, помимо бокового смещения, подвижен в переднезаднем направлении и может значительно отклониться в стекловидное тело.

Острота зрения пациентов до операции составила в среднем $0,06 \pm 0,1$ без коррекции, с коррекцией — $0,2 \pm 0,1$.

Репозицию ИОЛ осуществляли наложением двух узловых швов 9.0 в средней трети радужки на 12 и 6 часах, фиксируя гаптические элементы

ИОЛ у их основания к радужке, с шириной захвата радужки 2—3 мм с целью недопущения овализации зрачка. В послеоперационном периоде проводились все вышеперечисленные методы офтальмологического обследования, сроки наблюдения после репозиции ИОЛ составили от 1 нед до 18 мес.

В 1-е и 7-е сутки, через 1, 3, 6, 9 мес и 1 год оценивали состояние переднего и заднего отделов глаза, наличие признаков воспаления, положение ИОЛ, а также проводили визометрию, рефрактометрию и кератометрию. Оптическую биометрию осуществляли на оптическом когерентном томографе, измеряли глубину передней камеры и величину переднезадней оси глаза. В ходе ультразвукового исследования исключали грубую патологию стекловидного тела (гемофтальм, выраженная деструкция стекловидного тела) и сетчатки (отслойка сетчатки, грубые фиброзные изменения в центральной зоне сетчатки). Оптическую когерентную томографию сетчатки проводили для оценки средней центральной фовеолярной толщины. Определяли состояние эндотелиальных клеток по сравнению с дооперационными значениями и в течение всего срока наблюдения.

При помощи УБМ определяли положение ИОЛ относительно оптической оси глаза, радужки и цилиарного тела, децентрацию и наклон ИОЛ, протяженность дефекта цинновых связок. УБМ позволяет диагностировать начальные проявления децентрации ИОЛ еще при отсутствии клинических признаков и выявить изменения положения ИОЛ по нарушению топографических соотношений элементов ИОЛ структурами глаза. На 12, 6, 3 и 9 часах оценивали глубину передней камеры, дистанцию «трабекула — радужка», «радужка — гаптические элементы», толщину цилиарного тела, положение ИОЛ во фронтальной плоскости.

Результаты и обсуждение

В послеоперационном периоде улучшение остроты зрения наблюдалось у всех пациентов. Острота зрения 0,3—0,8 была достигнута у 15 (60%) пациентов, 0,1—0,2 — у 8 (32%), 0,09 — у 2 (8%) пациентов. Низкие зрительные функции были связаны с имеющимися у пациентов до репозиции изменениями сетчатки и зрительного нерва. В последующие сроки послеоперационного наблюдения (6—12 мес) острота зрения пациентов оставалась стабильной.

Во время операции в 1 случае возникли трудности с обнаружением гаптического элемента ИОЛ при ригидном узком зрачке, что было устранено «приподниманием» ИОЛ к задней поверхности радужки для определения ее контура.

Ранний послеоперационный период у 23 (92%) пациентов протекал спокойно. В 2 (8%) глазах наблюдалась реактивная гипертензия глаза в 1-е сутки после операции с повышением ВГД от 26 до 32 мм рт. ст. Возможными причинами повышения ВГД могли быть невозможность полного удаления вискоэластика и хирургическая травма, связанная с манипуляциями на сосудистой оболочке. Транзиторное повышение ВГД удалось купировать на 2—3-и сутки после операции с назначением местных гипотензивных препаратов.

Полученные данные о плотности эндотелиальных клеток в послеоперационной динамике показали, что в результате репозиции ИОЛ потеря эндотелиальных клеток роговицы в среднем составила 4,7% от исходного уровня. Средняя плотность эндотелиальных клеток в первые 3 сут после операции оставалась достаточно высокой — 1910 ± 205 к 2050 ± 175 кл/мм² относительно исходной ($p > 0,05$) и не изменялась при длительности послеоперационного наблюдения 12 мес.

При проведении УБМ на 12, 6, 3 и 9 часах оценивали глубину передней камеры, дистанцию «трабекула — радужка», «радужка — гаптические элементы», толщину цилиарного тела, положение ИОЛ во фронтальной плоскости — во всех случаях определялось стабильное положение ИОЛ относительно оптической оси глаза, радужки и цилиарного тела, децентрации и наклона ИОЛ выявлено не было.

На 1 глазу через 4 мес после имплантации возник кистозный макулярный отек, подтвержденный снижением остроты зрения, данными офтальмоскопии и оптической когерентной томографии. Отек был купирован, полное восстановление зрительных функций отмечено через 1 мес после назначения интенсивной местной и системной противовоспалительной терапии стероидными и нестероидными препаратами. В раннем и позднем послеоперационном периоде дислокации или децентрации ИОЛ, прорезывания швов не наблюдалось.

К л и н и ч е с к и й с л у ч а й. Больной Н., 65 лет, проходил лечение в отделении микрохирургии глаза № 2 10-й городской клинической

больницы в 2018 г. с диагнозом «Правый глаз — артефакция, дислокация ИОЛ I степени. Левый глаз — начальная катаракта, псевдоэкзофолиативный синдром». В анамнезе — фактоэмульсификация катаракты правого глаза с имплантацией ИОЛ SA60AT в 2012 г., операция прошла без осложнений. Острота зрения правого глаза — 0,07, с коррекцией — 0,2. ВГД ОД — 23 мм рт. ст, кератометрия ОД — 41.25 D 45.75 D ax 81, плотность эндотелиальных клеток до операции — 2100 кл/мм³. При проведении УБМ определялась дислокация комплекса ИОЛ — капсульный мешок I степени, разрыв цинновых связок более 30°.

Пациенту проведена репозиция ИОЛ к радужке с фиксацией гаптики ИОЛ узловыми швами 9.0 на 6 и 12 часах в средней трети радужки с шириной захвата радужки 2—3 мм. При осмотре правого глаза в раннем и позднем послеоперационном периодах отмечалось стабильное положение ИОЛ, артефактоденез отсутствовал, прорезывание шва не происходило. Острота зрения: 0.4 sph — 0.50 д = 0.6, ВГД — 18 мм рт. ст., кератометрия — 41.50 D 45.25 D ax 62.0, уменьшение плотности эндотелиальных клеток роговицы на 2%.

Таким образом, при данном способе хирургического лечения обеспечивается стабильная фиксация ИОЛ, имеется возможность центрации ИОЛ в ходе операции, наблюдается минимизация индуцированного роговичного астигматизма.

Репозиция ИОЛ к радужке может быть затруднена сложностью захвата гаптического элемента в шов, поскольку опорные элементы фиксируются к радужке «вслепую».

Контактная информация:

Яроцевич Анна Ромуальдовна — аспирант кафедры офтальмологии.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск.
Сл. тел. + 375 17 340-02-51.

Участие авторов:

Концепция дизайна исследования: В. Л. К., А. Р. Я.

Сбор и обработка материала: В. Л. К., А. Р. Я.

Статистическая обработка материала: В. Л. К., А. Р. Я.

Написание текста: В. Л. К., А. Р. Я.

Редактирование текста: В. Л. К., А. Р. Я.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ушаков С. А., Фокин В. П., Исакова И. А., Нестерова Е. С. Имплантация гибких ИОЛ в осложненных случаях. Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии. Под ред. Х. П. Тахчиди. 2010. С. 195. [Ushakov S. A., Fokin V. P., Isakova I. A., Nesterova Ye. S. Flexible IOL implantation in complicated cases. *Sovremennyye tekhnologii kataraktalnoy i refraktsionnoy khirurgii. Pod red. H. P. Tahchidi. 2010. S. 195 (in Russian)*]
2. Запужкалов И. В., Кочмала О. Б., Жуков С. А., Кривошеина О. И. Модифицированный способ фиксации заднекамерных интраокулярных линз при нарушении опорной функции капсулы хрусталика. Офтальмохирургия. 2009; 6: 16—20. [Zapuskalov I. V., Kochmala O. B., Zhukov S. A., Krivosheina O. I. Modified method of fixation of posterior chamber intraocular lenses in case of impaired support function of the lens capsule. *Oftalmokhirurgiya. 2009; 6: 16—20. (in Russian)*]
3. Куликов А. Н., Кокарева Е. В., Дзилихов А. А. и др. Анализ динамики положения интраокулярной линзы после фактоэмульсификации по данным низкокогерентной рефлектометрии, ультразвуковой биомикроскопии и оптической когерентной томографии. Современные технологии в офтальмологии. 2018; 4: 127. [Kulikov A. N., Kokareva Ye. V., Dzilikhov A. A. et al. Analysis of the dynamics of the position of the intraocular lens after phacoemulsification according to the data of low-coherence reflectometry, ultrasonic biomicroscopy and optical coherence tomography. *Sovremennyye tekhnologii v oftalmologii. 2018; 4: 127. (in Russian)*]

Поступила 23.09.2020.

Принята к печати 25.09.2020.

Е. В. МИЛОШЕВСКИЙ, Т. А. ИМШЕНЕЦКАЯ

ВЛИЯНИЕ МИКРОИМПУЛЬСНОЙ ТРАНССКЛЕРАЛЬНОЙ ЦИКЛОФОТОКОАГУЛЯЦИИ НА ЭНДОТЕЛИЙ РОГОВИЦЫ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценить влияние микроимпульсной транссклеральной циклофотокоагуляции на эндотелий роговицы, а именно на показатели плотности эндотелиальных клеток (ECD) и процент клеток гексагонального типа (HEX).

Материал и методы. Выполнено проспективное исследование, в которое включен 21 пациент (34 глаза) с первичной открытоугольной и псевдоэкссфолиативной глаукомой I—III стадии, которым было проведено лечение методом микроимпульсной транссклеральной циклофотокоагуляции. В разные сроки наблюдения проводилось измерение ECD и процента гексагональных клеток в центральной зоне роговицы. Период наблюдения составил 12 мес.

Результаты. Различия между показателями ECD до операции (2471 с/мм²) и через 12 мес (2446 с/мм²) статистически не значимы ($p=0,105$). Установлено статистически значимое ($p=0,0001$) увеличение процента гексагональных клеток: до операции — 49,5, через 12 мес — 52.

Заключение. Микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция не вызывает статистически значимого снижения ECD. После проведенного лечения статистически значимо увеличивается процент гексагональных клеток по отношению к другим типам.

Ключевые слова: глаукома, циклофотокоагуляция, микроимпульсная циклофотокоагуляция, плотность эндотелиальных клеток, процент гексагональных клеток.

Objective. To evaluate the micropulse transscleral cyclophotocoagulation effect on the corneal endothelium, namely on the endothelial cell density (ECD) and the percentage of hexagonal cells (HEX).

Materials and methods. A prospective study including 21 patients (34 eyes) with primary open-angle and pseudoexfoliative glaucoma stage 1—3 treated with micropulse transscleral cyclophotocoagulation was performed. At different periods of observation, the density of endothelial cells and the HEX percentage in the central zone of the cornea were measured. The observation period was 12 months.

Results. The differences between the CD values before the surgery (Me 2471) and after 12 months (Me 2446) were not statistically significant ($p = 0.105$). A statistically significant ($p = 0.0001$) increase in the HEX percentage was found: before the surgery — Me 49.5 and after 12 months — Me 52.

Conclusion. The micro-pulse transscleral cyclophotocoagulation does not cause a statistically significant decrease in the ECD values. After the treatment, the HEX percentage increase reliably as compared to the levels of the cells of other types. The method has no negative effect on the corneal endothelium.

Key words: glaucoma, cyclophotocoagulation, micropulse cyclophotocoagulation, endothelial cell density, percentage of hexagonal cells.

HEALTHCARE. 2020; 11: 66—70.

EFFECT OF MICRO-PULSE TRANSSCLERAL CYCLOPHOTOCOAGULATION ON CORNEAL ENDOTHELIUM

E. V. Miloshevsky, T. A. Imshanetskaya

Микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция (ЦФК) является новым методом лазерного лечения глаукомы. При традиционной транссклеральной ЦФК используется воздействие непрерывной волны лазерного излучения на цилиарное тело, время одного импульса составляет от 1 до 2 с. При таком длительном воздействии лазерное излучение оказывает выраженный термический эффект не только на клетки цилиарного эпителия, но и на близлежащие структуры, с чем зачастую и связаны тяжелые осложнения [1, 2]. В микроимпульсном режиме чередуются активные (0,5 мс) и неактивные (1,1 мс) циклы, что позволяет пигментным клеткам цилиарного тела

поглотить энергию, а близлежащие непигментированные ткани остаются интактными [3, 4]. Первые и последующие результаты применения метода показали высокую эффективность и отсутствие серьезных осложнений [3, 15, 16].

Однако в имеющейся отечественной и зарубежной научной литературе нет данных о влиянии микроимпульсной ЦФК и лазерного излучения с длиной волны 810 нм на эндотелий роговицы.

Целью исследования явилась оценка влияния воздействия микроимпульсной транссклеральной ЦФК на эндотелий роговицы, в частности на плотность эндотелиальных клеток (ECD) и процент клеток гексагональной формы (HEX).

Материал и методы

В период с 2018 по 2019 г. методом микроимпульсной транссклеральной ЦФК был прооперирован 21 пациент (34 глаза). Средний возраст составил $62,9 \pm 8,1$ года, средняя продолжительность заболевания — $5,7 \pm 4,5$ года. В группе было 10 мужчин и 11 женщин. Из исследования исключены пациенты, которым в период наблюдения выполняли дополнительные хирургические вмешательства. Общие исходные данные представлены в табл. 1.

Всем пациентам выполнялось стандартное клиническое обследование, включая определение максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ), внутриглазного давления (ВГД), биомикроскопию переднего отрезка глаза, статическую периметрию, оптическую когерентную томографию диска ОКД зрительного нерва, измерение ECD и процента гексагональных клеток. В данной статье мы остановимся на обсуждении последних двух параметров, а также МКОЗ.

ECD — показатель количества ЭК на мм^2 ($\text{с}/\text{мм}^2$). Установлено, что существенное уменьшение плотности ЭК напрямую влияет на снижение функциональности и прозрачности роговицы [19].

Второй оцениваемый параметр — процент гексагональных клеток (HEX), который показывает процентное отношение гексагональных клеток к другим типам относительно общего числа. Именно гексагональные клетки регулируют поступление влаги передней камеры

и питательных веществ в строму, а также обеспечивают прозрачность роговицы [20].

Все операции проводились одним хирургом в условиях лазерной операционной. В предоперационном периоде в оперируемый глаз выполнялась инстилляция 0,1 мл 0,5%-го раствора тимолола; внутримышечно вводился 1,0 мл 30%-го раствора кеторола. Эпibuльбарно трехкратно проводили инстилляции 1%-ым раствором тетракаина. Выполняли общепринятую обработку операционного поля, местную анестезию 2%-ым раствором лидокаина гидрохлорида — 2 мл (ретробульбарно, акинезия). Воздействие проводилось наконечником с длиной волны 810 нм, в верхней и нижней полусферах глаза в 3 мм от лимба, с 9:30 до 2:30 и с 3:30 до 8:30 условного циферблата. Время воздействия — 80—140 с на полусферу.

Измерение ECD и HEX проводили в центральной зоне на эндотелиальном микроскопе EM-3000 (Tomey, Япония).

Статистическую обработку результатов клинического исследования осуществляли на персональной ЭВМ с использованием статистических пакетов «STATISTICA 10» (StatSoft Inc., США). Для проверки нормальности распределения признаков в группах использовали совокупные данные (критерий Шапиро — Уилка, показатели асимметрии и эксцесса, описательные характеристики (M, Me, Mo), гистограммы распределения и квартильные диаграммы). Сравнение 4 зависимых количественных

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика пациентов с глаукомой

Показатель	Значение
Кол-во глаз (пациентов)	34 (21)
Средний возраст, лет	$62,9 \pm 8,1$
Пол:	
муж.	10
жен.	11
Предшествующая селективная трабекулопластика	4
Длительность заболевания, лет	$5,7 \pm 4,5$
Количество принимаемых ЛС	$2,8 \pm 0,4$
Диагноз:	
первичная открытоугольная глаукома	29
псевдоэкссфолиативная глаукома	5
Стадия:	
IВ	3
IIВ	23
IIIВ	8
Плотность ЭК, $\text{с}/\text{мм}^2$	2476 ± 155
Гексагональные клетки, %	$49,3 \pm 7$
Максимальная корригируемая острота зрения	$0,7 \pm 0,3$

Примечание: ЛС — лекарственное средство; ЭК — эндотелиальные клетки.

данных (повторных измерений), а именно значений показателей до операции и через 3, 6, 12 мес, проводили с применением непараметрического аналога дисперсионного анализа (критерий Фридмана — Friedman ANOVA test). При обнаружении различий выполняли апостериорные (попарные) сравнения по зависимым переменным с помощью критерия Вилкоксона (W) для парных сравнений. При анализе 4 измерений проводили 3 пары сравнений, критический уровень значимости уменьшали до $p_{\text{крит.}} = 0,05/3 = 0,0167$.

Результаты и обсуждение

Срок наблюдения составил 12 мес. Наблюдение за пациентами осуществлялось на следующий день после операции, через 1 нед, 1, 3, 6, 12 мес. Эндотелиальная биомикроскопия проводилась через 3, 6 и 12 мес после лечения (табл. 2).

При множественных сравнениях по критерию Фридмана (Fr) различия между показателями ECD до операции и через 3, 6 и 12 мес статистически незначимы (Fr=6,133; df=3; p=0,105). При проведении попарного сравнения отмечается статистически значимое снижение ECD через 3 мес после лечения (T=136,0; Z=2,761; p=0,006). Различия значений ECD до операции и через 6 мес (W, T=181,0; Z=1,992; p=0,046, при

поправке Бонферрони $p_{\text{крит.}}=0,0167$), а также различия между значениями до операции и через 12 мес (W, T=176,5; Z=2,069; p=0,039, при поправке Бонферрони $p_{\text{крит.}}=0,0167$) статистически незначимы (рис., а).

Различия HEX до операции и через 3, 6 и 12 мес при множественных сравнениях по критерию Фридмана статистически значимы (Fr=21,027; df=3; p=0,0001). Попарное сравнение показателей не выявило различий между значениями HEX до операции и через 3 мес (W, T=216,0; Z=0,627; p>0,05). Статистически подтверждены различия HEX у пациентов до операции и через 6 мес (W, T=11,5; Z=3,02; p=0,003), до операции и через 12 мес (W, T=82,5; Z=3,676; p<0,001). Среднее значение увеличилось с 49,5 до 52% (рис., б).

МКОЗ оставалась стабильной на протяжении всего срока наблюдения, отмечалось увеличение нижнего квартиля с 0,5 до 0,6.

К наиболее серьезным осложнениям хирургии глаукомы помимо гипотонии, синдрома мелкой передней камеры, развития цилиохориоидальной отслойки и др. относится эндотелиальная дистрофия [5, 6]. Развитие ее связано со снижением плотности и количества ЭК после проведенного хирургического лечения. Так, через 1 год после проведенной синустрабекулэктомии ECD снижается на 4,2—10% [9—11],

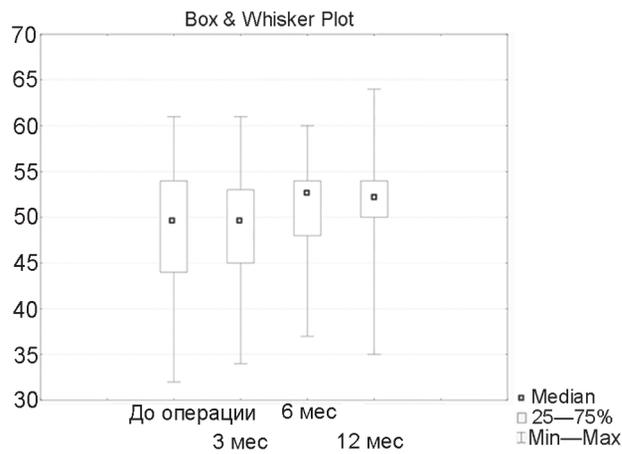
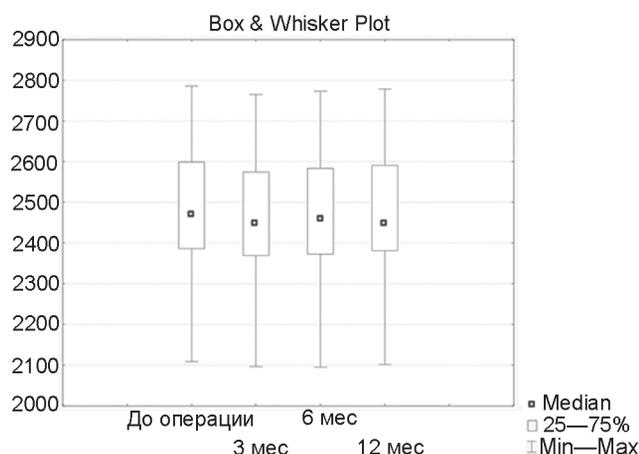


Рис. Динамика ECD (а) и HEX (б) у пациентов с глаукомой

Таблица 2

Изменение показателей ECD, HEX и МКОЗ у пациентов с глаукомой

Показатель	До операции	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
ECD, c/mm^2	2471 [2386—2599]	2450 [2369—2575]	2457 [2373—2584]	2446 [2382—2591]
HEX, %	49,5 [44—54]	49,5 [45—53]	52,5 [48—54]	52,0 [50—54]
МКОЗ	0,8 [0,5—1,0]	0,8 [0,6—1,0]	0,8 [0,6—1,0]	0,8 [0,6—1,0]

после имплантации дренажных устройств — на 10,5—18% [6—8]. При изучении влияния селективной трабекулопластики различными авторами не было выявлено статистически достоверной разницы до и после операции [12—14].

Внимание к эндотелию обусловлено тем, что пациенты с глаукомой имеют изначально более низкую плотность ЭК по сравнению со здоровыми пациентами схожей возрастной группы [17, 18]. Это может быть вызвано непосредственным влиянием повышенного ВГД и цитотоксичным действием длительно применяемых гипотензивных ЛС, как самих действующих веществ, так и консервантов, входящих в состав.

В связи с этим возникает необходимость более детального изучения влияния разных методов хирургического лечения, в том числе и лазерного, для снижения послеоперационных рисков.

Исходя из полученных данных, показатели ECD до операции и в конце срока наблюдения статистически незначимы. Выявлено снижение ECD относительно исходной плотности на 1,1% в количественном отношении. Однако следует учитывать, что у здорового пациента без сопутствующей глазной патологии снижение плотности на 0,6—0,8% за 1 год считается нормой в связи с естественным процессом старения [21]. Наличие глаукомы и применение гипотензивных ЛС усиливают скорость снижения ECD [21—23]. Вышесказанное позволяет сделать заключение, что проведение лечения методом микроимпульсной ЦФК не вызывает негативно влияния на плотность ЭК.

Что касается показателя НЕХ, отмечалось постепенное увеличение ($p < 0,05$) процентного соотношения гексагональных клеток, что, по видимому, связано со снижением уровня ВГД, а также, возможно, со снижением количества применяемых антиглаукомных ЛС и их цитотоксическим влиянием. Стабильность значений МКОЗ также свидетельствует об отсутствии негативного влияния на роговицу.

Таким образом, микроимпульсная транссклеральная ЦФК не вызывает выраженного статистически значимого снижения ECD. После проведенного лечения статистически значимо увеличивается НЕХ, что позволяет сделать заключение о том, что метод не оказывает негативного влияния на эндотелий роговицы.

Однако требуются дальнейшие исследования с большим количеством пациентов, а так-

же с группой сравнения для исключения влияния таких факторов, как естественное старение, применяемые ЛС и др. По нашему мнению, необходимо изучить состояние эндотелия в различных сегментах, включая нижний и верхний, а также провести исследование в раннем послеоперационном периоде (через 1 сут и через 1 нед после операции).

Контактная информация:

Милошевский Евгений Валентинович — ст. преподаватель кафедры офтальмологии.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 340-02-51.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т. А. И., Е. В. М.

Написание текста: Е. В. М., Т. А. И.

Редактирование: Т. А. И.

Выполнение исследований: Е. В. М.

Выполнение хирургического лечения: Е. В. М.

Статистическая обработка данных: Е. В. М., Т. А. И.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bloom P. A., Tsai J. C., Sharma K. et al. "Cyclodiode". *Trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of advanced refractory glaucoma. Ophthalmology.* 1997; 104(9): 1508—20.
2. Kirwan J. F., Shah P., Khaw P. T. *Diode laser cyclophotocoagulation: role in the management of refractory pediatric glaucomas. Ophthalmology.* 2002;109(2): 316—23.
3. Tan A. M., Chockalingam M., Aquino M. C. et al. *Micropulsetransscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. Clin.Exper.Ophthalmol.* 2010; 38: 266—72.
4. Radcliffe N. M. *Redefining cyclophotocoagulation with modified LASER delivery. Ophthalmology.* 2016. <https://europeophthalmologytimes.com/view/redefining-cyclophotocoagulation-modified-laser-delivery-abstract>.
5. Липатов Д. В., Чистяков Т. А., Кузьмин А. Г. Оценка результатов дренажной хирургии вторичной неоваскулярной глаукомы у пациентов с сахарным диабетом (итоги 9-летнего наблюдения). *Точка зрения. Восток — Запад.* 2016; (1): 88—90. [Lipatov D. V., Chistyakov T. A., Kuzmin A. G. *Evaluation of the results of drainage surgery of secondary neovascular glaucoma in patients with diabetes mellitus (results of 9-year follow-up). Tochka zreniya. Vostok — Zapad.* 2016; (1): 88—90. (inRussian)]
6. Lee E. K., Yun Y. J., Lee J. E., et al. *Changes in corneal endothelial cells after Ahmed glaucoma valve implantation: 2-year follow-up. Am. J.Ophthalmol.* 2009; 148(3): 361—7.
7. Lim K. S. *Corneal endothelial cell damage from glaucoma drainage device materials. Cornea.* 2003; 22(4): 352—4.
8. Kim C. S., Yim J. H., Lee E. K. et al. *Changes in corneal endothelial cell density and morphology after Ahmed glaucoma valve implantation during the first year of follow-up. Clin. Exper. Ophthalmol.* 2008; 36: 142—7.
9. Storr-Paulsen T., Norregaard J. C., Ahmed S. et al. *Corneal endothelial cell loss after mitomycin C-augmented trabeculectomy. J. Glaucoma.* 2008;17(8): 654—7.

10. Arnavielle S., Lafontaine P. O., Bidot S. et al. Corneal endothelial cell changes after trabeculectomy and deep sclerectomy. *J. Glaucoma*. 2007;16(3): 324—8.
11. Casini G., Lojudice P., Pellegrini M. et al. Trabeculectomy versus EX-PRESS shunt versus Ahmed valve implant: short-term effects on corneal endothelial cells. *Am. J. Ophthalmol*. 2015; 160(6): 1185—90.
12. Traverso C., Cohen E. J., Groden L. R. et al. Central corneal endothelial cell density after argon laser trabeculectomy. *Arch. Ophthalmol*. 1984; 102(9): 1322—4.
13. Lesiewska-Junk H., Malukiewicz-Wisniewska G. Corneal endothelial cell density and corneal thickness after laser trabeculectomy. *Klin. Oczna*. 1999; 101(3): 189—90.
14. Ornek N., Ornek K. Corneal endothelial changes following a single session of selective laser trabeculectomy for pseudoexfoliative glaucoma. *Int. Ophthalmol*. 2018;38(6): 2327—33.
15. Kuchar S., Moster M. R., Reamer C. B. et al. M. Treatment outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in advanced glaucoma. *Laser Med. Sci*. 2016; 31(2): 393—6.
16. Lee J. H., Shi Y., Amoozgar B. et al. Outcome of micropulse laser transscleral cyclophotocoagulation on pediatric versus adult glaucoma patients. *J. Glaucoma*. 2017; 26(10): 936—39.
17. Gagnon M. M., Boisjoly H. M., Brunette I. et al. Corneal endothelial cell density in glaucoma. *Cornea*. 1997; 16(3): 314—8.
18. Cho S. W., Kim J. M., Choi C. Y. et al. Changes in corneal endothelial cell density in patients with normal-tension glaucoma. *Jap.J.Ophthalmol*. 2009; 53(6): 569—73.
19. Yee R. W., Matsuda M., Schultz R. O. et al. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. *Cur. Eye Res*. 1985;4(6): 671—8.
20. Чупров А. Д., Кудрявцева Ю. В. *Анатомия и физиология органа зрения: учеб. пособие*. Киров: КГМА; 2007. 107 с. [Chuprov A. D., Kudryavtseva Yu. V. *Anatomy and Physiology of the Eye: ucheb. posobie*. Kirov: KGMA; 2007. 107 s. (in Russian)]
21. Bourne W. M., Nelson L. R., Hodge D. O. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci*. 1997; 38(3): 779—82.
22. Baratz K. H., Nau C. B., Winter E. J. et al. Effects of glaucoma medications on corneal endothelium, keratocytes and subbasal nerves among participants in the ocular hypertension treatment study. *Cornea*. 2006; 25(9): 1046—52.
23. Janson B. J., Alward W. L., Kwon Y. H. et al. Glaucoma-associated corneal endothelial cell damage: A review. *Surv. Ophthalmol*. 2018;63(4): 500—6.

Поступила 02.10.2020.

Принята к печати 05.10.2020.

Читайте в следующих номерах:

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ Романова А. П. и соавт. Модель динамики стандартизированных показателей смертности населения БССР и Республики Беларусь в 1959—2018 гг.
- ✓ Кеда Л. Н. и соавт. Организационные и клинические аспекты искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям со стороны плода

Лекции и обзоры

- ✓ Пархоменко Л. Б. Профилактика и лечение мукозита при лучевой терапии рака головы и шеи

Обмен опытом

- ✓ Шолкова М. В. и соавт. Модификация клинического течения хронической обструктивной болезни легких при приеме аторвастатина
- ✓ Пронько Т. П. и соавт. Возможности скринингового отбора пациентов со стабильной стенокардией напряжения после чрескожного коронарного вмешательства для проведения агрегометрии



Как распознать QR-код? Инструкция.

1. Найдите приложение «QR code reader» и установите на телефон.
2. Наведите объектив камеры на картинку QR-кода (код распознается автоматически) либо нажмите соответствующую кнопку (snapshot) для активации сканера.
3. Информация, зашифрованная в QR-коде, появится на экране мобильного телефона.

1265. Vaccines — lessons from three centuries of protest. Вакцины — уроки трех веков протеста. История вакцинации отражает не только достижения современной науки, но и является историей борьбы общества с новыми технологиями и их осложнениями. Это также история антипрививочного движения, активисты которого не столько отрицают науку, сколько тщательно отбирают крупницы информации и дезинформации, позволяющие им построить свои убеждения. Несмотря на то что весь мир ждет вакцины против COVID-19, 26% взрослого населения Франции и 14% населения США сообщили, что не стали бы использовать вакцину, даже если бы она была доступна. Необходимость контроля пандемии создает напряженность между личной свободой индивидуума и потребностями общества. Авторы делают попытку определить причины отказа от вакцинации. В США в 2018 г. только 73,2% детей в возрасте до 24 мес из семей без медицинской страховки получили хотя бы одну из 2 рекомендуемых доз вакцины MMR (против кори, эпидемического паротита и краснухи). В семьях, имевших частную страховку, этот показатель составил 93,7%. Каковы пути решения этого все более глобализированного явления? Авторы анализируют поведение двух групп родителей, чьи дети не вакцинированы: тех, кто отказывается от вакцинации, и тех, кто не имеет доступа к медицинской помощи. Текущая пандемия напоминает о том, что если правительства стран хотят предотвратить и управлять эпидемиями вирусов, они не могут игнорировать бедность населения и уровень социальной помощи.



1266. Equipping the Workforce for Complex Care: How Jefferson University Trains Medical Students in Hotspotting. Подготовка студентов-медиков для комплексного лечения: опыт университета Джефферсона.

В США люди со сложной медицинской патологией — «суперутилизаторы» — составляют 5% от общего числа пациентов, но на них затрачивается 50% национальных расходов на здравоохранение. Университеты готовят выпускников, которые будут оказывать помощь пациентам с острой и хронической изолированной патологией, не рассматривая проблемы междисциплинарного взаимодействия, комплексного оказания медицинской помощи от острого периода до периода реабилитации. Для улучшения ухода за сложными пациентами необходима новая комплексная модель обучения, которая состоит в вовлечении заинтересованных сторон из университетских, академических и клинических учреждений, а также пациентов и страховых компаний. Для реализации подобной программы движущей силой может служить Центр межпрофессиональной практики и образования. Студенты заинтересованы в участии в совместном с клиницистами «ценностно-ориентированном» практическом опыте, а пациенты со сложными медицинскими и социальными потребностями могут воспользоваться индивидуальными услугами, которые могут предоставить эти студенческие команды. Создание высокоэффективных команд, способных реагировать на потребности пациентов, имеет решающее значение для успеха комплексного лечения, но требует изменения парадигмы традиционного подхода к обучению. Он включает в себя междисциплинарные взаимодействия при лечении заболевания от острого периода до периода реабилитации.



1267. Dying in a Leadership Vacuum. Пандемия Covid-19 в условиях некомпетентного лидерства.

COVID-19 вызвал кризис во всем мире и стал испытанием для лидеров стран в руководстве системой здравоохранения. Не имея хороших сценариев борьбы, необходимо было сделать трудный выбор в отношении реакции на пандемию. Уровень смертности в США более чем вдвое выше, чем в Канаде, почти в 50 раз выше, чем в Японии, и превосходит показатели в странах с уровнем дохода ниже среднего, таких как Вьетнам. Хотя правительство было предупреждено о распространении COVID-19, в январе система здравоохранения не смогла обеспечить даже самыми элементарными средствами индивидуальной защиты медицинских работников и население. Несмотря на то что абсолютное количество выполняемых тестов значительно увеличилось, такой показатель, как количество тестов, выполненных на одного инфицированного человека, в США ниже, чем в Казахстане и Зимбабве. Результаты тестов в США часто задерживаются, что делает их бесполезными. США сосредоточились на технологиях, а большинство мероприятий, имеющих большой противоэпидемический эффект, носят организационный характер и несложны для выполнения. США ввели карантин и меры изоляции поздно и непоследовательно, без усилий по их обеспечению после того, как болезнь распространилась. Правила социального дистанцирования во многих местах были неадекватными, с ослаблением ограничений задолго до того, как был достигнут должный контроль над болезнью. Население не носит масок в основном потому, что общественные лидеры заявили, что маска — это политический инструмент, а не эффективная мера инфекционного контроля. Правительство инвестировало значительные средства в разработку вакцины, но политизировало процесс ее разработки, что вызвало растущее недоверие общества. Национальные ассоциации сыграли ключевую роль в разработке вакцин, но были исключены из процесса принятия важных государственных решений. Политические лидеры игнорировали и очерняли мнение экспертов. Федеральное правительство передало контроль над пандемией штатам, которые реагировали по-разному. Реакция медицинского сообщества больше была на давление администрации, чем на научные данные. Опыт врачей, которые рисковали своей жизнью, полноценно не использовался. По мнению авторов, политические лидеры продемонстрировали опасную некомпетентность и не выдержали этого испытания, превратив кризис в трагедию.



1268. U.S. Efforts to Curb Antibiotic Resistance — Are We Saving Lives? Усилия США по снижению резистентности к антибиотикам. Спасает ли мы жизни? По данным Центра по Контролю и профилактике заболеваний за 2013 г., в США ежегодно регистрируются 2 млн инфекций, приводящих к 44 000 смертей. Публикация этих данных привлекла внимание к проблеме устойчивости к антибиотикам и стимулировала принятие мер со стороны правительства по контролю за рациональным использованием антибиотиков в учреждениях здравоохранения (были вовлечены 41% стационаров в 2014 г., 85% — в 2018 г.). Для контроля за ситуацией создан президентский Консультативный совет по борьбе с антибиотикорезистентными бактериями, который проанализировал данные, полученные на национальном уровне из более чем 700 стационаров. В докладе отмечаются сокращения заболеваемости инфекциями, вызванными *Acinetobacter*, синегнойной палочкой, метициллинрезистентным золотистым стафилококком, ванкомицин-резистентным энтерококком и лекарственно-резистентным видом *Candida*. Выявлена растущая заболеваемость бета-лактамами энтеробактериями, *Neisseria gonorrhoeae* и дрожжами *Candida aureus*. В отчете было отмечено сокращение числа смертей на 18%, связанных с устойчивостью к антибиотикам, по сравнению с 2013 г., что говорит об эффективности предложенных мер. Смертность, связанная с устойчивостью к антибиотикам, вряд ли упадет до нуля, но необходимо стремиться оптимизировать усилия для ее уменьшения.



1269. Sensible Medicine—Balancing Intervention and Inaction During the COVID-19 Pandemic. Разумная медицина — баланс между врачебной активностью и инертностью во время пандемии COVID-19. Существует мало эффективных методов лечения COVID-19. В начале пандемии в отделении интенсивной терапии умирал каждый 4-й пациент. Естественная реакция врачей — действовать и действовать решительно. Но что делать, если неизвестно, какие лекарства приводят к излечению? Пока не обнаружено доказанного аргументированного патофизиологического механизма развития COVID-19. Должны ли врачи делать что-то новое, когда лучшим вариантом может быть поддерживающая терапия? Существует дилемма между интервенционизмом (излишней активностью) и взвешенными действиями. Разумная медицина стремится к балансу: с одной стороны, врач-интервенционист не сомневается в эффективности нового метода лечения и быстро применяет его на практике. Это контрастирует с действиями врача-нигилиста, который скептически относится к новшествам, уверен в бесполезности их применения и неэффективности большинства новых лекарств. В середине — разумный подход, который признает, что некоторые медицинские вмешательства эффективны, но, возможно, следует проявить осторожность в их применении. Разумная медицина признает, что экспериментальное лечение может принести больше вреда, чем пользы. Клиницисты должны учиться в процессе оказания медицинской помощи, необходимо признать, что высокоселективного, эффективного метода лечения не существует. Даже результаты рандомизированных исследований могут быть ненадежными. Общественный спрос на эффективное лечение может привести к появлению сенсационных результатов небольших, нерандомизированных испытаний. Разумная медицина предлагает взвешенный подход к различным методам лечения, который призывает клиницистов повысить уровень обычной помощи и уменьшить частоту использования недоказанных методов. В целом необходимо признать, что проводимое лечение было эффективно, так как в марте в стационарах вероятность выживания человека в возрасте 70 лет и старше составляла 50%, в августе — 74%.



1270. COVID-19 and Excess All-Cause Mortality in the US and 18 Comparison Countries. Смертность от COVID-19 и избыточная смертность от всех причин в США по сравнению с 18 странами. В США зафиксирован один из самых высоких показателей смертности от COVID-19 на душу населения, умерло больше людей, чем в любой другой стране. Авторы сравнили смертность от COVID-19 в США с показателями 18 стран с населением более 5 млн человек и ВВП более 25 000 долларов на душу населения. Страны сгруппировали по смертности от COVID-19: низкая (<5/100 000) — Южная Корея, Япония, Австралия; умеренная (5—25/100 000) — Норвегия, Финляндия, Австрия, Дания, Германия, Израиль, Канада и высокая (> 25/100 000) — Нидерланды, Франция, Швеция, Италия, США. В США смертность составила 60,3/100 000, в Австралии — 3,3/100 000, в Канаде — 24,6/100 000, в Италии — 59,1/100 000. Авторы провели анализ общей смертности на душу населения в 2020 г. по сравнению с 2015—2019 г. Этот показатель устойчив и объективно учитывает влияние пандемии и может отражать смертность от нераспознанного или недокументированного COVID-19. Количество смертей в США увеличилось в период с марта по июль 2020 г. на 20% по сравнению с 2015—2019 гг., причем COVID-19 был задокументированной причиной только 67% этих смертей. По мнению авторов, высокая смертность была результатом слабой инфраструктуры общественного здравоохранения и децентрализованным, непоследовательным ответом государственных органов США на пандемию.



1271. Hybrid Physicians Create 'Social Capital' for Health Care. Гибридные врачи создают «социальный капитал» здравоохранения. В связи с внедрением информационных технологий для оказания качественной медицинской помощи, только традиционных медицинских знаний недостаточно. Появляется новый вид медицинских работников: гибридные врачи — которые работают в областях, не связанных с медициной. В настоящее время в США 9—10% студентов-медиков обучаются по программам двойного диплома, получают образование в таких областях, как искусственный интеллект, машинное обучение и организация, дизайн здравоохранения. Гибридные врачи, работая в междисциплинарном поле, создают новые возможности для своих учреждений здравоохранения, улучшая производительность и эффективность работы. В настоящее время наиболее популярной программой двойного диплома являются управление общественным здравоохранением, деловое администрирование и дизайн здравоохранения. Большинство учреждений здравоохранения уже имеют в штате гибридных врачей. Они совмещают клиническую работу с модернизацией системы, администрированием, исследованиями менеджмента в области современного здравоохранения, что повышает эффективность, качество, престиж и доход учреждений. Гибридные врачи дадут организациям конкурентное преимущество, позволяя им быстрее адаптироваться и совершенствоваться в сложном и непостоянном будущем здравоохранения.





В. С. КОРОВКИН

ТРАГИЧЕСКАЯ СКОРЬБЬ И РАДОСТЬ БЕТХОВЕНА (К 250-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Тем, кем являюсь я, я обязан самому себе.
Князей существует, и будет существовать
тысячи, Бетховен же только один.

Л. Бетховен

Настоящая статья — это обзор медицинской биографии великого композитора. Широко известно, что Людвиг ван Бетховен был глухим. Однако мало кому известен тот факт, что он страдал от целой гаммы расстройств, которые одни авторы склонны рассматривать как системное заболевание, а другие — как их сложную совокупность. Существует точка зрения, что Бетховен страдал глухотой смешанного генеза в результате отосклероза и поражения слуховых нервов, не связанных с другими симптомами, а его желудочно-кишечные расстройства представляют собой вторичные симптомы воспалительного заболевания кишечника. Более вероятно, что речь идет о болезни Крона, но, по мнению автора, нельзя исключить и специфическую (туберкулезную) этиологию заболевания. Цирроз печени, который может встречаться при воспалительных заболеваниях кишечника, в данном случае усугублялся злоупотреблением алкоголя и, несомненно, явился причиной смерти композитора.

Ключевые слова: Бетховен, биография, болезнь, мнения специалистов.

The present article is an overview of the medical biography of the great composer. It is widely known that Ludwig van Beethoven was deaf. However, few people are aware of the fact that he suffered from a range of disorders some authors tend to consider as a systemic disease and others as a complex set of them. There is a view that Beethoven suffered from deafness of mixed genesis because of otosclerosis and auditory nerve lesions unrelated to other symptoms and his gastrointestinal disorders were secondary symptoms of the inflammatory bowel disease. It is more likely to be Crohn's disease, though according to the author, the disease specific (tuberculosis) etiology cannot be excluded. Liver cirrhosis possible in case of inflammatory bowel diseases was exacerbated by alcohol abuse and undoubtedly caused the composer's death.

Key words: Beethoven, biography, disease, specialist's opinions.

HEALTHCARE. 2020; 73—80.

BEETHOVEN'S TRAGIC SORROW AND JOY (TO THE 250th ANNIVERSARY OF BIRTH)

V. S. Korovkin

Людвиг ван Бетховен и сегодня остается феноменом в мире музыки: за свою недолгую жизнь (57 лет) он написал 9 симфоний, 5 фортепьянных концертов и 1 скрипичный, 17 струнных квартетов, 1 оперу и 32 фортепьянные сонаты. Свои первые произведения этот человек создал, будучи юношей. После смерти композитора в 1827 г. его медицинская биография стала предметом исследований многих историков искусства и врачей. Споры вокруг его болезней не стихают и по сей день. Попытки объяснить глухоту и системные симптомы ограничивались низким уровнем медицины того времени. Так, отоскоп был создан британским оториноларингологом J. Тоупбея (1815—1866) лишь в 1854 г., микроскоп, термометр и стетоскоп в то время применялись не так широко. Эпидемиология болезней в Европе тех времен отличалась от нынешней — самыми распространенными оставались оспа, тиф, туберкулез и сифилис. Вместе с тем, со-

временные исследователи знают намного больше о состоянии здоровья Бетховена из дневников, многих писем и воспоминаний современников. Его лечили известнейшие в то время врачи — Антон Браунгоффер, личный врач императора Франца Иосифа, Якоб Штауденгайм, основатель Венского медицинского общества, Джованни Мальфатти, Йоганн Франк. Посмертную аутопсию тела композитора выполнил Йоганн Вагнер, которому ассистировал Карл фон Рокитански, один из основателей современной патологической анатомии. В данной статье предпринята попытка обобщить имеющиеся сведения о страданиях гениального композитора и высказать свои комментарии с точки зрения фтизиатра.

Точная дата рождения Бетховена неизвестна. Крещен 17 декабря 1770 г. Согласно устоявшейся точке зрения, основанной на мнении самого Бетховена, днем его рождения считается 16 декабря 1770 г.

Людвиг ван Бетховен родился в Бонне, близ Кельна, в комнатухе на антресолях убогого домика. Дед композитора Людвиг ван Бетховен, фламандец по происхождению, был сыном торговца кружевами и картинами в городе Мехельне. Получив солидное музыкальное образование в одной из бельгийских певческих школ, он в 1732 г. поселился в Бонне, где занял место придворного певца — «басиста», а с 1701 г. — почетную должность руководителя капеллы — капельмейстера. Типичный немецкий бюргер XVIII века, Людвиг ван Бетховен пополнял свои доходы винной торговлей. Он содержал в Бонне два погребка, где его жена продавала рейнские вина. Людвиг ван Бетховен — старший имел уникальные голос и слух. После рождения сына Иоганна его жена Мария-Терезия, имевшая пристрастие к алкоголю, была отправлена в монастырь. Мальчик по достижении 6-летнего возраста начал обучаться пению. У ребенка был отличный голос. Позже мужчины из рода Бетховенов даже выступали вместе на одной сцене. Два поколения Бетховенов жили за счет музыки. Иоганн, обучившийся у отца, завершил свое певческое образование в придворной капелле. К 16 годам он был придворным музыкантом, но поскольку его таланты были несравнимы с дарованиями отца, он не смог стать капельмейстером вместо него, и первый же неуспех заставил его возомнить себя неудачником, а затем и пристраститься к бутылке. Мама Бетховена была дочерью повара курфюрста. Известный дед был против этого брака, но, тем не менее, препятствовать не стал. Мария-Магдалена Кеверих в свои 18 лет была уже вдовой. Из семерых детей в новой семье выжило только трое. Мария очень любила своего сына Людвиг, а тот, в свою очередь, был очень привязан к матери. Учителя, которых приводил ему отец, порой были просто его собутыльниками, а иногда становились наставниками виртуоза. Первым человеком, о котором с теплотой вспоминает сам Бетховен, стал друг его деда — придворный органист Эден. Актер Пфейфер учил играть мальчика на флейте и клавесине. Играть на органе его учил монах Кох, а затем Ханцман. После появился скрипач Романтини [1, 2]. Рано проявившиеся уникальные музыкальные способности ребенка отец использовал для извлечения выгоды, показывая публике это маленькое чудо. С 4-летнего возраста он часами держал мальчика за клавесином или запирали со скрипкой, заставляя играть до изнеможения. Удивительно еще, как он не отвратил сына навсегда от искусства. В 11-летнем возрасте Людвиг уже играл в театральном оркестре, в 13 лет стал органистом. Когда ему исполнилось 17 лет, он стал главой семьи. На него легла забота о воспитании двух братьев; ему пришлось взять на себя унизительные хлопоты о назначении пенсии отцу, не способного содержать семью; пенсию выдавали на руки сыну, иначе отец пропил бы все: отец композитора страдал алкоголизмом, отчего и умер в 1791 г. Мать умерла пятью годами

раньше от туберкулеза, от которого скончался и один из братьев композитора. Кроме того, имеются сведения об астматических эпизодах у Бетховена в 5-летнем возрасте и пожизненной подверженности его респираторным заболеваниям. Он также переболел оспой, которая оставила следы на его лице [3].

14 мая 1789 г. Бетховен зачислен в число студентов Берлинского университета, учение пришлось прервать в ноябре 1792 г. в связи с войной. Он уезжает в Вену с намерением устроиться в этой музыкальной столице Германии. В 1796 г. записывает у себя в книжечке: «Смелее! Невзирая на все слабости телесные, мой гений восторжествует... Двадцать пять лет!.. В этот самый год мне как человеку должно подняться во весь рост» [4]. Портрет, сделанный с него Штенгаузером, дает образ Бетховена того времени. Он худ, жесткое лицо, держится очень прямо, тугой и высокий галстук подпирает подбородок, взгляд недоверчивый, настороженный [5].

Сочинения Бетховена охотно покупаются, он становится все более известным композитором. Но беда уже постучалась в его двери, поселилась у него и больше его не покидала — глухота. В письме от 16 ноября 1801 г. своему другу доктору Францу Герхарду Вегелеру он пишет: «Ты едва ли можешь представить себе, как одинок и печален я последние два года; как призрак преследовал меня повсюду мой слабый слух, я избегал людей, казался мизантропом, хотя и не был таким» [6]. Временами его охватывало глухое отчаяние, пока депрессия не достигла своей высшей точки в мысли о самоубийстве, выраженной в завещании. Это завещание, возникшее в сельском уединении Гейлигенштадта, написанное 6 октября 1802 г. и адресованное братьям, представляет собой обстоятельное описание его состояния в тот период.

«...Вот уже шесть лет, как меня поразил неизлечимый недуг, ухудшающийся из-за неблагоприятных врачей, из года в год в надежде на улучшение я обманываюсь, и, наконец, вынужден осмыслить эту затянувшуюся болезнь (лечение может длиться годами или совсем невозможно); родившись с пламенным и живым темпераментом, склонный к развлечениям общества, я рано должен был уединиться, вести одинокую жизнь; иногда я тоже хотел все это отбросить, и как жестоко мне было отступить назад из-за двойной печали моего плохого слуха... Только оно, искусство, оно удерживало меня, ах, я чувствую, что не смогу покинуть мир, пока я не все сделал, к чему чувствовал себя призванным, и так я влачил это жалкое существование — правда, жалкое, раздраженное тело, одно лишь быстрое движение может перенести меня из хорошего состояния в самое плохое. Терпение — так зовут его, его я выбираю своим руководителем, у меня оно есть. И дальше, надеюсь, я решил, что вытерплю, пока неумолимым паркам не захочется перерезать нить моей жизни, может быть, так будет лучше, а может быть, и нет, я готов.

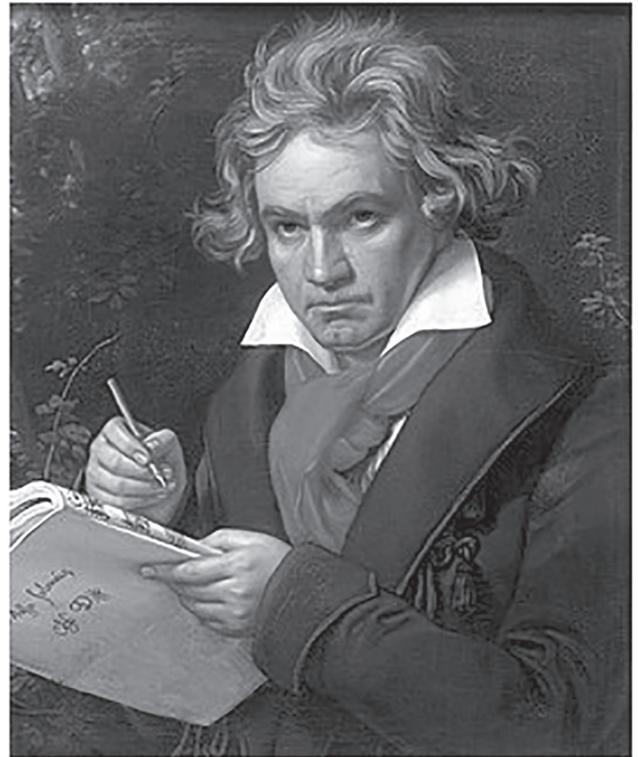
На двадцать восьмом году жизни я вынужден стать философом, это нелегко; а для артиста труднее, чем для кого бы то ни было. — Вы, мои братья Карл и... если я умру, а профессор Шмидт будет еще жив, попросите его от моего имени описать мою болезнь, а этот исписанный листок приложите к истории моей болезни, чтобы, по крайней мере после моей смерти, мир примирился со мной, насколько это возможно...» [3, 4].

Это завещание является своего рода прощанием с миром, но бросается в глаза, что он, написав этот документ, обнаруженный в его бумагах лишь после его смерти, вплоть до 1810 г. ни разу не упоминал о своей глухоте и с осени 1802 г. снова в полную силу отдался творческой деятельности: появилась его легкая, веселая Вторая симфония, в которой не чувствуется ни малейшего следа депрессии.

Убедительным доказательством его несгибаемых творческих сил служит то обстоятельство, что наряду с созданием «Героической» и «Фиделио» он находил достаточно времени для сочинения целого ряда значительных сонат — «Крейцера соната», «Соната Вальдштейна» в 1803 г. и «Аппассионата» в 1804 г. Преодолевая депрессию, он нередко, чтобы освежиться, окунал голову в таз с ледяной водой. Некоторые специалисты утверждают, что такого рода процедуры могли стать причиной его глухоты. Музыкант любил кофе и варил его всегда из 64 зерен. Как и любому великому гению, Бетховену был безразличен его внешний вид. Он зачастую ходил растрепанным и неопрятным [7].

Глухота усиливалась, но никогда не была полной. Бетховен различал низкие тона гораздо лучше, чем высокие. Говорят, что в последние годы жизни он пользовался деревянной палочкой, один конец которой он клал в корпус фортепиано, а другой держал в зубах. Он прибегал к этому приспособлению, чтобы лучше слышать, когда сочинял. В Бетховенском музее в Бонне хранятся акустические аппараты, сделанные для Бетховена механиком Мельцелем (около 1814 г.).

В течение нескольких лет он никому в этом не признавался, даже самым близким друзьям; он избегал появляться на людях, чтобы как-нибудь не обнаружился его недостаток; он хранил про себя эту тайну. Но в 1801 г. он уже не в силах молчать и в отчаянии 29 июня 1801 г. пишет Ф. Вегелеру: «...К несчастью, завистливый демон, под коим я подразумеваю мое скверное здоровье, стоит у меня поперек дороги. Вот уже три года, как мой слух постепенно слабеет! Вероятно, это вызвано желудочной болезнью, от которой, как ты знаешь, я когда-то сильно страдал, а со временем она еще ухудшилась, — у меня постоянные поносы и после этого ужаснейшая слабость. Франк решил подкрепить меня разными средствами, а для ушей прописал миндальное масло, но — *Prosit* (лат. *Да пойдет это на пользу!*) — из этого ровно ничего не получилось: слух мой все ухудшался, а желудок оставался в том же положении. Так оно про-



Портрет работы Карла Штилера 1820 г.

должалось вплоть до осени прошлого года; я не раз приходил в полное отчаяние. Какой-то осел лекарь прописал мне холодные ванны, другой, более сведущий, — теплые ванны из дунайской речной воды; это оказало чудотворное действие, — с желудком дело улучшилось; но со слухом не стало лучше, а, пожалуй, даже еще хуже. Всю эту зиму я был в ужасном состоянии, у меня начались страшные колики, и все пошло насмарку. Так я мучился до прошлого месяца, пока не собрался пойти к Верингу; я решил, что моя болезнь такова, что мне скорее всего может помочь хирург; впрочем, я и раньше ему доверял. Ему сразу удалось прекратить мои мучительные поносы: он прописал мне теплые ванны из дунайской воды, в которую велел прибавить флакон какого-то укрепляющего раствора. Он не назначил мне никаких лекарств, и вот только четыре дня назад дал мне желудочные пилюли и какую-то жидкость для ушей. Я чувствую себя крепче и бодрее, только в ушах у меня шумит и гудит днем и ночью. Могу тебе сказать, что я влачу печальное существование. Вот уже два года как я тщательно избегаю всякого общества, потому что не могу же я сказать людям: «Я глухой!» Это было бы еще возможно, будь у меня какая-нибудь другая профессия, но при моем ремесле ничто не может быть ужаснее. Как обрадовались бы мои враги! А их у меня немало! Чтобы дать тебе представление об этой моей странной глухоте, я тебе скажу, что когда я бываю в театре мне приходится садиться у самого оркестра, чтобы разбирать слова актеров. А как только сяду подальше, уже не улавливаю

высокие тона инструментов и голосов... Когда говорят тихо, я еле слышу, — слышу звуки, но не слова. Но когда кричат — это для меня совершенно невыносимо. Что со мной будет дальше — бог знает... Я столько раз проклинал свое существование и творца...» [6] Эта трагическая скорбь отразилась в некоторых произведениях того времени — в «Патетической сонате» и еще более — в ларго Третьей сонаты для фортепьяно.

Спустя несколько месяцев, 16 ноября 1801 г., Бетховен вновь пишет о своей болезни Ф. Вегелеру: «Мой добрый Вегелер... Ты хочешь знать, как я себя чувствую и не нуждаюсь ли я в чем-нибудь. Хотя мне и не очень приятно говорить на эту тему, все же с тобой я делаю это охотней, чем с кем-либо другим. Вот уже несколько месяцев Веринг накладывает мне нарывные пластыри на обе руки... Это очень неприятное лечение, после которого я всякий раз на день, два лишуюсь способности двигать руками, не говоря уже о болях. Правда, надо сказать, шум в ушах немножко поубавился, гудит не так сильно, как прежде, особенно в левом ухе, с которого началась моя глухота; но слух мой по сей день несколько не улучшился; боюсь, не стало ли с ним еще хуже. С животом теперь полегче; в особенности, если я несколько дней подряд принимаю теплые ванны, — после этого дней восемь — десять я чувствую себя вполне сносно. Изредка принимаю что-нибудь крепительное; начал по твоему совету ставить на живот припарки из трав...» [6, 8]. С 1802 г. Бетховена лечил доктор Иоган Адам Шмидт, и тот надеялся, что лечение гальваническим током принесет улучшение, и в благодарность за старания врача посвятил ему обработку фортепьянного трио знаменитого септета (ор. 20) [9].

В 1812 г. в Теплице Бетховен в течение нескольких месяцев пишет Седьмую и Восьмую симфонии. Это вакханалия ритма и симфония-юмореска, два произведения, в которых Бетховен проявил себя с наибольшей непосредственностью и, как он сам выразился, предстал «расстегнутым», — здесь порывы веселья и ярости, неожиданные контрасты, ошеломляющий и величественный юмор, титанические взрывы...

1814 г. — вершина Бетховенской славы. Во время Венского конгресса его встречают как европейскую знаменитость. Коронованные особы почтительно восторгаются им.

Вслед за этим часом славы наступает самая печальная, самая горестная година его жизни: глухота становилась невыносимой. Начиная с осени 1815 г. он общается с людьми только при помощи письма. Здоровье его заметно ухудшается. С октября 1816 г. он долго страдал «катаром дыхательных путей». Летом 1817 г. его врач заявил, что это легочная болезнь. Зимой 1817/18 г. он вновь очень страдал из-за предполагаемой чахотки. Затем в 1820—1821 гг. появились острые приступы ревматизма, в 1821 — желтуха, в 1823 — конъюнктивит. Бетховен писал Францу Брентано 12 ноября 1821 г. (в разгар работы над Мес-

сой в ре): «Весь этот год я непрерывно болею... Теперь, правда, благословение богу, мне лучше, и, мне кажется, я могу еще жить ради своего искусства; а ведь последние два года это было не так, и не только по причине болезни, но и из-за страданий иного рода» [10]. Бетховена постоянно донимали денежные заботы. В 1818 г. он пишет: «Я дошел чуть ли не до полной нищеты и при этом должен делать вид, что не испытываю ни в чем недостатка». И еще: «Соната, ор. 106, была написана из-за куска хлеба» [10]. У него были крупные долги издателям, а его произведения ничего ему не приносили. Месса в ре, на которую была объявлена подписка, собрала только семь подписчиков (среди них ни одного музыканта).

И вот из самой бездны скорби Бетховен задумал восславить Радость.

Это был замысел целой жизни. Он вынашивал его с 1792 г., еще в Бонне. Всю свою жизнь Бетховен мечтал воспеть радость и увенчать ею одно из своих крупных произведений — Девятую симфонию, в которую он ввел хор. Введение хора в симфонию — очень трудная техническая задача, о чем свидетельствуют тетради композитора, хранящие следы многочисленных попыток ввести голоса то так, то иначе, то в тот, то в иной момент развития произведения.

7 мая 1824 г. в Вене состоялось первое исполнение Мессы и Девятой симфонии. Успех был триумфальный. Когда появился композитор, его пятикратно приветствовали взрывы аплодисментов, тогда как в этой стране этикета императорскую фамилию полагалось приветствовать лишь трехкратным рукоплесканием. Понадобилось вмешательство полицейских, чтобы прекратить овации, Симфония вызвала неистовый восторг. Многие плакали. Бетховен от потрясения упал без чувств... Но триумф был мимолетным и практически никаких результатов не дал. Концерт не принес Бетховену ничего! Никаких перемен в его тяжелом материальном положении не произошло.

В конце ноября 1826 г. он простудился и заболел плевритом. Он слег, вернувшись в Вену из путешествия, предпринятого в зимнюю пору ради устройства своего племянника Карла. Друзья были далеко. Он попросил племянника привести доктора. Племянник позабыл о поручении, заигравшись в бильярдной, и спохватился только через два дня. Доктор явился слишком поздно, да и лечил Бетховена плохо. Три месяца организм боролся с недугом.

Болезнь Бетховена проходила в две стадии. В первой отмечались проявления легочного заболевания, которые, по-видимому, стихли через шесть дней. «На седьмой день он почувствовал себя так хорошо, что мог вставать, ходить, читать и писать»; во второй — проявления острого желудочно-кишечного заболевания, осложненного сосудистыми явлениями. «На восьмой день, — пишет доктор Клоц-Форэ в статье «Последняя болезнь и смерть Бетховена», опубликованной в «Кроник медикаль» от 1 и 15 апреля 1906 г., —

я нашел его ослабевшим, он весь пожелтел. Жестоким приступом поноса, сопровождаемый рвотой, чуть не убил его ночью». С этого времени началась водянка. Исходя из этих наблюдений, д-р Клоц-Форэ ставит такой диагноз: «бурное воспаление легких, затем атрофический цирроз печени Лазеннека вместе с асцитом и отеком нижних конечностей». Он полагает, что этому способствовало злоупотребление спиртными напитками. Того же мнения держался и д-р Мальфатти: «Sedebad et bibebad» («Сидел и пил») [3]. 3 ноября 1927 г. он составил завещание, сделав своего возлюбленного племянника единственным наследником [11].

Последние дни жизни композитора были омрачены нуждой, он перенес четыре операции, несчастного на ложе смерти заедали клопы. Оставшись почти без средств к существованию, он обратился к Филармоническому обществу в Лондоне и к своему другу Мошелесу, который в то время был в Англии, с просьбой устроить концерт в его пользу. Общество великодушно отозвалось и тотчас же выслало ему сто фунтов стерлингов в качестве задатка. Бетховен был растроган этим до глубины души. «Это было душераздирающее зрелище, — говорит один из его друзей, — когда он, получив письмо, сжал руки и зарыдал от радости и благодарности. От потрясения у него снова разошлись шов. Он хотел еще продиктовать благодарственное письмо «благородным англичанам», которые приняли участие в его печальной судьбе...» [12, 13]

В благодарственном письме Мошелесу 14 марта 1827 г. он пишет: «Мой милый, добрый Мошелес! Двадцать седьмого февраля меня оперировали в четвертый раз, а сейчас уже обнаруживаются явные симптомы, что мне скоро предстоит пятая операция. Если так и дальше будет продолжаться, уж не знаю, что из всего этого выйдет и чем это для меня кончится. Поистине жестокая мне выпала участь...» [11, 14]

13 марта его состояние заметно ухудшилось. Своим посетителям — Иогану Непомуку Гуммелю и его ученику Фердинанду Гиллеру — он жаловался: «Вот лежу уже четыре месяца, всякое терпение можно потерять!» Когда оба снова посетили его 20 марта, то нашли его чрезвычайно слабым, он говорил тихо, отрывочными фразами, время от времени приподнимаясь. Здороваясь, он прошептал: «Я скоро, наверное, уйду наверх» [11].

Лечащий доктор композитора Андреас Ваврух записал в своем врачебном заключении о последних днях жизни Бетховена: «Самый тяжелый день приближался. Мой прекрасный, но часто такой тяжелый профессиональный долг врача призывал меня обратить внимание моего терпеливого друга на роковой день, чтобы он исполнил свой долг гражданина и верующего. Щадя его, я на листе бумаги (лишь так мы могли общаться с ним последнее время) написал утешительные строки. Бетховен прочитал написанное с удивительным самообладанием, медленно и глубокомысленно, его лицо просветлело, ласково и сердечно он про-

тянул мне руку и сказал: «Велите позвать господина священника». Он затих и задумался, затем кивнул мне дружелюбно: «Мы скоро снова увидимся». Вскоре после этого Бетховен причастился с набожной покорностью, которая спокойно смотрит в вечность, и обратился к окружавшим его друзьям со словами: «Аплодируйте, друзья, комедия окончена» [3, 13].

В своих воспоминаниях Герхард фон Брейнинг дал полное описание его долгой борьбы за жизнь: «На следующий и на второй день после 24-го этот сильный мужчина лежал, издавая далеко слышный хрип, без сознания, в полной отрешенности. Его крепкое тело, его неослабевшие легкие титанически боролись с приближающейся смертью. Его вид был ужасен... Уже 25 марта следовало ожидать, что в следующую ночь он умрет, но 26 марта мы нашли его еще в живых, но только он хрипел еще сильнее, чем за день до этого. Дню 26 марта была суждена печальная известность стать днем смерти Бетховена. Этого уже можно было ожидать по тому, как постепенно ослабевал хрип... В 5 часов 15 минут меня позвали к моему учителю домой... Едва я пробыл дома с полчаса, как пришла экономка и сказала, что в 5 часов 45 минут наступила смерть... Когда тело Бетховена подняли с кровати для вскрытия, впервые увидели, что несчастный весь покрыт язвами. Во время болезни от него редко можно было услышать слово жалобы... Однако мне он не раз жаловался на боль, которую ему причиняет воспалившееся место пункции» [15].

Композитор был похоронен 29 марта 1827 г. На похоронах присутствовало от 10 до 30 тыс. людей, среди них — гениальный Франц Шуберт, умерший в следующем году и похороненный рядом с Бетховеном на кладбище Верунг в Вене. Прекрасное надгробное слово поэта Франца Грильпарцера прочел актер Генрих Аншюц: «Последнего мастера гармоничных песен, творца душевной созвучности, потомка и продолжателя бессмертной славы Генделя и Баха, Гайдна и Моцарта уже не существует, и мы стоим над порванными струнами арфы, которая никогда больше не зазвучит» [14].

Протокол вскрытия трупа и эксгумации. Оригинал этого протокола, составленного 27 марта 1827 г. на латинском языке, считался до последнего времени утерянным, поэтому сведения о патологоанатомических изменениях в организме Бетховена до сих пор основывались только на немецком переводе, выполненном Зейфридом в 1832 г. Между тем, оригинал был обнаружен среди различных актов Патологоанатомического института университета Вены и впервые опубликован в 1987 г. Г. Банклем и Г. Нессерром.

Немецкий перевод гласит: «Заключение о вскрытии трупа господина Людвига ван Бетховена, который был патологически обследован в присутствии господина доктора и профессора Вавруха в его квартире, и о чем составлен настоящий результат.

Труп был сильно изможден, и особенно конечности, усыпан маленькими черными точками запекшейся

крови, живот сильно раздут от водянки и напряжен. Ушной хрящ большой и правильной формы, углубление челночной формы, и особенно полость раковины очень просторная и наполовину глубже обычной, различные углы и завитки выпуклы, наружный слуховой проход кажется покрытым блестящими кожными чешуйками, особенно против скрытой барабанной перепонки. Евстахиева труба очень уплотнена, ее слизистая оболочка вздута и несколько сужена к костной части. Перед ее выходом и против миндалин заметны ямочки. Видимые ячейки большого сосцевидного отростка, не обозначенного никакими отверстиями, были затянута пропитанной кровью слизистой оболочкой. Подобным обилием крови отличается и все содержимое лабиринта с видимыми ответвлениями, особенно в полости улитки, спиральная часть которой кажется слегка красноватой.

Лицевые нервы были особенно утолщены, слуховые нервы, напротив, сморщены и суховаты. Проходящие вдоль них артерии были натянуты по длине вороньего крыла и хрящевидны. Левый, более тонкий слуховой нерв, начинался тремя очень тонкими, сероватыми, а правый — более плотной беловатой полоской, пропитанной кровью вещества четвертого отдела мозга.

Извилины более мягкого и водянистого мозга казались глубокими и более многочисленными, чем обычно. Свод черепа отличается большой плотностью и имеет утолщение на полдюйма.

Грудная клетка и ее содержимое в нормальном состоянии. В брюшной полости было разлито около 4 мер (около 8 л) серовато-коричневой мутной жидкости. Печень была наполовину ее объема сморщена, плотная, как кожа, зеленовато-голубого цвета, и на ее бугристой поверхности, как и на ее содержимом, узлы величиной с горошину, проросшие тканью, все ее сосуды были очень сужены, уплотнены и обескровлены. Желчный пузырь содержал темно-коричневую жидкость с густым, кашицеобразным осадком. Селезенка увеличена более чем вдвое, черного цвета, грубая. Также была увеличена и поджелудочная железа и казалась плотной. Ее выводной проток был на гусиное перо шире. Желудок с кишечником сильно раздут воздухом. Обе почки были затянута плотной пленкой, пропитанной темной, коричневой жидкостью, их ткань была бледно-красной и рыхлой. Каждая отдельная чашечка заполнена сосцеобразным известковым составом, похожим на перерезанную в середине горошину.

«Sectio privata die 27... Martii MCCMXXVII Доктор Иоганн Вагнер Ассистент при Патологическом музее».

13 октября 1863 г. решили «перенести земные останки Бетховена и Шуберта в выложенные камнем склепы и в металлические гробы с целью их возможного сохранения». При эксгумации основное внимание было обращено на череп Бетховена. Но так как костная часть в месте расположения слухового прохода была выпилена, а позднее не обнаружена в Анатомическом институте, то не было получено никаких новых данных.

Покой Бетховена потревожили еще раз, а именно 21 июня 1888 г. в связи с перезахоронением его останков в почетной могиле на Венском Центральном кладбище. Так как для обследования было предоставлено 20 мин, ограничились оценкой и измерением черепа, который за это время уже настолько распался, что оставшиеся части не позволяли добыть «какие-либо сведения для определения емкости черепа или мозга» [3, 13].

На основе доступных сегодня источников, а также протоколов вскрытия тела и обеих эксгумаций, с учетом современного уровня медицинской науки немецким профессором А. Ноймайром обстоятельным образом сделано заключение о болезнях композитора. Воспользуемся его авторитетным мнением и приведем комментарий фтизиатра.

Отчего у Бетховена с молодых лет развилась глухота? Возникновение этого нарушения слуха, которое началось с 1795 г., было в течение последних ста лет предметом многочисленных гипотетических попыток объяснений. Существует даже диссертация Вальтера Форстера на тему «Болезни Бетховена и их обсуждение» (1956). Врач и известный исследователь творчества Бетховена Теодор фон Фриммель [17] утверждал в 1880 г., что глухота Бетховена обусловлена атрофией слуховых нервов, он старался при этом опираться на историю ее возникновения, якобы рассказанную самим Бетховенем английскому пианисту Ниту, согласно которой маэстро однажды в ярости бросился на пол. «Когда я снова встал, я ничего не слышал, и с тех пор остался глухим, врачи сказали, что поврежден нерв». Фриммель предполагал, что при таком сильном сотрясении возникли небольшие кровоизлияния в сосудах в месте выхода обоих слуховых нервов. Не говоря уже о том, что это событие происходило в 1810 г., а нарушение слуха было замечено уже в 1795 г., симметричное проявление подобного кровоизлияния именно в месте выхода слуховых нервов настолько невероятно, что любая дальнейшая дискуссия представляется излишней.

«Мы, конечно, не знаем, — пишет профессор А. Ноймайр, — связано ли имевшееся уже тогда нарушение слуха с перенесенным тифом. Швейстеймер уже в 1922 г. на основе новых документов обозначил тиф у Бетховена 1787 г. Если этот тиф действительно совпадает со временем, датированным в сообщении, то нарушение слуха, скорее всего, было заболеванием среднего уха после тифа... Полученные данные совпадают и с письменным замечанием Бетховена доктору Ф. Вегелеру, из которого можно заключить, что его способность слышать постепенно снижалась до 1796 г. А перенесенное в 1796 г. упомянутое заболевание повлекло за собой еще большее ухудшение. Новые исследования показали, что при заражении детей возбудителем *Haemophilus influenzae*, сопровождаемым воспалением оболочки мозга, особенно часто наблюдается потеря слуха, прежде всего, если поздно начато

лечение, как это было во времена Бетховена, и уже никакая эффективная помощь невозможна. Описанное при вскрытии изменение мягкой оболочки мозга в начале слухового нерва соответствовало такому пониманию, так как из-за давления воспаленной оболочки мозга, обозначенного как уплотнение, можно было бы объяснить возникновение «сморщенных слуховых нервов», как они описаны в протоколе вскрытия. Наряду с постоянными простудными заболеваниями, следы которых отмечены в протоколе вскрытия, и частыми кишечными заболеваниями, пагубно отразившимися на уже больном слуховом аппарате, прежде всего, следует отметить усиливающуюся возрастную тугоухость, которая дополняет картину прогрессирующей тугоухости среднего уха до полной глухоты».

Спустя много лет калифорнийский бизнесмен Пол Кауфман заявил, что у него хранятся части черепа великого немецкого композитора Людвиг ван Бетховена. Фрагменты костей принадлежали прапрадедушке; американские ученые, исследовав волосы и фрагменты черепа Бетховена, пришли к выводу, что Бетховен мог скончаться от отравления свинцом (newsru.com/cinema/18nov2005/bet.html). Содержание свинца в останках Бетховена превышало норму в 100 раз. Есть версия, что Бетховена от брюшных болей лечили мазью, содержащей большое количество свинца. Ученые предположили, что Бетховен мог получать повышенные дозы свинца вместе с вином. В то время в напитке содержалось большое количество металла. Любимый бокал пианиста также был частично изготовлен из свинца. Патолог и эксперт судебной медицины Кристиан Рейтер (доцент кафедры судебной медицины Венского медицинского университета) предположил, что кончину Бетховена неумышленно ускорил его врач Андреас Ваврух, который раз за разом делал пункции брюшной полости (чтобы вывести жидкость), после чего накладывал на место прокола примочки, содержавшие свинец. Проведенные Рейтером исследования волос показали, что уровень содержания свинца в организме Бетховена резко возрастал каждый раз после визита врача [16]. Впрочем, многие эксперты подвергают теорию об отравлении свинцом сомнению и критике. Окончательную версию глухоты Бетховена установить едва ли удастся, так как с момента его смерти прошло уже почти два столетия.

О кишечных заболеваниях. В биографиях Бетховена постоянно встречаются ссылки на загадочные боли в животе, которые начались еще в юности и сопровождали его до конца жизни. Впервые в 1789 г. речь шла о болезни с сильным поносом, из-за чего он должен был оставаться в постели. А. Ноймайер предположил, что Бетховен страдал болезнью Крона, о которой в то время не имели представления. За неимением морфологического субстрата, подтвержденного вскрытием, предполагаемый диагноз может быть поставлен лишь на основе подробно изложенных клинических симптомов.

Заболевание печени. Описание клинических симптомов, отмеченных доктором Ваврухом, который при обследовании наряду с желтухой и брюшной водянкой выявил «отчетливые следы твердых узлов на печени», а также результаты вскрытия, которые установили, что «печень была наполовину ее объема сморщена, плотная, как кожа... и на ее бугристой поверхности, как и на ее содержимом узлы величиной с горошину, проросшие тканью». Все это позволяет поставить диагноз цирроза печени. По мнению А. Ноймайера, цирроз печени у Бетховена является следствием нарушений, связанных с регулярным потреблением алкоголя, о котором известно еще с его юношеских лет в Бонне. Это могло быть также причиной упомянутых выше хронических воспалительных изменений в поджелудочной железе. Бетховен не был настоящим алкоголиком, но он охотно употреблял алкоголь и так как он придерживался мнения, что вино полезно для его здоровья, то почти каждый день выпивал за обедом бутылку. Есть и указания врачей Бетховена на его пристрастие к выпивке. Ваврух пишет о последнем периоде жизни Бетховена: «Он не привык серьезно думать о советах врача, и начал употреблять крепкие напитки; чтобы возбудить аппетит и как-нибудь укрепить желудок, употреблял в неограниченном количестве крепкий пунш и мороженое и совершал продолжительные утомительные прогулки пешком. Именно это изменение образа жизни уже семь лет назад привело его на край могилы» [3]. Еще осенью 1826 года, когда в имении брата у него уже началась брюшная водянка, он злоупотреблял вином. Брат Иоганн рассказывал, что Людвиг «к обеду съедал несколько яиц всмятку и пил больше вина, чем обычно». «Поэтому давайте спокойно остановимся на деловом медицинском диагнозе алкогольного цирроза печени, — заключает А. Ноймаер, — который особенно стал проявляться в начале декабря 1826 г. из-за острого воспаления легких и с тех пор неудержимо в течение нескольких месяцев привел его к смерти в печеночной коме» [3].

Можно ли объяснить недуги композитора наличием одного мультисистемного заболевания или их комбинацией (например, алкоголизм плюс синдром раздраженной кишки)? Предполагалось системное влияние редкого заболевания кишечника инфекционной природы с разнообразными клиническими проявлениями, впервые описанного американским патологоанатомом Джорджем Уипплом в 1907 г., а также хронического гепатита и селективной недостаточности иммуноглобулина А; последнее может сочетаться с рецидивирующим синуситом, средним отитом, язвенным колитом и циррозом печени. Специалисты связывали симптомы композитора с редкими или распространенными диагнозами, которые не выдерживали тщательного рассмотрения. Клинические и патологоанатомические данные указывают на почечный папиллярный некроз и цирроз печени неизвестной этиологии. При отсутствии гистологической верификации нет четкого ответа на вопрос о причинах глухоты и гастроэнтерологических симптомов Бетховена.

Комментарий фтизиатра. Как видно из анамнеза жизни, Бетховен имел «семейный контакт» с большой туберкулезом матерью, стало быть, он инфицировался и, безусловно, был «туберкулиноположителен», возможно, даже «гиперергически». В настоящее время это расценивается как «латентный туберкулез» и подлежит полноценному лечению.

Неблагоприятные материальные условия, образ жизни, неполноценное питание не способствовали укреплению здоровья, создавали фон для развития болезни: в 1816—1818 гг. у Бетховена предполагали чахотку, а позже диагностировали плеврит, который в большинстве случаев является токсико-аллергическим проявлением специфического процесса. Клинические проявления болезни пищеварительного тракта не исключают диарейную форму туберкулеза кишечника.

Контактная информация:

Коровкин Валентин Сергеевич — д.м.н., профессор кафедры пульмонологии и фтизиатрии. Белорусская медицинская академия последипломного образования. Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск. Сл. тел. +375 29 285-21-35.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Згорж А. Один против судьбы. Письма Бетховена. Пер. с чешск. и нем. Москва, 1987. 496 с. [Zgorj A. Alone against Fate. Beethoven's letters. Per. s czech. i nem. Moscow, 1987. 496 s. (in Russian)]
2. Эррио Э. Жизнь Бетховена. Пер. с фр. Г. Эдельмана. М.: Музгиз; 1960. 393 с. [Herriot E. Beethoven's Life. Per. s fr. G. Edelmann. Moscow: Muzgiz; 1960. 393 s. (in Russian)]
3. Ноймайр А. Музыка и медицина. Ростов н/Д. 1997; Т. 1: 229—353. [Neumire A. Music and Medicine. Rostov n/D. 1997; T. 1: 229—353. (in Russian)]
4. Бетховен Людвиг ван. Письма. В 4 т. Т. 1: 1787—1811 годы. Сост. Н. Л. Фишман. Москва: Музыка; 2011. 616 с. [Beethoven Ludwig van. Letters. In 4 vol. Vol. 1: 1787—1822 years. Sost. N. L. Fishman. Moscow: Muzyka; 2011. 616 s. (in Russian)]
5. Кремнев Б. Бетховен. Москва: Молодая гвардия; 1961. 320 с. [Kremnev B. Beethoven. Moscow: Molodaya gvardiya, 1961. 320 s. (in Russian)]
6. Вегелер Ф. Г., Рис Ф. Воспоминания Бетховена: биографические заметки Франца Вегелера и Фердинанда Риса. Пер. с нем. Л. Кириллина. Москва: Классика-XXI; 2007. 215 с. [Wegeler F., Rees F. Beethoven's Memoirs: biographical notes of Franz Wegeler and Ferdinand Rees. Per. s nem L. Kirillina. Moscow: Klassika-XXI; 2007. 215 s. (in Russian)]
7. Фоконье Б. Бетховен. Пер. с фр. Е. В. Колодочкиной. Москва: Молодая гвардия; 2014. 256 с. [Fauconnier B. Beethoven. Per. s fr. E. V. Kolodochkina. Moscow: Molodaya gvardiya; 2014. 256 s. (in Russian)]
8. Nohl L. Beethoven's Life. 2008. 204 p.
9. Кириллина Л. В. Бетховен. Москва: Молодая гвардия; 2015. 495 с. [Kirillina L. V. Beethoven. Moscow: Molodaya gvardiya, 2015. 495 s. (in Russian)]
10. Бетховен Людвиг ван. Письма. В 4 т. Т. 3: 1817—1822 годы. Сост. Н. Л. Фишман. Москва: Музыка; 2011. 616 с. [Beethoven Ludwig van. Letters. In 4 vol. Vol. 3: 1817—1822 years. Sost. N. L. Fishman. Moscow: Muzyka; 2011. 616 s. (in Russian)]
11. Бетховен Людвиг ван. Письма. В 4 т. Т. 4: 1823—1827 годы. Сост. и пер. Н. Л. Фишман и Л. В. Кириллиной. Москва: Музыка; 2011. 784 с. [Beethoven. Ludwig van. Letters. In 4 vol. Vol. 4: 1823—1827 years. Sost. i per. N. L. Fishman i L. V. Kirillina. Moscow: Muzyka, 2011. 784 s. (in Russian)]
12. Ролан Р. Жизни великих людей: Жизнь Бетховена; Жизнь Микеланджело; Жизнь Толстого. Пер. с фр. Минск; 1985. 335 с. [Roland R. Lives of Great People: Beethoven's Life; Michelangelo's Life; Tolstoy's Life. Per. s fr. Minsk; 1985. 335 s. (in Russian)]
13. Корганов В. Д. Бетховен. Биографический этюд. Москва: Алгоритм; 1997. 812 с. [Korganov V. D. Beethoven. Biographical sketch. Moscow: Algoritm; 1997. 812 s. (in Russian)]
14. Аменда А. Аппассионата. Роман из жизни Людвиг ван Бетховена. Пер. И. В. Розанова. Москва: Армада; 1998. 465 с. [Amenda A. Appassionata. A novel from Ludwig van Beethoven's Life. Per. I. V. Rozanova. Moscow: Armada; 1998. 465 s. (in Russian)]
15. Breuning Gerhard Gerhard von. Memories of Beethoven by. Ed. M. Solomon: Cambridge University Press. 1992. 172 p.
16. Reiter Ch. The Causes of Beethoven's Death and His Locks of Hair. A Forensic-Toxicological Investigation. Beethoven J. 2007; 22(1): 2—5.
17. Фриммель Т. Жизнь Бетховена. Пер. с нем. З. В. Эвальд. Ленинград: Тритон; 1933. 64 с. [Frimmel T. Beethoven's Life. Per. s nem Z. V. Evald. Leningrad: Triton; 1933. 64 s. (in Russian)]

Поступила 11.05.2020.

Принята к печати 16.06.2020.

Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402
220007, г. Минск
Телефоны: +375 17 368-21-66, +375 17 368-21-48
E-mail: zdrav@tut.by
С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте www.zdrav.by
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.
При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

Подписные индексы:

для организаций — 749122,
для индивидуальных подписчиков — 74912

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

Информация, реклама Т. П. Вронская
Верстка Н. Ф. Гелжец
Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. К. Совкова

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 02.11.2020. Тираж 1252 экз. Заказ
Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».
ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.
Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.