

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)

Главный редактор Юрий Кафарович АБАЕВ

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	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
В. С. КАРАНИК	В. И. ТЕРНОВ
И. А. КАРПОВ	Л. П. ТИТОВ
М. К. КЕВРА	Е. Д. ЧЕРСТВЫЙ
В. Н. КОВАЛЕНКО (УКРАИНА)	А. Г. ЧУЧАЛИН (РОССИЯ)
С. А. КРАСНЫЙ	

Зам. гл. редактора
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ

Отв. секретарь
Л. А. ФЕДОТОВА

Редакционный совет:

И. В. БАРАНОВ	Д. Л. ПИНЕВИЧ
Н. И. БОЯРСКАЯ	А. В. СИКОРСКИЙ
М. А. ГЕРАСИМЕНКО	В. А. СНЕЖИЦКИЙ
Ю. Н. ДЕРКАЧ	А. Г. СТАРОВОЙТОВ
Н. П. ЖУКОВА	А. В. СУКАЛО
Е. Н. КРОТКОВА	О. Г. СУКОНКО
А. Н. ЛЫЗИКОВ	Р. А. ЧАСНОЙТЬ
С. С. МАЛЫШКО	В. Д. ШИЛО
В. П. МИХАЙЛОВСКИЙ	А. Т. ЩАСТНЫЙ
М. Е. НИЧИТАЙЛО (УКРАИНА)	

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

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

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



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

Editor-in-Chief Yury K. ABAYEV

Editorial board:

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

Deputy Chief Editor
Yury G. DZEHTSIAROU

Executive Secretary
L. A. FEDOTOVA

Editorial council:

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

Дорогие коллеги!

Со времен Гиппократов признано — нравственная культура врача — это не только заслуживающее уважения свойство его личности, но и качество, определяющее профессионализм. Не устарела ли эта оценка в век современной технологичной медицины, когда появились невиданные ранее возможности, которые могут быть использованы как во благо, так и во вред, причем не только конкретному человеку, но и всему человеческому роду? Сегодня появились средства, с помощью которых осуществляется контроль над поведением человека, рождаемостью, жизнью и смертью, которые могут повлиять на демографию, экономику, право, мораль.

Со второй половины XX века возможности медицины связаны не только с лечением, но и с управлением человеческой жизнью, при этом, как ни парадоксально, осуществляется не только продление, но и обесценивание человеческой жизни. Развитие трансплантологии приводит к созданию «рынка» человеческих органов с «теневым» бизнесом, уносящим тысячи человеческих жизней; успехи реаниматологии увеличили интерес к проблеме эвтаназии; искусственное оплодотворение предполагает уничтожение жизнеспособных, но «лишних» эмбрионов человека; генетическое прогнозирование

с целью «искусственного отбора» в руках политиков определенного толка может превратиться в орудие массового уничтожения.

Что лежит в основе этого явления? Распространение в обществе этического нигилизма и прагматических моральных воззрений, истоки которых уходят в номинализм XIV в. и антропоцентризм. Эволюционируя в XX в., антропоцентризм, не приемлющий зависимости человека от высших сил, будь то природа или Бог, провозгласил человека «творцом» своей жизни и самого себя, способного переустроить не только собственную среду обитания — Землю, но и Космос, преобразование, грозящее уничтожением всего живого (П. А. Флоренский, 1992). Для антропоцентризма характерно удовлетворение естественных потребностей человека, используя новые этические стандарты: «право на смерть», «убийство из милосердия», «технология деторождения», «искусственный отбор». Связующим звеном этих «стандартов» являются «права человека», при этом понятие «добро» перестает выполнять функции оценки как высшей точки регулирования человеческих отношений и «добром» оказывается право каждого. Лишаясь своей нравственной определенности, «добро» превращается в «право как преимущество» и этика вслед за этим сводится к подсчету «прав», «преимуществ», «интересов» и «польз». Примером является гедонистический принцип «удовольствие — это единственное добро».

Антропоцентризм опасен не только новыми возможностями управления процессами рождаемости или смертности, опасно забвение подлинной «естественности» человека, с которой связано регулирующее положение традиционных нравственных ценностей в христианской традиции, не предполагающей произвольного манипулирования биологической природой человека. В ее границах доминирует не противопоставление науки этике и религии, а плодотворное согласие познания с чувством ответственности и совести, с пониманием значения различия понятий «добра» и «зла» (И. В. Силуянова, 2000).

Сторонники традиционной нравственной культуры вкладывают в понятие «этическое» регулирование человеческих отношений со сверхзадачей сохранения жизни — человека, популяции, культуры. История свидетельствует, что некоторые «новейшие» технологии в медицине не так уж и новы, многие из них зарождались в недрах христианской культуры. Первый опыт искусственного оплодотворения произвел аббат Л. Спалланцани (1729—1799), основателем генетики является монах Г. Мендель (1822—1884). Моральный смысл их научных исследований определен мощным потенциалом милосердия и святости жизни, который «питал» медико-биологическое знание на протяжении 19 столетий, вплоть до середины XX в.

Утрата морального значения медицинской деятельности равносильна потере ее полноты и цельности. Ф. М. Достоевский, рассуждая о тенденции секуляризации знания, ввел понятие «полунаука», проявляющей себя отсутствием благородия, нравственной неполнотой разума. Феномен «полунауки» обнаруживает себя в использовании некоторых современных биомедицинских технологий. Воля и интеллект человека, не ограниченные нравственным законом и вооруженные новейшими достижениями науки, подобны стихийному бедствию. Забвение этической компоненты медицины равносильно ее распаду.

С уважением,
профессор

Ю. К. Абаев

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- Гаврилова И. А., Бусик С. В., Слизень В. В.**
Антимикробная резистентность *Escherichia coli*,
выделенных от пациентов с инфекциями
мочевыводящих путей и беременных женщин 5
- Бойко С. Л., Снежицкий В. А., Сурмач М. Ю.**
Концепция имиджа в здравоохранении 14

Лекции и обзоры

- Байко С. В.** Прогностические факторы
выживаемости почечного трансплантата у детей .. 21
- Абаев Ю. К.** Хороший доктор. Часть 8.
Слово врача 27

Фундаментальная наука — клинической медицине

- Потапнев М. П.** Как работает иммунная
система. Часть 1. Механизмы врожденного
иммунитета 37

Обмен опытом

- Жук Е. Г., Красный С. А., Косенко И. А.**
Оценка метастатического поражения
лимфатических узлов при раке шейки матки
по данным магнитно-резонансной томографии 53

Срочные публикации

- Карпович О. А., Шишко В. И., Ляликов С. А.**
Роль экспрессии рецепторов мелатонина
в диагностике синдрома обструктивного апноэ сна
у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной
болезнью 62
- Бурьяк Д. В.** Маркеры пролиферации
как перспективный метод ранней диагностики
цервикальной неоплазии и прогнозирования
ее течения 68

В помощь практическому врачу

- Жерко О. М.** Ультразвуковая диагностика
повреждения почек у пациентов с хронической
сердечной недостаточностью 73

Юбилей

- Георгий Игнатьевич Герасимович
(к 90-летию со дня рождения) 79

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

- Gavrilova I. A., Busik S. V., Slizen V. V.** Antibiotic
resistance of *Escherichia coli* separated from women
having urinary tracts infections and from pregnant
women
- Boyko S. L., Snezhitskiy V. A., Surmach M. Yu.**
Image concept in healthcare

Lectures and Reviews

- Baiko S. V.** Predictive factors of kidney graft survival
in children
- Abayev Yu. K.** Good doctor. Part 8.
Doctor's word

Fundamental Science to Clinical Medicine

- Potapnev M. P.** How immune system works.
Part 1. Mechanisms of innate immunity

Sharing Experience

- Zhuk E. G., Krasny S. A., Kosenko I. A.** Magnet
resonance based assessment of lymph nodes
metastatic changes in case of cervical cancer

Urgent Publications

- Karpovich A. A., Shyshko V. I., Lyalikov S. A.**
Role of melatonin receptor expression in diagnosis
of obstructive sleep apnea syndrome in patients with
gastroesophageal reflux disease
- Buryak D. V.** Proliferation markers as prospective
method for cervical intraepithelial neoplasia early
diagnosis and course prediction

Help to Practitioner

- Zherko O. M.** Ultrasound diagnosis of kidney
damage in patients with chronic heart failure

Anniversaries

- Georgy I. Gerasimenko (to the 90-th anniversary)



¹И. А. ГАВРИЛОВА, ²С. В. БУСИК, В. В. ¹СЛИЗЕНЬ

АНТИМИКРОБНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *ESCHERICHIA COLI*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ И БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²Минский городской центр гигиены и эпидемиологии, Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценить уровни антибиотикорезистентности *Escherichia coli*, определить минимальные ингибирующие концентрации (МИК) антимикробных лекарственных средств при различных формах уроинфекций, а также выявить сочетанную устойчивость к различным классам антибиотиков.

Материал и методы. В соответствии с международными стандартами EUCAST и CLSI методом серийных разведений в агаре изучена чувствительность/устойчивость 192 урологических изолятов *E. coli*, выделенных при различных формах инфекций мочевыводящих путей, к 19 антимикробным лекарственным средствам, определены МИК, МИК₅₀ и МИК₉₀.

Результаты. Уропатогенные *E. coli* характеризуются высокой резистентностью к пенициллинам и цефалоспорином 1-го поколения (60,4—94,3%), тетрациклину (73,5%), хлорамфениколу (62,0%), налидиксовой кислоте (55,8%), тигециклину (55,7% нечувствительных штаммов), 34,9—47,4% изолятов были нечувствительны к фторхинолонам. К цефалоспорином 3–4-го поколений и азтреонам устойчивы менее 20% изолятов. Наибольшей эффективностью обладали карбапенемы и нитрофурантоин. Более 76% изолятов были устойчивы к 4 и более антибиотикам одновременно. При хронических уроинфекциях доля устойчивых к азтреонаму, фторхинолонам 2-го и 3-го поколений, фосфомицину, ципрофлоксацину изолятов выше.

Ключевые слова: уропатогенные *E. coli*, антибиотикорезистентность, устойчивость, чувствительность, антибиотики, инфекции мочевыводящих путей.

Objective. To determine the antibiotic resistance (including the multidrug resistance) of uropathogenic *Escherichia coli* and the antibiotics minimum inhibitory concentrations (MICs) for different types of urinary tract infections.

Materials and methods. The susceptibility to 19 antimicrobial drugs of 192 urinary isolates of *E. coli* to 19 antimicrobial drugs was determined according to CLSI and EUCAST methods. MIC determination was performed with agar dilution method.

Results. Uropathogenic *E. coli* are characterized by high resistance to penicillins and the 1st generation cephalosporins (60.4—94.3%), tetracycline (73.5%), chloramphenicol (62.0%), nalidixic acid (55.8%), tigecycline (55.7% of insusceptible strains). 34.9—47.4% of isolates were insusceptible to fluoroquinolones. Less than 20% of isolates were resistant to cephalosporins of the 3–4th generations and aztreonams. Carbapenems and nitrofurantoin were most effective. Over 76% of isolates were resistant to three or more antibiotics at the same time. In chronic urinary tract infections, the proportion of resistant strains to aztreonam, fluoroquinolones of the 2d and 3rd generations, fosfomycin, ciprofloxacin isolates was higher.

Key words: uropathogenic *E. coli*, antibiotic resistance, susceptibility, antibiotics, urinary tract infections.

HEALTHCARE. 2020; 4: 5—13.

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *ESCHERICHIA COLI* SEPARATED FROM WOMEN HAVING URINARY TRACTS INFECTIONS AND FROM PREGNANT WOMEN

I. A. Gavrilova, S. V. Busik, V. V. Slizen

Высокие показатели заболеваемости уроинфекциями и значительные экономические затраты на их лечение обуславливают актуальность проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекций мочевыводящих путей (ИМП). *Escherichia coli* остается важным этиологическим агентом ИМП. По данным исследователей, 74,4% внебольничных уроинфекций и 47—65% ИМП, связанных с оказани-

ем медицинской помощи, ассоциированы с этим бактериальным патогеном [1]. В Республике Беларусь кишечная палочка также доминирует среди уропатогенов и выделяется в 69,1% случаев неосложненных ИМП внебольничного происхождения как в монокультуре, так и в составе микробных ассоциаций [2]. В большинстве случаев внебольничных ИМП антибактериальная терапия назначается

эмпирически без проведения бактериологического исследования мочи, поэтому регулярное мониторинговое профилирование антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП является важным для коррекции схем эмпирической терапии и ограничения возникновения и распространения резистентных микроорганизмов [3].

Распространение резистентных форм *E. coli* — значимая проблема национальных систем здравоохранения во всем мире [4]. Доля устойчивых к антибиотикам *E. coli*, включая множественно устойчивые варианты, в структуре заболеваемости увеличивается, что затрудняет проведение эмпирической антимикробной терапии, повышает риск развития тяжелых форм инфекций, а также их осложнений — бактериемии и сепсиса. Наибольшие уровни резистентности уропатогенных кишечных палочек (УПКП) регистрируются к β -лактамам и хинолонам (до 73,6—86,4%) [5]. Многие штаммы УПКП характеризуются способностью к синтезу β -лактамаз, в том числе β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) действия и карбапенемаз (сериновых и металло- β -лактамаз), обеспечивающих резистентность к цефалоспорином 3-го поколения и карбапенемам соответственно [6—8]. Согласно данным европейских исследований, в среднем 4,8% изолятов *E. coli* продуцируют БЛРС: во Франции — 2,4%, в Германии — 10,5%, в Испании — 4,7%, в Швеции — 2,9%, в Великобритании — 4,0%. По результатам детекции БЛРС-продуцентов, проведенной отечественными исследователями, до 44,6% штаммов *E. coli*, выделенных от больных с пиелонефритами, синтезируют БЛРС [9]. *E. coli*, выделяемые от пациентов с неосложненными ИМП, проявляют высокую резистентность к цiproфлоксацину, триметоприму, амоксициллину + клавулановой кислоте [10]. До 21,6% изолятов *E. coli* могут быть устойчивыми к фосфомицину, ис-

пользуемому в терапии уроинфекций, вызываемых резистентными к β -лактамам антибиотикам вариантами, что обосновывает необходимость оценки устойчивости *E. coli* к данному антимикробному лекарственному средству (АМЛС).

Цель исследования — оценить уровни антибиотикорезистентности *E. coli* и определить минимальные ингибирующие концентрации (МИК) АМЛС при различных формах уроинфекций, а также выявить сочетанную устойчивость к различным классам антибиотиков.

Материал и методы

Были исследованы 192 культуры *E. coli*, выделенные и идентифицированные в ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии» из мочи пациентов поликлиник и стационаров с острыми и хроническими ИМП (пиелонефрит, цистит, уретрит), беременных с бессимптомной бактериурией, а также пациентов с неустановленным диагнозом (табл. 1).

Чувствительность изолятов *E. coli* к АМЛС определяли методом серийных разведений в агаре в соответствии со стандартом Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) и Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST). Оценку чувствительности/устойчивости уропатогенных *E. coli* к 19 антимикробным препаратам проводили путем сравнения полученных значений МИК (мкг/мл) для тестируемой культуры с пограничными значениями МИК (S/R соответственно), указанными в стандартах EUCAST [11] для всех антибиотиков, за исключением тетрациклина и налидиксовой кислоты, для которых использовали МИК, предложенные CLSI [12]: ампициллин — $\leq 8 / > 8$, амоксициллин-клавуланат — $\leq 8 / > 8$, цефуроксим — $\leq 8 / > 8$, цефотаксим — $\leq 1 / > 2$, цефтриаксон — $\leq 1 / > 2$,

Таблица 1

Структура исследованных УПКП в зависимости от вызываемой патологии

Диагноз	Количество исследованных штаммов (n=192)	Удельный вес, %
ИМП, в том числе	101	52,6
острый процесс	57	29,7
хронический процесс	44	22,9
Бессимптомная бактериурия, в том числе	66	34,4
беременные женщины	59	30,7
Неустановленный	25	13,0

цефепим — $\leq 1/4$, дорипенем — $\leq 1/2$, эртапенем — $\leq 0,5/1$, азтреонам — $\leq 1/4$, налидиксовая кислота — $\leq 16/32$, ципрофлоксацин — $\leq 0,25/0,5$, левофлоксацин — $\leq 0,5/1$, гентамицин — $\leq 2/4$, тетрациклин — $\leq 4/8$, тигециклин — $\leq 1/2$, хлорамфеникол — $\leq 8/8$, фосфомицин — $\leq 32/32$, нитрофурантоин — $\leq 64/64$, триметоприм — $\leq 2/4$. Для контроля качества определения чувствительности использовали референсный штамм *E. coli* ATCC 25922.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel 2007 и STATISTICA 6.1. Показатели $МИК_{50}$ и $МИК_{90}$ для каждого из исследуемых АМЛС определяли путем простого упорядочивания массива данных [13].

Результаты и обсуждение

На рис. 1 отражены сводные данные, характеризующие структуру чувствительности — резистентности УПКП к антибиотикам.

Установлено, что исследованные УПКП характеризовались наибольшей устойчивостью к ампициллину — $94,27 \pm 1,68\%$ резистентных изолятов ($p=0,01$). Высокие уровни резистентности возбудителей ИМП к β -лактамам антибиотикам были описаны достаточно давно: еще

в начале 1990-х гг. регистрировали около 25% резистентных УПКП к ампициллину и цефалоспорином 1-го поколения [14]. В 2005—2008 гг. при изучении уровней устойчивости возбудителей пиелонефритов к антибактериальным препаратам в Республике Беларусь зарегистрировано 80% ампициллин-устойчивых штаммов УПКП [15]. Данные многоцентрового проспективного эпидемиологического исследования «ДАРМИС», проводимого в 2010—2011 гг. в Российской Федерации [16], и результаты некоторых европейских исследователей [4] также иллюстрируют увеличение резистентности к ампициллину у УПКП по сравнению с 1990-ми гг. — 36,8% и 28,0% соответственно. Результаты исследований резистентности к ампициллину у УПКП, проводимых в последние годы в России, свидетельствуют о 50,8—96,0% устойчивых штаммов в зависимости от региона [14, 17], в США и европейских странах — о 40,0% и более [5]. Наши исследования указывают на высокие уровни устойчивости штаммов также к ингибиторозащищенным пенициллинам, в частности к амоксиклаву — $60,4 \pm 3,5\%$ (116 из 192) изолятов. Необходимо отметить, что по результатам исследования 2013 г. в республике до 72,1% кишечных палочек — возбудителей

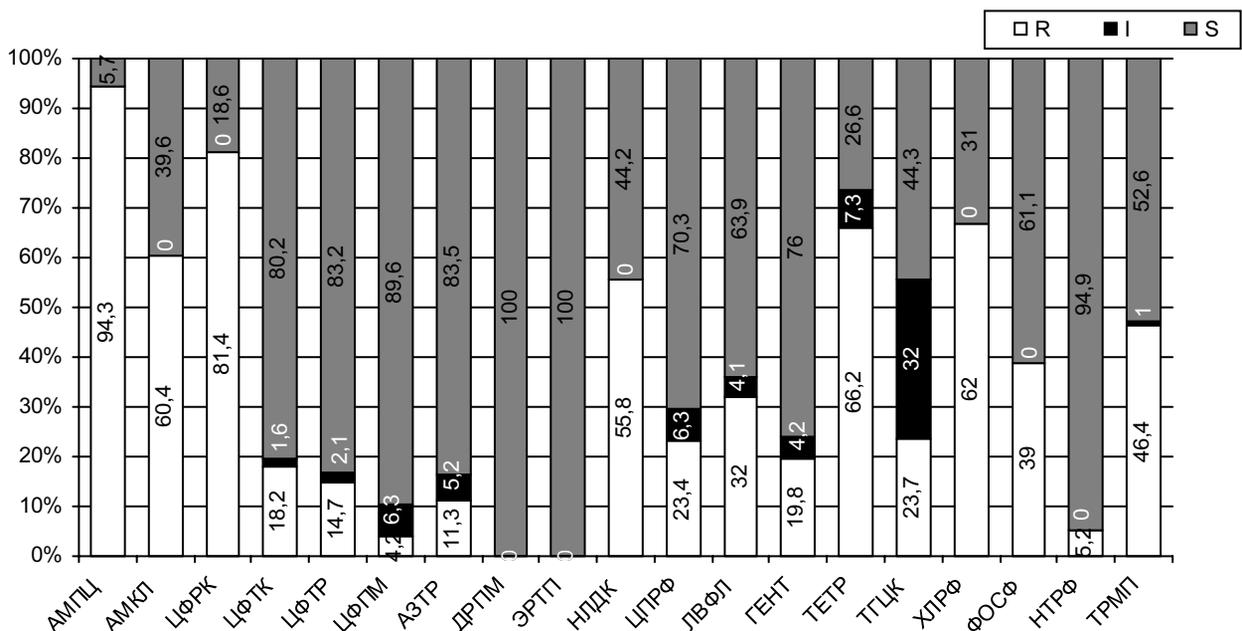


Рис. 1. Удельный вес устойчивых (R), умеренно устойчивых (I) и чувствительных (S) урологических изолятов *E. coli*, выделенных от всех пациентов. Здесь и в табл. 2, 3 и на рис. 2: АМПЦ — ампициллин; АМКЛ — амоксициллин-клавуланат; ЦФРК — цефуроксим; ЦФТК — цефотаксим; ЦФТР — цефтриаксон; ЦФПМ — цефепим; АЗТР — азтреонам; ДРПМ — дорипенем; ЭРТП — эртапенем; НЛДК — налидиксовая кислота; ЦПРФ — ципрофлоксацин; ЛВФЛ — левофлоксацин; ГЕНТ — гентамицин; ТЕТР — тетрациклин; ТГЦК — тигециклин; ХЛРФ — хлорамфеникол; ФОСФ — фосфомицин; НТРФ — нитрофурантоин; ТРМП — триметоприм

неосложненных ИМП — были чувствительны к данному антибиотику [2]. Таким образом, полученные нами данные подтверждают общую тенденцию нарастания антибиотикорезистентности бактериальных уропатогенов, характерную для различных географических регионов, в том числе и для Беларуси.

На долю устойчивых к цефуроксиму изолятов приходилось 81,4% исследованных культур. Цефалоспорины 3-го поколения, участвующие в исследовании (цефотаксим и цефтриаксон), проявили схожую активность: уровень резистентности к этим антибиотикам не превышал 20%: 79,6—80,8% штаммов были чувствительны к цефотаксиму, 83,2—84,3% — к цефтриаксону ($p=0,01$).

Согласно проводимым исследованиям в разных странах, большинство госпитальных изолятов УПКП, устойчивых к цефалоспорином 3-го поколения, проявляют устойчивость к фторхинолонам, уровень которой может достигать 66% [18—20]. Фторхинолоны активно используются в лечении уроинфекций в течение последних 20 лет из-за их оптимальных фармакокинетических и фармакодинамических характеристик. Однако с недавних пор отмечается стремительный рост резистентности к этой группе лекарственных средств — с 0—3% до 17,1% [21], а при осложненных ИМП доля резистентных вариантов *E. coli* может достигать 41% [8]. Увеличение устойчивости УПКП к фторхинолонам коррелирует с развитием тяжелых инфекций и частотой госпитализаций с септициемией [22], что обуславливает необходимость контроля за распространением устойчивых к фторхинолонам вариантов *E. coli*. Согласно нашим данным, ципрофлоксацин характеризовался достаточно высокой распространенностью резистентности к нему — доля штаммов, нечувствительных к данному АМЛС, составила 29,7±3,3%. Среди исследованных изолятов отмечались высокие уровни устойчивости и к другим АМЛС из группы хинолонов/фторхинолонов. Установлено, что 55,8±5,1% УПКП устойчивы к налидиксовой кислоте, 36,1% — нечувствительны к левофлоксацину. Для сравнения, в России урологические изоляты *E. coli* проявляли следующие уровни устойчивости: к левофлоксацину — 29%, к моксифлоксацину — 34,8%, офлоксацину — 37,9%, ципрофлоксацину — 42,7% [21].

Высокую активность в отношении тестируемых изолятов *E. coli* проявлял нитрофуран-

тоин, к которому были чувствительны 94,9±2,3% культур, что обосновывает его использование в схемах эмпирической терапии неосложненных ИМП [23, 24].

Из исследованных изолятов 19,8% устойчивы к гентамицину. По данным исследований N. E. Soleimani, доля устойчивых к аминогликозидам УПКП может достигать 21% для гентамицина, 24,6% — для тобрамицина, 23,2% — для канамицина, 3,6% и 6,2% — для амикацина и нетилмицина соответственно [25]. К фосфомицину, триметопримунам выявлены более высокие уровни резистентности, составлявшие 38,95% и 47,4% соответственно. В Российской Федерации чувствительность УПКП к фосфомицину может варьировать в пределах 67,4—95,5% [21]. К тигециклину наряду с резистентными вариантами УПКП, на долю которых приходилось 23,7%, с высокой частотой (31,96±4,7%) встречались умеренно устойчивые изоляты.

Согласно результатам наших исследований, наибольшей активностью в отношении изученных изолятов, помимо нитрофурантоина, обладали карбапенемы (дорипенем, эртапенем), к которым были чувствительны 100% изолятов. Исследования многих авторов подтверждают высокую активность при осложненных ИМП карбапенемов, к которым, как правило, проявляют чувствительность до 98% изолятов УПКП. В наших исследованиях более 80% изолятов были чувствительны к азтреонаму и цефепиму ($p=0,01$).

Уровни антибиотикорезистентности патогена зависят от типа течения уроинфекции: доля нечувствительных (резистентных и умеренно резистентных) УПКП выше среди изолятов, выделяемых от пациентов с хроническими ИМП (табл. 2).

Так, например, удельный вес нечувствительных к тигециклину изолятов при хроническом течении ИМП статистически достоверно превышает аналогичный показатель при острых ИМП (62,4% против 45,8% соответственно, $p<0,05$). Аналогичная тенденция характерна для ципрофлоксацина (68,2% против 43,9% соответственно, $p<0,01$). Ципрофлоксацин в концентрации менее 0,06 мкг/мл был активен в отношении 40,4% изолятов УПКП, выделенных при острых ИМП, и против 20,5% изолятов, выделенных от пациентов с хроническими ИМП.

Анализ структуры резистентности *E. coli*, выделенных от беременных женщин с бессимптомной

Таблица 2

Доля резистентных (R), умеренно резистентных (I) и чувствительных (S) штаммов УПКП при острых и хронических ИМП

АМЛС	Острое течение				Хроническое течение			
	количество исследований	R, %	I, %	S, %	количество исследований	R, %	I, %	S, %
АМПЦ	57	94,74±2,9	—	5,26±2,9	44	93,1±3,8	—	6,82±3,8
АМКЛ	57	63,16±6,4	—	36,84±6,4	44	61,3±7,3	—	38,6±7,3
ЦФРК	24	87,5±6,8	—	12,5±6,8	24	66,6±9,6	—	33,3±9,6
ЦФТК	57	18,18±6,7	1,75±1,7	82,46±5,0	44	20,4±6,1	2,27±2,3	77,2±6,3
ЦФТР	33	18,18±6,7	3,03±2,9	78,79±7,1	20	15,0±7,9	0	85,0±7,9
ЦФПМ	57	3,51±2,4	7,02±3,4	89,47±4,1	44	4,55±3,1	9,09±4,3	86,3±5,2
АЗТР	24	4,17±4,1	0	95,83±4,1	24	8,33±5,6	12,5±6,8	79,1±8,3
ДРПМ	24	0	0	100,0	24	0	0	100,0
ЭРТП	33	0	0	100	20	0	0	100,0
НЛДК	33	54,55±8,7	—	45,45±8,7	20	55,0±11,1	—	45,0±11,1
ЦПРФ	57	38,6±6,5	5,26±2,9	56,14±6,6	44	63,64±7,3	4,55±3,1	31,82±7,0
ЛВФЛ	24	29,17±9,3	12,5±6,8	58,33±10,1	24	45,83±10,2	0	54,17±10,2
ГЕНТ	57	17,54±5,0	0	82,46±5,0	44	15,9±5,5	4,33±4,3	75,0±6,5
ТЕТР	57	63,16±6,4	7,02±3,4	29,82±6,1	44	72,7±6,7	6,82±3,8	20,4±6,1
ТГЦК	24	25,0±8,8	20,83±8,3	54,2±10,2	24	20,8±8,3	41,6±10,0	37,5±9,9
ХЛРФ	57	66,7±6,2	—	33,33±6,2	44	61,36±7,3	—	38,64±7,3
ФОСФ	33	27,27±7,75	—	72,73±7,75	20	35,0±10,6	—	65,0±10,6
НТРФ	24	4,17±4,08	—	95,83±4,08	24	8,33±5,64	—	91,67±5,6
ТРМП	57	47,37±6,61	0	52,63±6,61	44	47,73±7,53	2,27±2,25	50,0±7,5

* АМЛС, к которым выявлен более высокий процент устойчивых штаммов при хроническом течении ИМП по сравнению с острым.

бактериурией (рис. 2), позволяет сделать вывод о высоком уровне резистентности УПКП к препаратам стартовой эмпирической терапии бактериурии и острых ИМП у беременных — цефуроксиму (85,19±2,8%) и фосфомицину (50,0±4,3%) [26]. К цефалоспорином 3–4-го поколений устойчивы менее 20% изученных штаммов. Все исследуемые УПКП, выделенные от беременных, характеризовались чувствительностью к нитрофурантоину.

МИК₅₀ и МИК₉₀ (минимальные концентрации антибиотика, которые ингибируют рост 50 и 90% изолятов соответственно) были выше пороговых концентраций, установленных для чувствительных штаммов, для следующих

антибиотиков: пенициллинов, в том числе ингибиторозащищенных, цефуроксима, тетрацилина и хлорамфеникола, что свидетельствует о резистентности большинства изолятов к этим антибиотикам (табл. 3).

У пациентов с хроническими уроинфекциями МИК₅₀ для цефотаксима, дорипенема, цiproфлоксацина, хлорамфеникола были выше, чем у исследованных *E. coli*, выделенных от пациентов с острым течением ИМП. МИК₉₀ у изолятов, выделенных при хронических ИМП, выше для гентамицина, тетрацилина и нитрофурантоина по сравнению с бактериями, выделенными при острых процессах. Для УПКП, выделенных при ББУ у беременных,

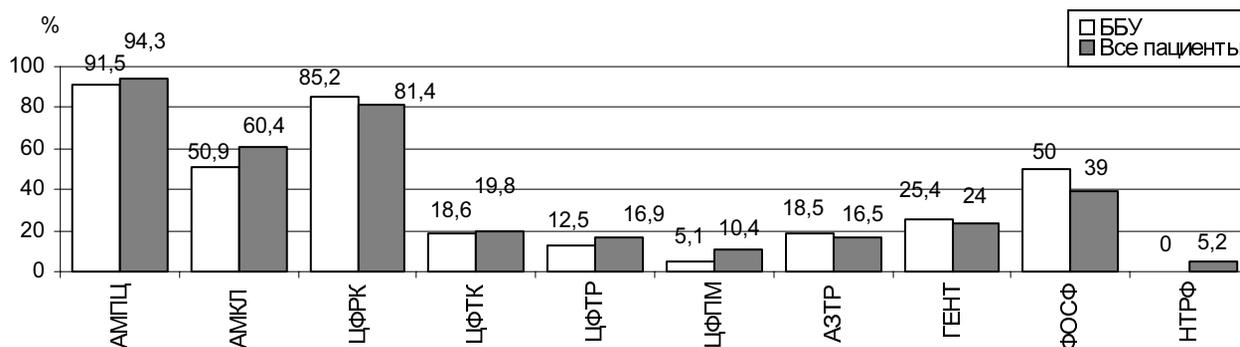


Рис. 2. Удельный вес нечувствительных (R и I) *E. coli* изолятов, выделенных при бессимптомной бактериурии (ББУ) у беременных и от всех пациентов с ИМП

Таблица 3

МИК₅₀ и МИК₉₀ антибиотиков для штаммов УПКП, выделенных от разных групп пациентов

АМЛС		Беременные женщины		Пациенты с острыми ИМП		Пациенты с хроническими ИМП		Вся совокупность пациентов	
		МИК ₅₀	МИК ₉₀	МИК ₅₀	МИК ₉₀	МИК ₅₀	МИК ₉₀	МИК ₅₀	МИК ₉₀
АМПЦ	показатель	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32
	интерпрета	R	R	R	R	R	R	R	R
АМКЛ	показатель	16	>32	16	32	16	64	16	64
	интерпрета	R	R	R	R	R	R	R	R
	интерпрета	R	R	R	R	R	R	R	R
ЦФРК	показатель	16	>64	16	64	16	>64	16	>64
	интерпрета	R	R	R	R	R	R	R	R
ЦФТК	показатель	0,125	4	0,125	16	0,25	16	0,125	16
	интерпрета	S	R	S	R	S	R	S	R
ЦФТР	показатель	<0,125	2	<0,125	>16	<0,125	>16	<0,125	16
	интерпрета	S	R	S	R	S	R	S	R
ЦФПМ	показатель	<0,125	1	<0,125	2	0,064	2	0,064	2
	интерпрета	S	S	S	I	S	I	S	I
АЗТР	показатель	0,125	8	0,125	0,25	0,125	4	0,125	8
	интерпрета	S	R	S	S	S	I	S	R
ДРГМ	показатель	0,03	0,06	0,03	0,06	0,06	0,06	0,03	0,06
	интерпрета	S	S	S	S	S	S	S	S
ЭРТП	показатель	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125
	интерпрета	S	S	S	S	S	S	S	S
НЛДК	показатель	<16	>32	<16	>32	<16	>32	<16	>32
	интерпрета	S	R	S	R	S	R	S	R
ЦПРФ	показатель	0,06	2	0,25	>4	>4	>4	0,125	≥8
	интерпрета	S	R	S	R	S	R	S	R
ЛВФЛ	показатель	0,125	2	0,06	>8	0,125	>8	0,5	16
	интерпрета	S	I	S	R	S	R	S	R
ГЕНТ	показатель	2	32	2	16	2	>32	2	32
	интерпрета	S	R	S	R	S	R	S	R
ТЕТР	показатель	>16	>32	>16	>16	>16	>32	32	32
	интерпрета	R	R	R	R	R	R	R	R
ТГЦК	показатель	2	4	1	4	2	4	2	4
	интерпрета	I	R	S	R	I	R	I	R
ХЛРФ	показатель	16	>32	16	>32	32	>32	16	>32
	интерпрета	R	R	R	R	R	R	R	R
ФОСФ	показатель	32	64	32	64	32	64	32	64
	интерпрета	S	R	S	R	S	R	S	R
НТРФ	показатель	16	32	16	32	16	64	16	32
	интерпрета	S	S	S	S	S	S	S	S
ТРМП	показатель	≤2	>16	≤2	>16	≤2	>16	2	32
	интерпрета	S	R	S	R	S	R	S	R

* Интерпретация в соответствии с пороговыми значениями МИК, установленными международным стандартом.

установлены более низкие уровни МИК₉₀ для цефалоспоринов 3—4-го поколений и ципрофлоксацина, а для азтреонама величина МИК₉₀ была выше, чем у остальных изолятов УПКП. Также установлено, что для цефотаксима, до-рипенема, ципрофлоксацина, гентамицина, тетрациклина, хлорамфеникола характерен сдвиг в сторону более высоких МИК при последовательном сравнении показателей МИК₅₀/МИК₉₀ в следующих группах: ББУ у беременных, ИМП острого течения, хронические ИМП.

Можно предположить, что различия в уровне МИК связаны с применением определенного АМЛС при конкретной форме инфекции и отражают динамику уровня резистентности.

Исследования, выполненные в Канаде, Италии, Испании, Великобритании свидетельствуют о существовании у штаммов *E. coli*, продуцирующих БЛРС, ассоциированной устойчивости к другим классам антибиотиков: тримето-приму-сульфаметоксазолу, тетрациклину, гентамицину, ципрофлоксацину [6, 20, 27].

Множественная устойчивость микроорганизмов к АМЛС увеличивает риск развития более тяжелых форм инфекций, в том числе и сепсиса, в связи с несостоятельностью начальной эмпирической терапии. Остается дискутируемым вопрос об использовании в схемах стартовой терапии инфекций, вызываемых грамотрицательными микроорганизмами, комбинации антибиотиков в противовес монотерапии, что могло бы стать альтернативой разработке новых противомикробных лекарственных средств. Стартовая комбинированная терапия может быть заменена монотерапией после определения профиля резистентности [28]. В настоящем исследовании оценивали наличие у УПКП устойчивости одновременно к нескольким категориям АМЛС: пенициллины, ингибиторзащищенные пенициллины, цефалоспорины 2-го поколения, цефалоспорины 3—4-го поколений, монобактамы, фторхинолоны, аминогликозиды, тетрациклины, глицилциклины, фениколы, производные фосфоновой кислоты, ингибиторы метаболизма фолиевой кислоты (рис. 3).

Большая часть исследованных изолятов (76,1±3,1%) характеризовалась наличием множественной лекарственной устойчивости — микроорганизм был нечувствителен к 1 и более антибиотикам из более чем 3 категорий АМЛС. В том числе 4 штамма УПКП из 192 обладали широкой лекарственной устойчивостью (extensively drug-resistance) и были чувствительны только к карбапенемам и фосфомицину. Большинство УПКП, устойчивых к 4 и более АМЛС, проявляли одновременную резистентность к ампициллину, амоксиклаву, тетрациклину и хлорамфениколу. Доля *E. coli* с таким типом тетрарезистентности составляла 43,3%. Среди исследованных изолятов 31 (16,2%) об-

ладал устойчивостью к препаратам первой линии эмпирической терапии — пенициллинам, в том числе ингибиторзащищенным, цефалоспорином 2-го поколения и фторхинолонам. Кроме того, среди этих УПКП 14 изолятов были одновременно устойчивы к цефалоспорином 3—4-го поколений; 15 изолятов — к аминогликозидам; 26 изолятов — к триметоприму. Устойчивость к фосфомицину чаще всего сочеталась с резистентностью к ампициллину, хлорамфениколу и тетрациклину — среди фосфомицин-резистентных штаммов устойчивость к этим антибиотикам определялась в 92,5—100% случаев.

Дальнейший анализ перекрестной устойчивости к антибиотикам показал наличие высокой частоты резистентности к аминогликозидным антибиотикам и тигециклину у устойчивых к фторхинолонам *E. coli*. Среди нечувствительных к цiproфлоксацину и/или левофлоксацину изолятов 40,7±5,3% были устойчивы или умеренно устойчивы к гентамицину. В то же время среди чувствительных к фторхинолоновым антибиотикам гентамицин-резистентных штаммов было всего 10,4±2,96%. Подобная тенденция отмечена и другими исследователями. Так, в исследовании N. Tsukamoto и соавт. доля гентамицин-устойчивых штаммов *E. coli* среди штаммов с устойчивостью к фторхинолонам составляла 28,6%, среди фторхинолон-чувствительных — 2,0% [29]. Тигециклин является препаратом последней линии в лечении инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами *E. coli*. В недавних исследованиях было установлено, что показатели МИК для тигециклина могут быть в 2 раза выше у изолятов *E. coli*, устойчивых к фторхинолонам [30]. Анализ перекрестной устойчивости к тигециклину и фторхинолонам свидетельствует о том, что среди фторхинолон-устойчивых штаммов более 41,9% проявляют резистентность/умеренную резистентность к тигециклину, в то время как их доля среди фторхинолон-чувствительных штаммов была значительно ниже (17,0%). Таким образом, множественная и перекрестная резистентность к фторхинолонам и аминогликозидам (либо тигециклину) возбудителей неосложненных ИМП является проблемой и для Беларуси.

Выводы

1. Уропатогенные *E. coli* характеризуются высокими уровнями устойчивости к пенициллинам (60,4—94,3%), цефуроксиму (81,4%),

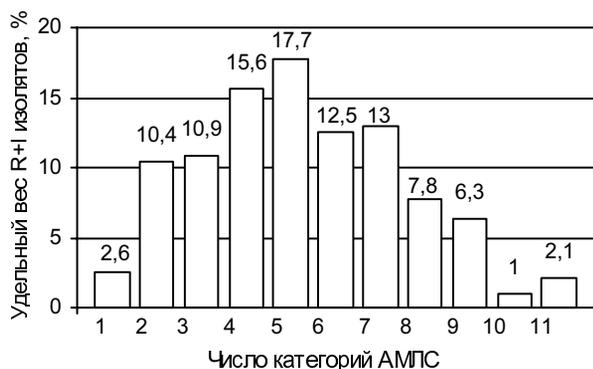


Рис. 3. Удельный вес урологических изолятов *E. coli*, нечувствительных к нескольким категориям АМЛС

тетрациклину (73,5%), хлорамфениколу (62,0%), налидиксовой кислоте (55,8%), тигециклину (23,7% устойчивых и 32,0% умеренно устойчивых штаммов).

2. Наиболее низкие уровни резистентности у *E. coli* — возбудителей ИМП — отмечены к карбапенемам (0%), нитрофурантоину (5,2%) и цефепиму (4,2% устойчивых, 6,3% умеренно устойчивых изолятов).

3. Доля устойчивых УПКП к азтреонаму, фторхинолонам 2-го и 3-го поколений, фосфомицину, ципрофлоксацину, выделенных при хронических ИМП, выше, чем при острых.

4. Среди изолятов *E. coli*, выделенных от беременных женщин с ББУ, отмечен высокий удельный вес штаммов с устойчивостью к цефуроксиму (85,19±2,8%) и фосфомицину (50,0±4,3%).

5. Более 90,0% исследованных УПКП характеризовались наличием множественной лекарственной устойчивости, в том числе 43,3% штаммов одновременно устойчивы к аминопеницилинам, ингибиторозащищенным пенициллинам, тетрациклину и хлорамфениколу.

6. Для устойчивых к фторхинолонам урологических изолятов *E. coli* характерна перекрестная резистентность к гентамицину (40,7%) и тигециклину (41,9% резистентных изолятов).

Авторы выражают благодарность заведующей микробиологической лабораторией ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии» Н. Н. Левшиной за предоставленные для исследования культуры.

Контактная информация:

Гаврилова Ирина Александровна — к. м. н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пер. Асаналиева, 5, 2-й учеб. корп., 220024, г. Минск. Сл. тел. + 375 17 365-99-33.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. В. С.
Сбор информации и обработка материала: И. А. Г., Б. С. В., В. В. С.,
Статистическая обработка данных: И. А. Г., Б. С. В.
Написание текста: И. А. Г., Б. С. В., В. В. С.
Редактирование текста: И. А. Г.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

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

2. Горбунов В. А., Ермакова Т. С., Титов Л. П. и др. Характеристика антибиотикорезистентности бак-

терий мочевыводящих путей внебольничного происхождения. *Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр.* 2013; 6: 147—52. *Резюме доступно:* <http://www.belriem.by/images/docs/sbornik2013sm.pdf> (дата доступа: 05.06.2019). [Gorbunov V. A., Ermakova T. S., Titov L. P. i dr. Characteristics of bacterial antibiotic resistance of community-acquired diseases with urinary tract origin. *Sovremennye problemy infektsionnoy patologii cheloveka: Collection of Scientific Works.* 2013; 6: 147—52. Available at: <http://www.belriem.by/images/docs/sbornik2013sm.pdf> (accessed 5 June 2019). (in Russian)]

3. Allocati N., Masulli M., Alexeyev M. F., Di Ilio C. *Escherichia coli* in Europe: an overview. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2013; 10(12): 6235—54.

4. Kahlmeter G., Poulsen H. O. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO. SENS study revisited. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2012; 39(1): 45—51.

5. Cui W. L., Xu D. X., Li W. L. et al. Analysis of antimicrobial resistance of *Escherichia coli* that caused infection in urogenital system. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao (=Academic journal of the first medical college of PLA).* 2004; 24(8): 940—2. (in Chinese: English abstract).

6. Rodriguez-Bano J., Navarro M. D., Romero L. et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42(3): 1089—94.

7. Azap O. K., Arslan H., Serefhanoglu K. et al. Risk factors for extended-spectrum β -lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16(2): 147—51.

8. Kahlmeter G., Ehman J., Matuschek E. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* causing uncomplicated urinary tract infections: a European update for 2014 and comparison with 2000 and 2008. *Infect Dis. Ther.* 2015; 4(4): 417—23.

9. Жаворонок С. В., Лагун Л. В., Тапальский Д. В. Продуценты бета-лактамаз расширенного спектра среди энтеробактерий — возбудителей пиелонефритов. *Актуальные вопросы инфекционной патологии: Материалы 6-го съезда инфекционистов Республики Беларусь. Витебск, 2014: 75—6.* [Zhavoronok S. V., Lagun L. V., Tapalskiy D. V. Producers of extended-spectrum beta-lactamase among enterobacteria-causative agents of pyelonephritis. *Topical issues of infectious pathology: Proceedings of the 6th Congress of Infectiologists of the Republic of Belarus. Vitebsk; 2014: 75—6.* (in Russian)]

10. Linsenmeyer K., Strymish J., Weir S. et al. Activity of fosfomycin against extended-spectrum- β -lactamase-producing uropathogens in patients in the community and hospitalized patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016; 60(2) 1134—6.

11. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, valid from 2018-01-01. Available at: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.0_Breakpoint_Tables.pdf (accessed 06.08.2018).

12. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.

Available at: <http://file.qums.ac.ir/repository/mmrc/clsi%202017.pdf> (accessed 06.08.2018).

13. Hamilton-Miller, J.M.T. Calculating MIC50. *J Antimicrob. Chemother.* 1991; 27(6): 863—4.

14. Мамчик Н.П., Батищева Т.А., Н.В. Габбасова и др. Структура и резистентность ведущих уропатогенов внебольничных инфекций мочевых путей в Воронеже за 2013—2014 годы. *Медицинский альманах.* 2017; 4(49): 63—5. [Mamchik N. P., Batishcheva T. A., Gabbasova N. V. i dr. Structure and resistance of leading uropathogens of community-acquired urinary tract infections in Voronezh for 2013—2014. *Meditsinskiy almanakh.* 2017; 4(49): 63—5. (in Russian)]

15. Лагун Л. В., Тапальский Д. В. Алгоритм рациональной антибактериальной терапии пиелонефритов и его микробиологическое обоснование. *Проблемы здоровья и экологии.* 2012; 4(34): 62—9. [Lagun L. V., Tapalskiy D. V. Algorithm of rational antibacterial therapy of pyelonephritis and its microbiological basis. *Problemy zdoroviya i ekologii.* 2012; 4(34): 62—9. (in Russian)]

16. Перепанова Т. С., Козлов Р. С., Дехнич А. В. и др. Эмпирический выбор антимикробных препаратов при неосложненной инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности возбудителей «ДАРМИС». *Экспериментальная и клиническая урология.* 2012; 2: 78—83. [Perepanova T. S., Kozlov R. S., Dekhnich A. V. i dr. The empirical choice of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection. DARMIS clinical study of pathogens resistance. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya.* 2012; 2: 78—83. (in Russian)]

17. Al-Bayati B. M., Glinskaya E. V., Nechaeva O. V. et al. Urinary tract infection in community: age and gender relationship. *Вестник Удмуртского университета. Серия Биология. Науки о Земле.* 2016; 26(2): 128—31. [Al-Bayati B. M., Glinskaya E. V., Nechaeva O. V. et al. Urinary tract infection in community: age and gender relationship. *Byulleten Udmurtskogo Universiteta. Seriya Biologiya. Nauki o zemle.* 2016; 26(2): 128—31.]

18. Morrill H. J., Morton J. B., Caffrey A. R. et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* urinary isolates in the veterans affairs health care system. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61(5): e02236-16. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5404570/> (accessed: 12.05.2018).

19. Al-Hasan M. N., Lahr B. D., Eckel-Passow J. E., Baddour L. M. Antimicrobial resistance trends of *Escherichia coli* bloodstream isolates: a population-based study, 1998—2007. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009; 64(1): 169—74.

20. Pitout J. D., Gregson D. B., Church D. L., Laupland K. B. Population-based laboratory surveillance for AmpC β -Lactamase-producing *Escherichia coli*, Calgary. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(3): 443—8.

21. Васильева Е. И., Соколова В. И., Сычев Д. А., Бабарина М. Б. Видовой состав уропатогенов и диапазон чувствительности к антибиотикам основных возбудителей, выделенных из мочи больных с мочекаменной болезнью. *Антибиотики и химиотерапия.* 2017; 62(7—8): 24—9. [Vasiliyeva E. I., Sokolova V. I.,

Sychev D. A., Babarina M. B. Species composition of uropathogens and sensitivity range to antibiotics of the main pathogens isolated from the urine of patients with urolithiasis. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2017; 62(7—8): 24—9. (in Russian)]

22. Goldstein E., MacFadden D. R., Lipsitch M. Antimicrobial resistance and use, and rates of hospitalization associated with bacterial infections, including sepsis (2018). Available at: <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1803/1803.07189.pdf> (accessed: 12.05.2018).

23. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29 декабря 2015 г. № 1301 «О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов». Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/000128_402913_1301.pdf (дата доступа: 30.05.2019). [Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of December, 29, 2015 № 1301 “About measures to reduce the antibacterial resistance of microorganisms”. Available at: http://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/000128_402913_1301.pdf (accessed 30.05.2019). (in Russian)]

24. Etienne M., Lefebvre E., Frebourg N. et al. Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 137.

25. Soleimani N., Aganj M., Ali L. et al. Frequency distribution of genes encoding aminoglycoside modifying enzymes in uropathogenic *E. coli* isolated from Iranian hospital. *BMC Res. Notes.* 2011; 7: 842.

26. Архипов Е. В., Сигитова О. Н. Инфекции мочевых путей у беременных: современные рекомендации по диагностике и лечению. *Вестник современной клинической медицины.* 2016; 9(6): 109—14. [Arkhipov E. V., Sigitova O. N. Urinary tract infections in pregnant women: current guidelines for diagnosis and treatment. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2016; 9(6): 109—14. (in Russian)]

27. Brigante G., Luzzaro F., Perilli M. et al. Evolution of CTX-M-type β -lactamases in isolates of *Escherichia coli* infecting hospital and community patients. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2005; 25(2): 157—62.

28. Tamma P. D., Cosgrove S. E., Maragakis L. L. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin. Microbiol. Rev.* 2012; 25(3): 450—70.

29. Tsukamoto N., Ohkoshi Y., Okubo T. et al. High prevalence of cross-resistance to aminoglycosides in fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* clinical isolates. *Chemotherapy.* 2013; 59(5): 379—84.

30. Sato T., Suzuki Y., Shiraishi T. et al. Tigecycline nonsusceptibility occurs exclusively in fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* clinical isolates, including the major multidrug-resistant lineages O25b:H4-ST131-H30R and O1-ST648. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61: e01654—16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5278711/> (accessed: 26.11.2018).

Поступила 27.06.2019.

Принята к печати 25.10.2019.

С. Л. БОЙКО, В. А. СНЕЖИЦКИЙ, М. Ю. СУРМАЧ

КОНЦЕПЦИЯ ИМИДЖА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цель исследования — разработать структурно-методологическую концепцию имиджа в здравоохранении.

Материал и методы. Изучены подходы к оценке корпоративного и организационного имиджа, применяемые в различных сферах. Для разработки понятий, уточнения методологии выполнен структурно-функциональный анализ термина «имидж» применительно к системе здравоохранения, применен метод фокус-групп.

Результаты. Предложена четырехуровневая структурно-методологическая концепция имиджа в здравоохранении, в которой выделены понятия индивидуального, организационного, социального и корпоративного уровней, проиллюстрирована их взаимосвязь, а также обоснованы методы их изучения.

Ключевые слова: имидж, система здравоохранения, структурно-методологическая концепция.

Objective. The study was aimed at developing a structural and methodological concept of image in healthcare.

Materials and methods. The approaches to assessing the corporate and organizational image applied in various fields were studied. In order to develop concepts, refine the methodology, a structurally functional analysis of the term «image» was carried out in relation to the healthcare system, the focus group method was used.

Results. A four-level structural and methodological concept of the image in healthcare was proposed stressing the concepts of the individual, organizational, social and corporate levels, illustrating their relationship as well as justifying methods for studying them.

Key words: image, healthcare system, structural and methodological concept.

HEALTHCARE. 2020; 4: 14—20.

IMAGE CONCEPT IN HEALTHCARE

S. L. Boyko, V. A. Snezhitskiy, M. Yu. Surmach

Имидж (англ. image, от лат. imago — образ, вид) — целенаправленно формируемый образ (какого-либо лица, явления, предмета), призванный оказать эмоционально-психологическое воздействие на кого-либо в целях популяризации, рекламы и т. п. [1].

Понятие имиджа применительно к системе здравоохранения и к отдельной организации в этой системе пока является новым, неразработанным. Важность понимания методических вопросов диагностики и улучшения имиджа для отдельных организаций здравоохранения обусловлена тем, что имидж является значимым и доказанным фактором конкурентоспособности на рынке медицинских услуг. Формирование позитивного имиджа является своеобразным маркетинговым ходом, способствующим привлечению пациентов, повышению их удовлетворенности медицинской помощью.

Стратегия формирования позитивного имиджа системы здравоохранения будет способствовать повышению социальной эффективности, удовлетворенности населения качеством медицинской помощи, а также улучшению показателей здоровья населения, повышению престижа медицинской профессии с акцентом на профессиональное самоотношение и удовлетворенность врачей своей карьерой. Вмес-

те с тем, если имидж социально значимой сферы поддается нерегулируемому влиянию извне, то последствия могут быть крайне опасными: от недоверия к конкретному медицинскому работнику до низкой удовлетворенности оказанием медицинской помощи и формирования негативного образа системы здравоохранения в общественном сознании.

Перечисленное выше является обоснованием и мотивацией для проведения масштабных исследований в области имиджологии как проблемного поля социологии медицины, общественного здоровья и здравоохранения, психологии. Результаты таких исследований представляются наиболее востребованными в части разработки прикладных инструментов оценки и рекомендаций по формированию позитивного имиджа здравоохранения.

Ранее авторами были предприняты пилотные исследования доверия потребителей медицинской помощи врачам (контент-анализ), изучены отдельные индикаторы удовлетворенности оказанной помощью (поисковая система «Яндекс»), проанализированы закономерности развития системы здравоохранения Республики Беларусь в историческом аспекте как приоритетного направления политики страны, разработана авторская методология и проведена

оценка организационной культуры учреждений здравоохранения, обоснованы и изучены организационные и социально-психологические аспекты в системе подготовки кадров для системы здравоохранения (в том числе профессионально значимых качеств руководителя) [2—5]. Все это, наряду с материалами и методами настоящей работы, послужило доказательной базой для достижения поставленной в данной работе цели. Цель исследования — разработать структурно-методологическую концепцию имиджа в здравоохранении.

Материал и методы

Изучены подходы к пониманию и оценке корпоративного и организационного имиджа, применяемые в различных сферах. Проведен библиографический анализ публикаций по теме работы с использованием электронных коллекций медицинских книг и журналов издательств: Springer Link, Oxford university press, The New England Journal of Medicine, The British Medical Journal, базы данных SCOPUS компании Elsevier, платформы EBSCO, а также сводного каталога периодики и аналитики по медицине «МедАрт». Для методологического обоснования изучения имиджа системы здравоохранения отобраны 43 источника, опубликованные с 2010 г. Для разработки понятий, уточнения методологии выполнен структурно-функциональный анализ термина «имидж» применительно к системе здравоохранения, а также применен метод фокус-групп: в трех группах руководителей здравоохранения из числа слушателей курсов повышения квалификации факультета повышения квалификации и переподготовки Гродненского государственного медицинского университета в период с 03.09.2018 по 07.10.2019; в группе социальных психологов, не связанных с системой здравоохранения и оказанием психологической помощи в учреждениях здравоохранения; а также в группе потребителей медицинской помощи (18—65 лет). Все респонденты дали добровольное согласие на участие и фиксацию результатов, трое из числа руководителей отказались от обсуждения и были исключены из выборки.

Результаты и обсуждение

Структурно-функциональный анализ термина «имидж» применительно к системе здравоохранения. Если проанализировать

зарубежные и русскоязычные публикации, где встречается термин «имидж», то можно заметить, что чаще в основе понятия имиджа лежит та или иная отличительная черта, а отсутствие комплексного подхода приводит к тому, что существует большое количество определений имиджа.

Чаще всего цитируют следующие определения имиджа: «сложившийся в массовом сознании и имеющий характер стереотипа эмоционально окрашенный образ кого-либо или чего-либо» (С. Ю. Головин), «...образ-представление о конкретном объекте, который выделяет, создает впечатление радикального отличия от других объектов, наделяет конкретный объект дополнительными ценностями» (Э. А. Капитонов), «специально моделируемое целенаправленное “отражение отражения”, отражение образа, уже созданного профессионалами на основе некоторой реальности, это виртуальный образ» (Д. В. Ольшанский) [6—8].

Особого внимания заслуживает подход к определению имиджа с учетом его психологического компонента, когда имидж понимается как «средство социально-психологического воздействия» (О. А. Феофанов), «...имидж — это не что иное, как специально сконструированный психический образ, создаваемый со вполне определенными целями...» (Е. Н. Богданов, В. Г. Зазыкин) [9]. Интересен социологический подход, когда имидж трактуется как «некий синтетический образ, который складывается в сознании людей в отношении конкретного лица, организации или иного социального объекта, содержит в себе значительный объем эмоционально окрашенной информации об объекте восприятия и побуждает к определенному социальному поведению» (А. Ш. Санатулова), «имидж — формируемое посредством целенаправленных профессиональных усилий с целью повышения успешности определенной деятельности клиента (человека или организации) или достижения субъективного психологического эффекта символическое представление о клиенте у составляющей аудиторию имиджа социальной группы» (Е. Б. Перелыгина) [10]. Создание позитивного имиджа является проблемным полем социологии имиджа как научного и прикладного направления (Г. А. Апраксина, М. В. Бусыгина, Е. А. Брянцева, Н. П. Пищулин, Л. В. Пискунова, Т. А. Кравцова) [11]. Из социальных сфер наибольшее количество публикаций посвящено

имиджу образования: от имиджа руководителя до корпоративного имиджа (Д. В. Березина, Е. В. Гришунина, Л. В. Даниленко, В. П. Делия, Н. А. Кадочникова, Е. Б. Карпова, Е. А. Измайлова, А. Н. Нурмухаметова) [12, 13].

Существует несколько общепринятых классификаций имиджа, которые могут быть использованы как для отдельной организации, так и для системы или отрасли в целом. На основании библиографического анализа мы выделили несколько подходов к пониманию имиджа, возможно применимых в практическом плане для оценки имиджа учреждений здравоохранения и системы здравоохранения Республики Беларусь.

Приведенная в табл. 1 классификация является функциональной, то есть типы имиджа связаны и взаимно влияют друг на друга. Важно понимать, что только после оценки реального и зеркального имиджей можно конструировать и продвигать желаемый имидж вне зависимости от широты охвата, то есть от организации до корпорации.

В последнее время научный интерес вызывает так называемый корпоративный имидж [7, 14, 15]. Он не тождественен организационному имиджу, хотя существует ряд публикаций, где эти термины неоправданно используются как синонимы [11, 16, 17]. Организационный имидж — это образ конкретного учреждения здравоохранения, а корпоративный — образ системы здравоохранения, сформированный в общественном сознании. Понятия имиджа и учреждения здравоохранения, и системы здравоохранения включают информационный и оценочный компоненты. Для отдельной организации информационная составляющая — образ учреждения, а оценочная — отношение к этому учреждению. Известные публикации посвящены изучению именно информационного компонента имиджа, чаще всего для конкретного учреждения (стоматологическая поликлиника, детская поликлиника, частные медицин-

ские учреждения здравоохранения и т. д.) [18—20]. На наш взгляд, существует определенный пробел в оценке такого компонента имиджа, как компонент отношения, причем не только к тому или иному учреждению, но и к системе здравоохранения в целом. Ряд работ могут быть в некоторой степени использованы для иллюстрации оценки отдельных показателей деятельности здравоохранения, например удовлетворенности медицинской помощью, результатов внедрения инновационных методов управления и т. д., однако представлены в описательном формате и не носят системного характера. При этом встречающиеся в литературе модели имиджа отражают не его функциональную структуру, а лишь содержание, то есть перечень процессов и объектов, связанных общим абстрактным понятием имиджа.

Ниже приведены элементы корпоративного имиджа:

- 1) история развития системы здравоохранения;
- 2) корпоративная философия;
- 3) корпоративная культура;
- 4) кадровая политика в здравоохранении;
- 5) финансирование системы здравоохранения (модель здравоохранения);
- 6) внешняя деятельность (взаимодействие с другими социальными сферами, с органами власти и др.);
- 7) общественная деятельность;
- 8) связи со СМИ [21—26].

Перечисленные компоненты реферированы из библиографических источников, не являются абсолютными и исчерпывающими для понимания всей концепции имиджа, но каждый из них может эффективно использоваться для формирования позитивного имиджа здравоохранения.

Интересными для изучения явились результаты исследования понятия «имидж», полученные при анализе данных метода фокус-групп, примененного в трех группах руководителей здравоохранения из числа слушателей курсов

Таблица 1

Классификация типов имиджа организации/отрасли/системы*

Тип имиджа	Определение	Отношение к среде
Реальный	Совокупность существующих впечатлений об организации/отрасли/системе	Внешний
Зеркальный	Образ организации/отрасли/системы глазами ее руководителя	Внутренний
Желаемый	Желаемый образ организации / отрасли / системы	Внешний
		Внутренний

* Скомпонованы в авторской редакции.

повышения квалификации факультета повышения квалификации и переподготовки Гродненского государственного медицинского университета.

Проанализировав мнения интервьюируемых, можно заключить, что понятие имиджа может быть раскрыто применительно к системе здравоохранения в целом, к каждой конкретной организации здравоохранения и к отдельному работнику (врачу, руководителю) в этой системе.

Применительно к системе здравоохранения это понятие может зеркально отображаться с позиций двух основных субъектов отношений: внутренней (профессиональной) среды и среды потребителей услуг медицинского назначения (медицинской помощи). Для профессиональной среды определяющими являются оплата и условия труда, для потенциальных потребителей услуг медицинского назначения основные факторы — доступность медицинской помощи и ее качество.

Применительно к организации здравоохранения понятие «имидж» наиболее близко и даже тождественно понятию «престиж». По мнению руководителей в здравоохранении, на данный уровень имиджа влияют кадровый потенциал организации, ее материальные ресурсы, история, организационная и управленческая культура. Для организаций негосударственной формы собственности важны также ее размеры, время пребывания на рынке услуг медицинского назначения, круг пациентов.

Применительно к отдельному работнику (врачу, руководителю) в системе здравоохранения понятие «имидж» наиболее близко термину «авторитет», который, в свою очередь, зависит в примерно одинаковых «весовых» категориях от должностного статуса и от оценочной (коллегами, пациентами, руководством) составляющей, включающей профессиональные компетенции, опыт и личностные характеристики (харизматичность, приятные внешность и манеры, коммуникативные навыки, техника самопрезентации, общий культурный уровень, лидерские качества, умение убеждать).

Методологическое обоснование изучения имиджа системы здравоохранения. Проблема имиджа здравоохранения изучена фрагментарно. Наиболее значительные русскоязычные публикации на эту тему посвящены имиджу фармацевтических предприятий [20]. В Республике Беларусь вопросы имиджа как системы здравоохранения, так и ее отдельных представителей

с акцентом на социальное партнерство и личность руководителя были освещены в публикациях организаторов здравоохранения, представителей медицинской науки и профессионального союза работников здравоохранения [27—30].

Теоретико-методологической основой настоящего исследования явились социологические теории и публикации специалистов сферы управления:

- теоретическое и эмпирическое обоснование технологии социального менеджмента [31, 32];
- стратегии контроля за социальными процессами, в том числе на основе социального партнерства [33—35].

Самыми распространенными методами изучения социальных установок являются опросы, проективные методы, эксперименты. Среди основных опросных методов классическими считаются следующие шкалы: равных интервалов Л. Терстоуна, суммарных оценок Р. Лайкерта, социальной дистанции Э. Богардуса, а также шкалограммный анализ Л. Гуттмана, семантический дифференциал Ч. Осгуда. Для определения аттитюда в отношении врачей — медицинских сестер со стороны пациентов и внутри медицинской среды нами разработана шкала семантического дифференциала как метода, который позволяет оценить информацию не с позиции знания о субъекте/объекте, а с позиции личностного смысла во взаимосвязи с социальными установками и стереотипами, сформированными в общественном сознании. Для подготовки шкалы семантического дифференциала использованы результаты работы трех фокус-групп: 1) группа организаторов здравоохранения; 2) группа социальных психологов, не связанных с медициной и оказанием психологической помощи в учреждениях здравоохранения; 3) группа потребителей медицинской помощи, давших добровольное согласие на участие и фиксацию результатов, с возрастным ограничением 18—65 лет.

С целью изучения влияния СМИ на корпоративный имидж здравоохранения нами предложены два метода:

1) контент-анализ — методика семантического частотного анализа, которая разработана с использованием метода психолингвистики (по ключевым словам);

2) интент-анализ публикаций СМИ — установление скрытого подтекста новостей, обоснование дублирования данных, публикации неоригинальных статей и т. д.

Оба метода можно использовать в полуавтоматическом режиме с поддержкой SYN1 и Istio.com. Авторами разработан качественный подход анализа всех публикаций о системе здравоохранения и ее представителях (100% охват) в электронных средствах массовой информации Республики Беларусь.

Таким образом, к использованию предлагается четырехуровневая концепция имиджа в здравоохранении, краткое описание и методы оценки которой приведены в табл. 2.

Корпоративный уровень имиджа связан с деятельностью министерства здравоохранения, других ведомств и министерств, государственных институтов по широкому кругу направлений: от формирования здорового образа жизни до кадровой политики и законодательства.

Социальный уровень имиджа представлен аттитюдами или установками: обобщенное мнение населения о медицине, медицинских работников, отношение и установки к лекарственным средствам, к здоровью и болезни.

Организационный уровень имиджа или имидж учреждения здравоохранения имеет тесную связь с социальным уровнем имиджа через такие понятия, как «отзывчивость здравоохранения», «доступность медицинской помощи», территориальную приближенность к пациентам.

Индивидуальный уровень имиджа здравоохранения — это уровень отдельного человека,

уровень специалиста, когда фокус оценки и формирования имиджа смещается на кадровую политику в системе, процессы аутсорсинга, условия труда, социальные гарантии сотрудника учреждения здравоохранения.

Четырехуровневая концепция имиджа в здравоохранении является новой, функционально описывает многокомпонентную структуру имиджа системы, позволяет выявлять прикладные направления для маркетинговых мероприятий по формированию позитивного имиджа и может быть использована руководителями разного уровня как наглядная модель имиджа.

Таким образом, имидж в здравоохранении — это тот комплексный мысленный образ, который создают о себе в глазах макро- и микросоциального окружения (население, пациенты, коллеги) система здравоохранения как совокупность организаций и специалистов, обеспечивающих услуги медицинского назначения, организация и специалист в этой системе. Представление имиджа здравоохранения как многоуровневой системы с конкретизацией методов изучения облегчает планирование и реализацию дальнейших исследований в имиджологии здравоохранения. Следует отметить, что остаются малоизученными и требуют дальнейшего изучения связи системы здравоохранения с ответственностью, вопросы формирования корпоративного имиджа и влияния на него со стороны

Таблица 2

Структурно-методологическая концепция имиджа в здравоохранении

Уровень	Описание	Метод оценки
Корпоративный (уровень системы)	Государственная политика, СМИ, деятельность министерства здравоохранения	Контент- и интент-анализ, например, с использованием программного продукта SYN1 и возможностей Istio.com. Экспертные оценки внешних специалистов международного уровня (ВОЗ, Всемирный банк и др.)
Социальный (уровень общества)	Общественное мнение, социальные установки, стереотипы, связанные с деятельностью медицинских работников и функционированием системы здравоохранения	Семантический дифференциал, количественные и качественные методы социологии медицины по изучению социального портрета медицинского работника, потребителя услуг медицинского назначения
Организационный (уровень отдельной организации здравоохранения)	Внешний и внутренний имидж отдельного учреждения здравоохранения	Количественные и качественные социологические методы изучения удовлетворенности потребителей, оценка организационной культуры (OCAI), оценка системы менеджмента качества деятельности организации
Индивидуальный	Личность врача, личность руководителя	Социально-психологическое обследование, в том числе диагностика антикоррупционного поведения (на примере ТСОВ-4)

СМИ, а также более сложный для понимания и научного анализа социальный уровень имиджа.

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (договор № Г19-061 от 02.05.2019).

Контактная информация:

Бойко Светлана Леонидовна — к. м. н., доцент, декан медико-психологического факультета.

Гродненский государственный медицинский университет.

Ул. М. Горького, 80, 230009, г. Гродно.

Сл. тел. +375 152 44-67-34

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С. Л. Б., В. А. С., М. Ю. С.

Сбор и обработка материала: С. Л. Б., М. Ю. С.

Статистическая обработка данных: С. Л. Б.

Написание текста: С. Л. Б.

Редактирование: В. А. С., М. Ю. С.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Булыко А. Н. Современный словарь иностранных слов. 2005: 215. [Bulyko A. N. Modern Dictionary of Foreign Words. 2005: 215. (in Russian)]
2. Бойко С. Л., Сурмач М. Ю. О новых способах анализа и изучения спроса населения на медицинские и связанные со здоровьем услуги. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2018; 4: 73—81. [Boyko S. L., Surmach M. Yu. On new methods for analyzing and studying the demand of the population for medical and health-related services. Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya. 2018; 4: 73—81. (in Russian)]
3. Бойко С. Л., Нерад Н. В. Профессиональные риски в медицине. К 100-летию белорусского здравоохранения и 75-летию здравоохранения Гродненской области: сборник статей. 2019: 20—6. [Boyko S. L., Nerad N. V. Occupational risks in medicine. To the 100-th Anniversary of Belarus Healthcare and to the 75-th Anniversary of Healthcare in Grodno Region. 2019: 20—6. (in Russian)]
4. Снежицкий В. А., Сурмач М. Ю. Белорусское здравоохранение: прошлое, настоящее, будущее. К 100-летию белорусского здравоохранения и 75-летию здравоохранения Гродненской области: сборник статей. 2019: 3—9. [Snezhitskiy V. A., Surmach M. Yu. Belarusian healthcare: past, present, future. To the 100-th Anniversary of Belarus Healthcare and to the 75-th Anniversary of Healthcare in Grodno Region. 2019: 3—9. (in Russian)]
5. Сурмач М. Ю. Историческая трансформация модели белорусского здравоохранения. Часть 1: от начала XX века до настоящего времени. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2019; 2: 4—9. [Surmach M. Yu. The historical transformation of the Belarusian healthcare model. Part 1: from the beginning of the 20th century to the present. Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya. 2019; 2: 4—9. (in Russian)]
6. Головин С. Ю. Словарь практического психолога. 1997: 134. [Golovin S. Yu. Dictionary of Practical Psychologist. 1997: 134. (in Russian)]
7. Капитонов Э. А. Корпоративная культура и PR. 2003: 214. [Kapitonov E. A. Corporate Culture and PR. 2003: 214. (in Russian)]
8. Ольшанский Д. В. Политический PR. 2003: 267. [Olshanskiy D. V. Political PR. 2003: 267. (in Russian)]
9. Феофанов О. А. Реклама: новые технологии в России. 2000: 256. [Feofanov O. A. Advertising: New Technologies in Russia. 2000: 256. (in Russian)]
10. Шепель В. М. Имиджелогия. Секреты личного обаяния. Москва; 1994. 320 с. [Shepel V. M. Imageology. Secrets of Personal Charm. Moscow; 1994. 320 s. (in Russian)]
11. Волкова В. В. Состояние разработки психологической теории имиджа. Эвристическое образование. 2004; 7: 21—4. [Volkova V. V. The state of development of the psychological theory of image. Evristicheskoe obrazovanie. 2004; 7: 21—4. (in Russian)]
12. Петрова Е. А. Имидж специалиста — имидж организации — имидж профессионального образования в России. 2003; 4: 104—5. [Petrova E. A. Image of a specialist — image of an organization — image of professional education in Russia. 2003; 4: 104—5. (in Russian)]
13. Делия В. П. Об имидже высшего негосударственного учебного заведения. PR в образовании. 2004; 3: 103. [Deliya V. P. To the image of a higher non-governmental educational institution. 2004; 3: 103. (in Russian)]
14. Агаева Ю. А. Характеристика процесса формирования корпоративно-профессиональной культуры специалиста социальной сферы. Детская и подростковая реабилитация: научно-практический журнал. 2012; 1: 61—3. [Agaeva Yu. A. Description of the process of formation of corporate and professional culture of a specialist in the social sphere. Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya. 2012; 1: 61—3. (in Russian)]
15. Хайруллин И. И., Жаворонков В. В., Маннанова Г. Р. Система коммуникации в крупной медицинской организации как фактор повышения ее эффективности. Менеджер здравоохранения: ежемесячный научно-практический журнал. 2017; 6: 22—9. [Khayrullin I. I., Zhavoronkov V. V., Mannanova G. R. Communication system in a large medical organization as a factor in increasing its effectiveness. Menedzher zdravookhraneniya. 2017; 6: 22—9. (in Russian)]
16. Горчакова Р. Р. Особенности формирования корпоративного имиджа. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Общественные науки. 2012; 2(22): 185—92. [Gorchakova R. R. Features of the corporate image formation. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Obshchestvennye nauki. 2012; 2(22): 185—92. (in Russian)]
17. Гущина И. М. Имидж организации. Служба кадров. 2003; 5: 36. [Gushchina I. M. Organization Image. Sluzhba kadrov. 2003; 5: 36. (in Russian)]
18. Петров А. Г., Кныш О. И., Петров Г. П. Методические подходы к прогнозированию позитивного корпоративного имиджа фармацевтических организаций. Бюллетень Сибирской медицины: научно-практический журнал. 2010; 9(1): 130—5. [Petrov A. G., Knysh O. I., Petrov G. P. Methodological approaches to forecasting a positive corporate image of pharmaceutical organizations. Byulleten Sibirskoy meditsiny. 2010; 9(1): 130—5. (in Russian)]
19. Афанасьев А. А., Светлова С. И., Смородина Е. Н. Влияние качества обслуживания на выручку аптек в условиях конкуренции. Маркетинг в России и за рубежом. 2005; 3: 76—89. URL: <http://www.mavriz.ru/articles/2005/3/4401.html> (дата обращения: 01.10.2019). [Afanasiyev A. A., Svetlova S. I., Smorodina E. N. The impact of quality of service on the revenue of pharmacies in a competitive environment. Marketing v Rossii i za rubezhom. 2005; 3: 76—89. URL: <http://www.mavriz.ru/articles/2005/3/4401.html> (date of access: 01.10.2019).]

<http://www.mavriz.ru/articles/2005/3/4401.html> (date of access: 01.10.2019). (in Russian)]

20. Кугач В. В., Ковальчук А. И. Тенденции развития корпоративной культуры аптечной организации (на примере РУП «Белфармация»). Сообщение 2. Оценка последовательности в деятельности руководства и причастности работников к событиям в коллективе. Вестник фармации. 2016; 1: 5—14. [Kugach V. V., Kovalchuk A. I. Development trends of the corporate culture of a pharmacy organization (on the example of Belpharmacy RUE). Communication 2. Evaluation of the sequence in the activities of management and employee involvement in events in the team. Vestnik farmatsii. 2016; 1: 5—14. (in Russian)]

21. Князюк Н. Ф. Управление рисками медицинской организации. Здравоохранение: журнал рабочих ситуаций главного врача. 2016; 5: 42—50. [Knyazyuk N. F. Medical organization risk management. Zdravookhranenie: zhurnal rabochikh situatsiy glavnogo vracha. 2016; 5: 42—50. (in Russian)]

22. Джабарова Т. С. Современные подходы к оптимизации качества кадрового потенциала руководителей учреждений здравоохранения. Главврач: Ежемесячный научно-практический журнал. 2011; 8: 74—9. [Dzhabarova T. S. Modern approaches to optimizing the quality of personnel potential of heads of healthcare institutions. Glavvrach. 2011; 8: 74—9. (in Russian)]

23. Тихонова И. Ю., Петиченко А. В. Методы вовлечения персонала в систему менеджмента качества в учреждении здравоохранения. Здравоохранение: журнал для руководителя и главного бухгалтера. 2015; 4: 94—100. [Tikhonova I. Yu., Petichenko A. V. Methods of involving personnel in the quality management system in a healthcare institution. Zdravookhranenie: zhurnal dlya rukovoditelya i glavnogo bukhgaltera. 2015; 4: 94—100. (in Russian)]

24. Комаров Г. А., Архангельская Е. Ф., Комаров С. Г. Социальная ответственность лечебно-профилактического учреждения (к вопросу содержания и применения стандарта ISO/DIS 26000). Здравоохранение: журнал для руководителя и главного бухгалтера. 2011; 2: 15—25. [Komarov G. A., Arkhangelskaya E. F., Komarov S. G. Social responsibility of the medical institution (to the aspect of the ISO / DIS 26000 standard content and application). Zdravookhranenie: zhurnal dlya rukovoditelya i glavnogo bukhgaltera. 2011; 2: 15—25. (in Russian)]

25. Козлова Л. А., Сырчин Э. Ф. Совершенствование системы формирования и развития социального имиджа бюджетных медицинских учреждений. Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2015; 3: 81—5. [Kozlova L. A., Syrchin E. F. Improving the system of formation and development of the social image of budgetary medical institutions. Nauchno-metodicheskiy elektronny zhurnal «Kontsept». 2015; 3: 81—5. (in Russian)]

26. Эртель Л. А., Кубликова О. А. Страхование профессиональной ответственности медицинских работников в России. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2011; 1: 33—5. [Ertel L. A., Kublikova O. A. Professional liability insurance for medical workers in Russia. Problemy socialnoy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. 2011; 1: 33—5. (in Russian)]

27. Кроткова Е. Н. Особенности развития внебюджетной деятельности учреждения здравоохранения. Вопросы организации и информатизации здравоохранения: рецензируемый аналитико-информационный бюллетень. 2017; 2: 47—57. [Krotkova E. N. Features of the development of extrabudgetary activities of a healthcare

institution. Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya. 2017; 2: 47—57. (in Russian)]

28. Кульпанович О. А., Калистратов Д. В. Экспортный потенциал медицинских услуг в Республике Беларусь. Здравоохранение: научно-практический ежемесячный журнал. 2017; 9: 11—4. [Kulpanovich O. A., Kalistratov D. V. Export potential of medical services in the Republic of Belarus. Zdravookhranenie. 2017; 9: 11—4. (in Russian)]

29. Щавелева М. В., Глинская Т. Н., Вальчук Э. А. Опыт использования SWOT-анализа в подготовке управленческих кадров для здравоохранения. Вопросы организации и информатизации здравоохранения: рецензируемый аналитико-информационный бюллетень. 2017; 4: 51—8. [Shchaveleva M. V., Glinskaya T. N., Valchuk E. A. Experience of using SWOT analysis in training management personnel for healthcare. Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya. 2017; 4: 51—8. (in Russian)]

30. Часнойть Р. А., Снежицкий В. А., Сурмач М. Ю. Здравоохранение Республики Беларусь: проблемы, перспективы, роль медицинского образования и белорусского профессионального союза работников здравоохранения. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2017; 2: 3—15. [Chasnoyt R. A., Snezhitskiy V. A., Surmach M. Yu. Health care in the Republic of Belarus: problems, prospects, role of medical education and of the Belarusian Professional Union of Health Workers. Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya. 2017; 2: 3—15. (in Russian)]

31. Белякин С. А. и др. Социально-психологическое обеспечение системы менеджмента качества в медицинской организации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2011; 4: 26—30. [Belyakin S. A. i dr. Socio-psychological support of the quality management system in a medical organization. Problemy sotsialnoy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. 2011; 4: 26—30. (in Russian)]

32. Татарников М. А. Роль социологических исследований в системе управления качеством в здравоохранении. Вопросы экспертизы и качества медицинской помощи. 2012; 7: 36—43. [Tatarnikov M. A. The role of sociological research in the quality management system in healthcare. Voprosy ekspertizy i kachestva meditsinskoj pomoshchi. 2012; 7: 36—43. (in Russian)]

33. Князюк Н. Ф. и др. Диагностика и изменение корпоративной культуры медицинской организации. Главврач: Ежемесячный научно-практический журнал. 2011; 4: 25—34. [Knyazyuk N. F. i dr. Diagnostics and change in the corporate culture of a medical organization. Glavvrach. 2011; 4: 25—34. (in Russian)]

34. Куликов О. В. Влияние рисков на деятельность государственной медицинской организации. Здравоохранение: журнал рабочих ситуаций главного врача. 2016; 3: 28—34. [Kulikov O. V. The impact of risks on the activities of the state medical organization. Zdravookhranenie: zhurnal rabochikh situatsiy glavnogo vracha. 2016; 3: 28—34. (in Russian)]

35. Вахитов Ш. М., Блохина М. В., Бахтиозин Б. В. Кадровый менеджмент как проблема: симптомы и пути решения. Общественное здоровье и здравоохранение. 2012; 2: 46—8. [Vakhitov Sh. M., Blokhina M. V., Bakhtiozin B. V. Human resource management as a problem: symptoms and solutions. Obshchestvennoe zdorovie i zdravookhranenie. 2012; 2: 46—8. (in Russian)].

Поступила 24.10.2019.

Принята к печати 28.02.2020.



С. В. БАЙКО

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА У ДЕТЕЙ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Трансплантация почки является приоритетным методом заместительной почечной терапии у детей. В статье представлены модифицируемые и немодифицируемые (как со стороны реципиента, так и донора) факторы, определяющие долгосрочную выживаемость почечного трансплантата.

Ключевые слова: трансплантация почки, дети, выживаемость трансплантата.

Kidney transplantation is a priority renal replacement therapy in children. The article presents modifiable and non-modifiable factors (both on the recipient and the donor) determining the long-term survival of the renal transplant.

Key words: kidney transplantation, children, kidney graft survival.

HEALTHCARE. 2020; 4: 21—26.

PREDICTIVE FACTORS OF KIDNEY GRAFT SURVIVAL IN CHILDREN

S. V. Baiko

В апреле 2019 г. исполнилось 10 лет с момента старта программы по трансплантации почки (Тх) детям в Республике Беларусь. За это время было выполнено 163 операции: в 91% случаев орган пересаживался от умершего донора (трупа) и в 9% — от живого донора, у 4% детей почка трансплантирована до начала диализной терапии. Выживаемость трансплантата (графта, аллогraftа, аллотрансплантата) у детей в педиатрической службе составила 94,4% (1-летняя — 95,5%, 3-летняя — 91,7%), реципиентов — 99%.

В странах с развитой экономикой 1-летняя выживаемость трансплантата находится в пределах 95—100%, 5-летняя — 75—95%; выживаемость реципиентов в указанные временные промежутки — соответственно 97—100 и 70—100% [1].

Трансплантация почки является приоритетным методом заместительной почечной терапии (ЗПТ). Это связано с результатами следующих исследований:

- в работе S. P. McDonald и соавт., изучавших выживаемость 1634 детей, получавших ЗПТ (медиана возраста — 9,7 года) в Австралии и Новой Зеландии, установлено, что риск смерти был в 4 раза выше у детей, получавших диализ, по сравнению с пациентами после трансплантации почки [2];

- у детей, которым почка была трансплантирована до возраста 6 лет, скорость роста была

значительно лучше, чем у тех, кто продолжал терапию на гемодиализе или перитонеальном диализе [3];

- доказано, что качество жизни реципиентов почечного трансплантата существенно лучше, чем детей на диализе [4, 5].

Факторы, определяющие выживаемость почечного аллотрансплантата. За последние несколько десятилетий результаты трансплантаций почек детям улучшились [1, 6, 7]. В исследовании «Научного регистра получателей трансплантатов» США продемонстрировано улучшение выживаемости аллогraftов в течение 1-го года после пересадки — с 81% в 1987 г. до 97% в 2010 г.; 3-летней выживаемости — с 59% в 1987 г. до 78% в 2010 г.; 10-летней — с 47% в 1987 г. до 60% в 2010 г. [7].

Факторы, влияющие на выживаемость аллотрансплантатов у детей:

- режим иммуносупрессивной терапии;
- источник донорской почки (живой или умерший человек);
- додиализная Тх;
- совместимость донора и реципиента по HLA-антигенам;
- возраст донора и реципиента;
- наличие и уровень анти-HLA-антител (сенсibilизация);
- длительность холодовой ишемии;
- раса/этническая принадлежность;

- отсроченная функция трансплантата;
- острые эпизоды отторжения;
- инфекционные осложнения;
- соблюдение режима приема иммуносупрессивных препаратов;
- повторная трансплантация;
- первичное почечное заболевание [1, 6, 8—16].

Влияние этих факторов продемонстрировано в исследовании NAPRTCS [8]. По сравнению с группой, в которой графт функционировал более 10 лет, реципиенты с потерей графта в первые 10 лет после пересадки были старше по возрасту, чаще не европеоидной расы, с большей долей аллографтов от трупа, чаще с фокальным сегментарным гломерулосклерозом и реже с обструктивной уропатией [8].

Режим иммуносупрессивной терапии. Внедрение в клиническую практику циклоспорина А, первого ингибитора кальциневрина, существенно улучшило выживаемость аллотрансплантатов [1, 6, 12, 16]. Замена азатиоприна на микофенолата мофетил [17] и циклоспорина А на такролимус [8, 18, 19] также способствовала улучшению долгосрочных исходов Тх.

Источник донорской почки. Продолжительность функционирования почечного аллографта от живого донора дольше, чем от умершего:

- по данным отчета NAPRTCS, 5-летняя выживаемость аллотрансплантатов от живых доноров и трупа составила соответственно 83 и 71% [12];
- 7-летняя выживаемость почечного трансплантата была на 35% лучше от живых доноров в возрасте 18—54 лет по сравнению с умершими в таком же возрасте (данные «Национального регистра получателей трансплантатов США») [20].

При высоком риске возврата первичного почечного заболевания в пересаженный орган трансплантация почки от трупа может быть предпочтительнее. В поддержку этого выступает отсутствие значимых различий в 5-летней выживаемости аллотрансплантатов от живых доноров и трупа (69 и 60%) у пациентов с фокальным сегментарным гломерулосклерозом [21].

Додиализная Тх. Трансплантация почки без предшествующего диализа улучшает выживаемость аллографтов и пациентов:

- по данным регистра «Евротрансплант», 6-летняя выживаемость реципиентов почечно-

го трансплантата, не получавших диализ до пересадки, составила 82% по сравнению с 69% у тех, кому он проводился [22]; при выполнении додиализной Тх частота острых отторжений в первые 3 года после операции была ниже — 37 против 52%;

- при додиализной Тх отмечалось значительно меньшее число потерь аллографтов и случаев летальности по сравнению с детьми, находившимися на лечении диализом более 1 года [23].

Совместимость донора и реципиента по HLA-антигенам. У детей, так же как и у взрослых: чем меньшее число несовпадений по HLA-антигенам между реципиентом и донором, живым или умершим, тем лучше исходы Тх [24].

Полное совпадение по HLA-антигенам приводит к наилучшим результатам Тх. Однако очень редко встречаются дети, имеющие однойцевую брата или сестру-близнеца, которые по возрасту могли бы рассматриваться в качестве донора. Чаще всего донорами выступают родители, которые передают детям по одному HLA-гаплотипу. Оптимальный подбор по HLA позволяет минимизировать сенсибилизацию к этим антигенам, что очень важно для детей, которым в будущем потребуются повторные пересадки [25—27].

В ретроспективном исследовании «Трансплант» регистра Великобритании за 2000—2011 гг., включавшем 1333 ребенка (804 (58%) после Тх от умершего донора), выявлено, что 5-летняя выживаемость после Тх от живого донора при «плохом» подборе HLA (88%; 95% ДИ (84—91)) лучше, чем от трупа с хорошим совпадением HLA (83%; 95% ДИ (80—86), тест long-rank $p=0,03$). 5-летняя выживаемость графтов была лучше при Тх от живого донора и при 1 или 2 несовпадениях по HLA-DR (88%; 95% ДИ (84—91)) по сравнению с трансплантацией почки от трупа и идеальным подбором по DR-антигенам (0 несовпадений) (83%; 95% ДИ (80—86), тест long-rank $p=0,03$). Типирование «донор — реципиент» с количеством несовпадений по антигенам HLA-A, -B и -Dr 0—0—0 или 0 по HLA-DR и 0 или 1 по HLA-B является приоритетным для детей при распределении органов человека в Великобритании [28, 29].

В проведенном в 2017 г. метаанализе 18 контролируемых исследований с 26 018 реципиентами детского возраста X. Shi и соавт. продемонстрировали, что 2 несовпадения по HLA-DR по сравнению с 0—1 увеличивают риск потери

трансплантата к 1-му году (RR 1,41; 95% ДИ (1,11—1,80)), 3-м годам (RR 1,28; 95% ДИ (1,08—1,52)), к 5 (RR 1,21; 95% ДИ (1,04—1,41)) и 10 годам после операции (RR 1,30; 95% ДИ (1,02—1,67)). При HLA-A+B риск развития недостаточности аллографта к 5 годам после Tx выше при 2—4 несовпадениях по сравнению с 0—1 (RR 3,17; 95% ДИ (1,20—8,36)) и отсутствует при сравнении групп с 3—4 и 0—2 несовпадениями (RR 1,49; 95% ДИ (0,79—2,80)) [24].

Максимизация совместимости по HLA не вполне приемлема для детей, длительно ожидающих аллографт от трупа, что обусловлено накоплением различных осложнений, связанных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности [30].

Возраст донора и реципиента. Исторически сложилось так, что более молодые реципиенты имели худшую выживаемость аллотрансплантатов по сравнению с пациентами старшего возраста, однако внедрение новых протоколов иммуносупрессии и улучшение наблюдения нивелировало эти различия. В отчете «Научный регистр реципиентов трансплантатов» США за 2004 г. отмечено, что 5-летняя выживаемость графтов у реципиентов в возрасте 1—5 лет и 6—10 лет сопоставимы при Tx как от живого донора (90 и 91% соответственно), так и от трупа (78 и 77%) [31]. Аналогичные результаты получены в NAPRTCS за 2014 г., где 5-летняя выживаемость почечного трансплантата в зависимости от вида донора и возраста реципиентов была следующей:

Tx от живого донора:

- 0—1 год — 84%;
- 2—5 лет — 86%;
- 6—12 лет — 84%;
- старше 12 лет — 79%;

Tx от трупа:

- 0—1 год — 63%;
- 2—5 лет — 75%;
- 6—12 лет — 73%;
- старше 12 лет — 68% [12].

Более низкая выживаемость аллографтов выявлялась при трансплантации почки от доноров, умерших в возрасте младше 2 лет или старше 49 лет, и связана с отсутствием первоначальной функции графта или тромбозом почечных сосудов [12, 32—34].

5-летняя выживаемость почечного трансплантата в зависимости от возраста, в котором

умер донор, продемонстрирована в отчете NAPRTCS за 2014 г.:

- менее 2 лет — 51%;
- 2—17 лет — 68%;
- 18—49 лет — 73%;
- 50 и более лет — 58% [12].

В исследовании, основанном на данных Объединенной сети по обмену органами за 1987—2003 г., трансплантация почек блоком по сравнению с пересадкой одной почки от доноров, умерших в возрасте младше 5 лет, сопровождалась меньшим числом отсроченных функций и лучшей 5-летней выживаемостью графта [35].

Частота развития недостаточности аллографта не различалась при трансплантациях почки от живых доноров в возрасте 50—75 лет и менее 50 лет [34].

Наличие и уровень анти-HLA-антител (сенсбилизация). В США только у 3% реципиентов детского возраста, получивших аллографт в 2010—2012 гг., выявлялись предсуществующие анти-HLA-антитела в титре более 80% [36]. Сенсбилизация происходит после переливаний крови, беременностей и трансплантаций органов и тканей. Имеются десенсбилизирующие протоколы, включающие высокие дозы внутривенного иммуноглобулина, плазмаферез и ритуксимаб [37, 38].

Отсроченная функция трансплантата. Определяется необходимостью проведения диализа в 1-ю неделю или первые 72 ч после окончания хирургического вмешательства, ухудшает долгосрочный прогноз выживаемости графта [39—41]. Это состояние чаще встречается после трансплантации почки от трупа и при длительном периоде холодовой ишемии. В когорте исследования NAPRTCS 5-летняя выживаемость аллотрансплантатов была ниже у детей, получивших графт от умершего донора, и при холодовой ишемии более 24 ч, по сравнению с пациентами, которым был пересажен орган с меньшим временем ишемии: 63 против 72% [12].

Острое отторжение трансплантата. В отчете NAPRTCS за 2014 г. частота развития недостаточности аллотрансплантата или случаев смерти детей вследствие острого отторжения составила 5% среди получивших почки от живого донора и 8% — от трупа [12]. В другой когорте детей после пересадки почки от умершего донора предполагаемый период полужизни трансплантата был короче у пациентов

с эпизодами острого отторжения: 6,6 против 12,5 года [42]. Анализ данных Объединенной сети по обмену органами показал повышенный относительный риск развития недостаточности аллографта у реципиентов педиатрического профиля с острым кризом отторжения в первые годы после трансплантации [36].

Эпизоды острого отторжения трансплантата заметно повышают риск развития хронического отторжения, тем самым увеличивая вероятность потери аллографта с течением времени. В исследовании А. Тејани и соавт. на основании многофакторного анализа показано увеличение относительного риска хронического отторжения при наличии 1 эпизода острого отторжения, 2 и более эпизодов (RR 3,1 и 4,3 соответственно) [43]. Современные режимы иммуносупрессии и оптимальный подбор графта по HLA-антигенам минимизируют риск развития острого отторжения трансплантата.

Инфекционные осложнения. У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, существует постоянный риск присоединения различных инфекций, которые негативно влияют на их выживаемость и выживаемость аллотрансплантатов.

В течение первого года после Тх среди всех фатальных осложнений наиболее значимы инфекции: их доля составила 36%. До 80% случаев вирусных заболеваний после трансплантации органов приходится на цитомегаловирусную инфекцию [6, 44, 45]. Доказано, что профилактика данной инфекции приводит к улучшению выживаемости пациентов и трансплантатов [44].

Полиомавирусы, в основном ВК-вирус, поражают от 3 до 8% детей после пересадки почки, вызывая интерстициальный нефрит или стеноз мочеточника трансплантата [46, 47]. Факторами риска развития ВК-инфекции выступают усиление иммуносупрессивной терапии и эпизоды острого отторжения [48].

Инфекции мочевых путей встречаются у 40% реципиентов почечного трансплантата и являются наиболее частой причиной госпитализаций после Тх [49]. Если у взрослых пациентов выявлена корреляционная связь между частотой инфекции мочевых путей и продолжительностью функционирования графта, то у детей такой связи не обнаружено [50].

Соблюдение режима приема иммуносупрессивных препаратов. В ряде исследова-

ний показано, что нечеткое следование медицинским рекомендациям приводит к повышению частоты острого и хронического отторжения, а также риска потери почечного трансплантата в отдаленном периоде. В результате анализа данных USRDS отмечено: соблюдение предписанного медицинского лечения сопряжено с лучшей выживаемостью почечных аллографтов [51].

В США и Канаде большее число потерь почечного трансплантата фиксируется у реципиентов в возрасте 13—25 лет по сравнению с другими возрастными группами [52]. В. J. Foster и соавт. показали, что увеличение частоты недостаточности аллографта начинается с 13-летнего возраста, достигая пика в 17—24 года, независимо от возраста реципиента, в котором проведена Тх [53].

Два основных фактора усугубляют потерю трансплантата у подростков и молодых людей. Первый касается перехода из педиатрической нефрологической службы во взрослую. Изменение привычных условий наблюдения и лечения, передача ответственности от родителей самому пациенту, критический возраст психосоциального развития представляют определенные риски для несоблюдения медицинских назначений. В нескольких исследованиях отмечено внезапное развитие недостаточности трансплантата у 24—35% пациентов в течение первых 3 лет после перехода под наблюдение взрослых нефрологов [54, 55].

Второй фактор, влияющий на потерю трансплантата у подростков и тесно связанный с первым, обусловлен прекращением приема иммуносупрессантов. В 36 исследованиях, включенных в систематический обзор литературы, потеря трансплантата вследствие прекращения иммуносупрессивной терапии составила в среднем 31,8% (от 5 до 70%) [56]. К факторам, связанным с несоблюдением предписанного лечения, относятся:

- низкий социально-экономический статус;
- семейные стрессы и конфликты;
- отсутствие родительского надзора;
- депрессия у пациента;
- косметические побочные эффекты иммуносупрессантов;
- прием большого количества препаратов;
- размер таблеток и трудности, связанные с их глотанием;
- вкус лекарств;

- плохое знание пациентом принимаемых медикаментов;
- стремление к увеличению самостоятельности и независимости.

Для предотвращения потери трансплантата вследствие этих причин необходима разработка программ по обучению и переобучению детей и родителей с целью обратить внимание на осложнения при несоблюдении врачебных рекомендаций, а также проведение проверок по их выполнению (определение концентрации иммуносупрессоров в крови, подсчет количества таблеток, оценка дневников приема медикаментов и др.) [57].

Таким образом, оценивая все возможные факторы (модифицируемые и немодифицируемые), влияющие на выживаемость почечного трансплантата, можно добиться максимально возможной продолжительности функционирования пересаженного органа.

Контактная информация:

Байко Сергей Валерьевич — д. м. н.,
доцент 1-й кафедры детских болезней.
Белорусский государственный медицинский университет.
Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 250-37-61.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rees L. Long-term outcome after renal transplantation in childhood. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24(3): 475—84.
2. McDonald S. P., Craig J. C. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350(26): 2654—62.
3. NAPRTCS 2008. Annual report. Available at: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Annual%20Report%20-2008.pdf> (accessed 28 February 2018).
4. Tjaden L. A., Grootenhuis M. A., Noordzij M., Groothoff J. W. Health-related quality of life in patients with pediatric onset of end-stage renal disease: state of the art and recommendations for clinical practice. *Pediatr. Nephrol.* 2016; 31(10): 1579—91.
5. Rees L., Webb N. J. A., Brogan P. A. *Pediatric Nephrology*. Oxford: Oxford University Press; 2007. 618 p.
6. Rees L., Shroff R., Hutchinson C. et al. Long-term outcome of paediatric renal transplantation: follow-up of 300 children from 1973 to 2000. *Nephron Clin. Pract.* 2007; 105(2): 68—76.
7. Van Arendonk K. J., Boyarsky B. J., Orandi B. J. et al. National trends over 25 years in pediatric kidney transplant outcomes. *Pediatrics.* 2014; 133(4): 594—601.
8. Ellis E. N., Martz K., Talley L. et al. Factors related to long-term renal transplant function in children. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23(7): 1149—55.
9. Francis A., Trnka P., McTaggart S. J. Long-term outcome of kidney transplantation in recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11(11): 2041—6.
10. Van Stralen K. J., Verrina E., Belingheri M. et al. Impact of graft loss among kidney diseases with a high risk of post-transplant recurrence in the paediatric population. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28(4): 1031—8.
11. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group.* *Am. J. Transplant.* 2009; 9(Suppl. 3): S1—155.
12. NAPRTCS 2014 Annual transplant report Available at: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept2014.pdf>. (accessed 28 February 2018).
13. Patzer R. E., Mohan S., Kutner N. et al. Racial and ethnic disparities in pediatric renal allograft survival in the United States. *Kidney Int.* 2015; 87(3): 584—92.
14. Omoloja A., Mitsnefes M., Talley L. et al. Racial differences in graft survival: a report from the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2(3): 524—8.
15. Tjaden L. A., Noordzij M., van Stralen K. J. et al. Racial disparities in access to and outcomes of kidney transplantation in children, adolescents, and young adults: results from the ESPN/ERA-EDTA (European Society of Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) Registry. *Am. J. Kidney Dis.* 2016; 67(2): 293—301.
16. Hwang A. H., Cho Y. W., Cicciarelli J. et al. Risk factors for short- and long-term survival of primary cadaveric renal allografts in pediatric recipients: a UNOS analysis. *Transplantation.* 2005; 80(4): 466—70.
17. Jungraithmayr T. C., Wiesmayr S., Staskewitz A. et al. Five-year outcome in pediatric patients with mycophenolatemofetil-based renal transplantation. *Transplantation.* 2007; 83(7): 900—5.
18. Kramer B. K., Montagnino G., Kruger B. et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin-A in renal transplantation: 7-year observational results. *Transplant. Int.* 2016; 29(3): 307—14.
19. Filler G., Webb N. J., Milford D. V. et al. Four-year data after pediatric renal transplantation: a randomized trial of tacrolimus vs. cyclosporine microemulsion. *Pediatr. Transplant.* 2005; 9(4): 498—503.
20. Dale-Shall A. W., Smith J. M., McBride M. A. et al. The relationship of donor source and age on short- and long-term allograft survival in pediatric renal transplantation. *Pediatr. Transplant.* 2009; 13(6): 711—8.
21. Baum M. A., Stablein D. M., Panzarino V. M. et al. Loss of living donor renal allograft survival advantage in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2001; 59(1): 328—33.
22. Cransberg K., Smits J. M., Offner G. et al. Kidney transplantation without prior dialysis in children: the Eurotransplant experience. *Am. J. Transplant.* 2006; 6(8): 1858—64.
23. Amaral S., Sayed B. A., Kutner N., Patzer R. E. Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2016; 90(5): 1100—8.
24. Shi X., Liu R., Xie X. et al. Effect of human leukocyte antigen mismatching on the outcomes of pediatric kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32(11): 1939—48.
25. Tagliamacco A., Cioni M., Comoli P. et al. DQ molecules are the principal stimulators of de novo donor-

specific antibodies in nonsensitized pediatric recipients receiving a first kidney transplant. *Transpl. Int.* 2014; 27(7): 667—73.

26. Gralla J., Tong S., Wiseman A. C. The impact of human leukocyte antigen mismatching on sensitization rates and subsequent retransplantation after first graft failure in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation.* 2013; 95(10): 1218—24.

27. Foster B. J., Dahhou M., Zhang X. et al. Relative importance of HLA mismatch and donor age to graft survival in young kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2013; 96(5): 469—75.

28. Marks S. D. Is a good HLA mismatch more important than donor type? *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28(8): 1350.

29. Marlais M., Hudson A., Pankhurst L., Fuggle S. V. Living donation has a greater impact on renal allograft survival than HLA matching in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation.* 2016; 100(12): 2717—22.

30. Zachary A. A., Leffell M. S. HLA mismatching strategies for solid organ transplantation — a balancing act. *Front. Immunol.* 2016; 7: 575.

31. Port F. K., Dykstra D. M., Merion R. M., Wolfe R. A. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. *Am. J. Transplant.* 2005; 5(4, Pt. 2): 843—9.

32. Harmon W. E., Stablein D., Alexander S. R., Tejani A. Graft thrombosis in pediatric renal transplant recipients. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation.* 1991; 51(2): 406—12.

33. Rao K. V., Kasiske B. L., Odlund M. D. et al. Influence of cadaver donor age on posttransplant renal function and graft outcome. *Transplantation.* 1990; 49(1): 91—5.

34. Chesnaye N. C., van Stralen K. J., Bonthuis M. et al. The association of donor and recipient age with graft survival in paediatric renal transplant recipients in a European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association—European Dialysis and Transplantation Association Registry study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32(11): 1949—56.

35. Dharnidharka V. R., Stevens G., Howard R. J. En-bloc kidney transplantation in the United states: an analysis of united network of organ sharing (UNOS) data from 1987 to 2003. *Am. J. Transplant.* 2005; 5(6): 1513—7.

36. Matas A. J., Smith J. M., Skeans M. A. et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. *Am. J. Transplant.* 2014; 14(suppl. 1): 11—44.

37. Peruzzi L., Coppo R. Challenges in pediatric renal transplantation. *World J. Transplant.* 2014; 4(4): 222—8.

38. DelloStrologo L., Murer L., Guzzo I. et al. Renal transplantation in sensitized children and young adults: a nationwide approach. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32(1): 191—5.

39. Lim W. H., McDonald S. P., Kennedy S. E. et al. Association between slow and delayed graft function with graft outcomes in pediatric and adolescent deceased donor kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2017; 101(8): 1906—12.

40. Butani L., Perez R. V. Effect of pretransplant dialysis modality and duration on long-term outcomes of children receiving renal transplants. *Transplantation.* 2011; 91(4): 447—51.

41. Tejani A. H., Sullivan E. K., Alexander S. R. et al. Predictive factors for delayed graft function (DGF) and its impact on renal graft survival in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr. Transplant.* 1999; 3(4): 293—300.

42. Lindholm A., Ohlman S., Albrechtsen D. et al. The impact of acute rejection episodes on long-term graft function and outcome in 1347 primary renal transplants treated by 3 cyclosporine regimens. *Transplantation.* 1993; 56(2): 307—15.

43. Tejani A., Cortes L., Stablein D. Clinical correlates of chronic rejection in pediatric renal transplantation. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation.* 1996; 61(7): 1054—8.

44. Hocker B., Zencke S., Krupka K. et al. Cytomegalovirus infection in pediatric renal transplantation and the impact of chemoprophylaxis with (Val-) Ganciclovir. *Transplantation.* 2016; 100(4): 862—70.

45. Razonable R. R., Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am. J. Transplant.* 2013; 13(Suppl. 4): 93—106.

46. van Aalderen M. C., Heutinck K. M., Huisman C., ten Berge I. J. BK virus infection in transplant recipients: clinical manifestations, treatment options and the immune response. *Neth. J. Med.* 2012; 70(4): 172—83.

47. Smith J. M., Dharnidharka V. R., Talley L. et al. BK virus nephropathy in pediatric renal transplant recipients: an analysis of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) registry. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2(5): 1037—42.

48. Pham P. T., Schaenman J., Pham P. C. BK virus infection following kidney transplantation: an overview of risk factors, screening strategies, and therapeutic interventions. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2014; 19(4): 401—12.

49. Hogan J., Pietrement C., Sellier-Leclerc A. L. et al. Infection-related hospitalizations after kidney transplantation in children: incidence, risk factors, and cost. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32(12): 2331—41.

50. Silva A., Rodig N., Passerotti C. P. et al. Risk factors for urinary tract infection after renal transplantation and its impact on graft function in children and young adults. *J. Urol.* 2010; 184(4): 1462—7.

51. Chisholm-Burns M. A., Spivey C. A., Rehfeld R. et al. Immunosuppressant therapy adherence and graft failure among pediatric renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009; 9(11): 2497—504.

52. Foster B. J. Heightened graft failure risk during emerging adulthood and transition to adult care. *Pediatr. Nephrol.* 2015; 30(4): 567—76.

53. Foster B. J., Dahhou M., Zhang X. et al. Association between age and graft failure rates in young kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2011; 92(11): 1237—43.

54. Prestidge C., Romann A., Djurdjev O., Matsuda-Abedini M. Utility and cost of a renal transplant transition clinic. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27(2): 295—302.

55. Watson A. R. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr. Nephrol.* 2000; 14(6): 469—72.

56. Dobbels F., Ruppert T., De Geest S. et al. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: a systematic review. *Pediatr. Transplant.* 2010; 14(5): 603—13.

57. De Bleser L., Matteson M., Dobbels F. et al. Interventions to improve medication-adherence after transplantation: a systematic review. *Transplant. Int.* 2009; 22(8): 780—97.

Поступила 05.11.2019.

Принята к печати 31.01.2020.

Ю. К. АБАЕВ

ХОРОШИЙ ДОКТОР. ЧАСТЬ 8. СЛОВО ВРАЧА

Редакция журнала «Здравоохранение», Минск, Беларусь

Блажен, кому судьба вложила,
В уста высокий дар речей,
Кому она сердца людей
Волшебной силой покорила.

Д. В. Веневитинов

Статья посвящена описанию лексического состава языка медицины. Показаны ошибки и стилистические погрешности, встречающиеся в устной и письменной речи медиков. Определена роль профессиональной терминологии в коммуникации врачей. Рассмотрены иноязычные заимствования и их значение в медицине. Акцентируется внимание на медицинском просторечии (жаргон, сленг), основным способом выражения которого является метафоризация, охарактеризованы его прагматические функции. Анализируется лингвистический статус сленга в языке медиков, его функции, особенности применения. Уделено внимание причинам использования сленга в медицинском дискурсе. Отмечены психологические, этические и правовые аспекты применения медицинского сленга. Подчеркнута необходимость повышения культуры речи медицинских работников.

Ключевые слова: медицина, врач, культура, устная, письменная речь, ошибки, иноязычные заимствования, медицинский сленг.

The article is dedicated to the medical language lexical composition description. Errors and stylistic inaccuracies occurring in the medical workers' oral and written speech are shown. The professional terminology role in the doctors' communication is demonstrated. Loan words and their place in medicine are considered. Attention is focused on medical popular speech (cant, slang) expressed mostly in metaphorization. The pragmatic functions of the medical popular speech are characterized. The linguistic status in the medical workers' speech, their functions and specific features are analyzed. Certain attention is paid to the causes of practicing slang while medical workers are communicating. Certain psychological, ethic and legal aspects of practicing medical slang are specified. The necessity of improving the medical workers' speech culture is stressed.

Key words: medicine, doctor, culture, oral speech, written speech, errors, loan words, medical slang.

HEALTHCARE. 2020; 4: 27—36.

GOOD DOCTOR. PART 8. DOCTOR'S WORD

Yu. K. Abayev

Устная и письменная речь — важнейшие факторы, по которым воспринимается и оценивается человек. В русском языке достаточно красок, чтобы живо отобразить любое явление, его огромный словарный запас позволяет передать самую сложную мысль. Однако умеем ли мы использовать неисчерпаемые возможности русского языка? Всегда ли правильно пользуемся им? Вряд ли каждый из нас, не задумываясь, утвердительно ответит на эти вопросы [1—4].

К хорошей речи, кроме правильности, предъявляется множество требований — простота и ясность, логичность и точность, информативность и сжатость, богатство и разнообразие, благозвучие и интонационная выразительность. Культура речи — это владение языковой нормой устного и письменного языка, умение использовать выразительные языковые средства в разных условиях общения. Владение

культурой речи разделяют на «правильность речи» (соблюдение литературной нормы) и «речевое мастерство» выбора наиболее стилистически уместных, выразительных и доходчивых вариантов. Эталоном культуры речи признается литературный язык, понимаемый, прежде всего, как язык художественной литературы [5—11].

На культуру и языковое богатство речи не может не оказывать влияния его профессия. Медицина в этом отношении не является исключением, ведь в основе ее лежит тесное эмоциональное общение врача и пациента. Слово — не только средство общения, но и мощный лечебный фактор [12, 13]. Писатель-врач В. В. Вересаев говорил: «Врач может обладать огромным распознавательным талантом, уметь улавливать самые тонкие детали своих назначений, но все это останется бесплодным, если у него нет способности покорять и подчинять

себе душу больного». Конечно, в оценке медика главное — это профессиональные знания, умения и опыт, однако не менее важны личностные качества, нравственный уровень и общая культура. Особого внимания заслуживает культура речи. Пациент всегда ждет от врача слов искреннего сочувствия и надежды. Речь, ее убедительность и доходчивость несут в этом отношении главную нагрузку. Выдающихся врачей всегда отличала высокая культура, образность и языковое богатство речи [14—16].

Профессия медика — лингвистически активная специальность. Речевое общение с пациентом может занимать до 90% рабочего времени, при этом язык общения должен быть разнообразным в зависимости от уровня культуры и образованности больного. Как пациент может доверять доктору, если тот не умеет ясно изложить свои мысли и грамотно построить беседу? Врач, обладающий культурой речи, всегда сумеет избежать недоразумений, конфликтов и превратить встревоженного пациента и его родственников в своих союзников [17, 18].

К сожалению, культура речи медицинских работников повсеместно снижается. Этому способствуют следующие обстоятельства: ускорение темпа жизни, внедрение технологичных методов обучения, распространение технических средств общения, замена чтения видеoinформацией, переход к цифровому контролю знаний и др. «Были годы, когда люди, особенно больные, учились у врачей правильно говорить. Теперь же, увы, в больницах редко услышишь, что «операция произведена» или «больной переведен в другое отделение» с правильным ударением на последнем слоге. Неправильным ударением постоянно искажаются слова: тошнота, волокна, алкоголь, диспансер, коклюш, умерший и многие другие» [19—21].

В разговорном языке медиков встречается немало «шелухи». В светскую и профессиональную беседу активно внедряются жаргонные словечки, превращая наш язык в язык Эллочки-людоедки. Чем это вызвано? Одна из причин — бедность словарного запаса и невысокая культура. Часть врачей, особенно молодых, употребляют в общении специфические слова, которые не отличаются разнообразием. Наиболее полно представлены пейоративные (уничжительные) действия и состояния: быть отчисленным — *загреметь*; медлить — *вошкаться*; замолчать — *заглохнуть*; попасть в неприят-

ное положение — *заторчать*; потерять рассудок — *офонареть*; шуметь — *базарить* и др. [22, 23].

Языковые, стилистические, смысловые ошибки и погрешности, встречающиеся в медицинской среде, зачастую воспринимаются и усваиваются медиками без должной критики, вызывая неблагоприятное впечатление у пациентов. Допускаемые ошибки можно разделить на две группы. К первой относятся оплошности, которые встречаются в общей печати и выступлениях представителей разных профессий. Это неправильные ударения, манерность, вульгаризмы, слова-паразиты, бессмысленные словосочетания, канцеляризм, речевые штампы, некритическое отношение к семантике. Сегодня редкое выступление не обходится без таких перлов канцелярско-бюрократического стиля, как «следует указать», «на основании вышеизложенного приходим к нижеследующим выводам», «принимая во внимание все вышесказанное», «заточить внимание на...» и др. Выступающие любят «освещать проблемы», «поднимать вопросы», «нацеливать внимание» и совершать другие не менее значительные поступки. Это касается и слов-паразитов: *короче, типа, это, так сказать, это самое, то есть, как бы, значит, вот, скажем, ну, на самом деле*, а также «мекания» (заполнение пауз, возникающих при спонтанной речи): *м-м-м, э-э-э* [24, 25].

Ко второй группе ошибок относится язык медицинских документов, научных публикаций и выступлений, где наблюдаются тенденции двоякого рода. Здесь, с одной стороны большую роль играет сила привычки, поэтому критика устаревших или потерявших свое значение терминов вызывает протест и рассматривается как покушение на традиции, а с другой — некоторые «новаторства» воспринимаются с необыкновенной легкостью, быстро усваиваются и распространяются [26—28].

В отзыве о диссертации претенденту на ученую степень было указано — не следовало бы писать «терапевтическое лечение», поскольку терапия и есть лечение. Соискатель обиделся — говорят же «хирургическое лечение». Да, к сожалению, так говорят и даже пишут в научных медицинских журналах, но если можно говорить «хирургическое лечение», почему нельзя сказать «педиатрическое (гинекологическое, психиатрическое и др.) лечение»? Однако

способы введения лекарств, физиотерапевтические процедуры, диетический режим и другие стандартные лечебные воздействия принципиально не отличаются в разных по профилю отделениях больниц. И хирурги не всегда прибегают к операции, применяя альтернативные методы лечения. Следовательно, правильно говорить «консервативное лечение», то есть не оперативное как противопоставление оперативному лечению [29].

Наши глаза и уши привыкли к словосочетаниям «лечение гипертонической (язвенной, мочекаменной) болезни», «лечение пневмонии (бронхиальной астмы, язвы желудка)» и даже «лечение камней мочевого (желчного) пузыря, рака желудка, опухоли кишечника» и т.д. Двусмысленность этих выражений не всегда осознается. Зачем лечить камни, рак, опухоль? Наоборот, нужно избавлять от них пациента. Часто говорят «декомпенсация сердца» вместо «недостаточность сердца». Декомпенсироваться может то, что способно компенсироваться. В медицине это функция, патологический процесс. Например, компенсация (декомпенсация) порока сердца, стеноза привратника желудка, ацидоза и т.д., а за счет каких механизмов может компенсироваться орган? [30]

Характеризуя пульс, нередко пишут: «ритм правильный, неправильный», «ритм ускоренный, замедленный». Ритм — это равномерное, с определенной последовательностью чередование явлений. Если чередование не последовательное, закономерно не повторяется на каком-то отрезке времени, то будет нарушение ритма, аритмия. Ритм пульса может сохраняться или нарушаться независимо от его частоты. Следовательно, называть ритм правильным или неправильным, частым или редким, ускоренным или замедленным неверно по существу. Что касается темпа, частоты пульса, то он может быть частым (учащенным), редким (уреженным), а определения «замедленный» и «ускоренный», «скорый», «медленный» характеризуют иное качество пульса. Наконец, нужно ли писать «пульс 80 ударов в минуту», поскольку и без слова «ударов» понятно, что речь идет о пульсе (*pulsus* — удар, волна) [25].

В устной речи встречаются «новые», никакими классификациями не предусмотренные «области»: область грудной клетки, межреберья, сустава, бедра, живота и т.д. Вместо «ранения в живот (бедро, сустав) или вместо «боли

в грудной клетке (животе)» говорят «ранение (боль) в области грудной клетки (живота и т.д.)». К сожалению, эти «области» проникают в научную медицинскую литературу. Другой пример: вместо принятого обозначения «телосложение нормостеническое (астеническое, гиперстеническое)» часто пишут ничего не означающее «телосложение правильное». В настоящее время отказались от термина «питание», заменив его «упитанностью». Если принять данное обозначение, несмотря на его явно «зоологическое» происхождение (используется в практике скотозаготовок и мясоторговли), то возникает вопрос: как заменить привычные термины «гипотрофия», «дистрофия», «атрофия», производные от слова «питание» — *trophe*? [26, 27, 29, 30]

Следует упомянуть о неоправданном словотворчестве. Да, язык развивается, изменяется. Одни слова стареют, забываются, другие приобретают иной смысл, вводятся новые как следствие развития медицинской науки. Это понятно и естественно. Однако в выступлениях и печати встречаются слова, применение которых не обусловлено необходимостью и зачастую вызывает недоумение. Например: гипнотарий (по аналогии с солярием), находиться на излечении (вместо — лечении), проэпидемичивание населения.

Это же касается неудачных фраз и неправильных оборотов речи. Например, «маскообразное выражение лица с частичной атрофией мышц предплечья и правой кисти», «инфильтрат в пятом межреберье правого легкого» и таких примеров можно привести множество. Нередко авторы в настоящем времени описывают давно прошедшие события: «у наблюдаемых нами больных», «обследуемые нами пациенты». Между тем наблюдаемые и обследуемые давно стали наблюдавшимися и обследованными, а некоторые из них умерли. А чего стоят: «разрулить клиническую ситуацию», «поступил свежий ребенок», «посмотрел живот», «привезли недоноска», «недокапали больного», «влез в живот», «оперировали через лапароскопию», «болеет системным воспалительным ответом».

Среди множества орфографических ошибок обращают на себя внимание некоторые ставшие типичными. Трудно понять, почему говорят и пишут: «вследствии», «обоих рук», «в течении». Слишком часто искажаются медицинские

термины «лапоратомия», «инфецировать», «томпон» и др. Нередко врачи видят перед собой не пациента и даже не человека, а случаи. Например, «наши данные состоят из 24 абсцессов и 4 гангрены», «вскрытие несчастных случаев показало сильно раздутые легкие» или «необходимо ознакомить врачей с требованиями, которые предъявляются к глазу, желающему подвергнуться операции». Судя по словам одного автора, можно подумать, что человеческая конечность живет отдельно от пациента: «чрезмерная нагрузка здоровой ноги может вызвать ряд субъективных жалоб со стороны последней». И таких неправомерных метонимий немало. Часто наблюдается вредное многословие: «Принимая во внимание наличие потери эластичности со стороны сосудов...». Автор не почувствовал неудобства от «наличия потери», да еще «со стороны». Между тем, без «наличия» и без «со стороны» фраза становится вполне приемлемой. Иной автор простые вещи излагает замысловатым языком, желая придать большую «весомость» написанному, например «в отделяемом имеется значительное присутствие большого количества крови».

Не являются редкостью тавтологии и амплификации — излишнее применение нескольких сходных определений: «Вопрос этот окончательно и абсолютно еще не выяснен», «Подтверждает эту связь с ясной очевидностью» и т.п. Если в художественной литературе повторением пользуются для усиления значения той или иной мысли, то в научной статье или выступлении плеоназмы (излишества) не оправданы. Поэтому выражения «весь организм в целом», «после предшествующего» уместны не более чем «лечение химиотерапией».

Нужно приветствовать стремление врачей обогатить свою речь образными выражениями, метафорами, яркими эпитетами, придающими тексту убедительность, однако выразительные средства языка надо выбирать со вкусом и умением. В противном случае получится конфуз. Например, автор высказался: «Гегаровские расширители проходили через анальный канал играючи».

Нередко забывают, что если в одном предложении используется несколько глаголов, то их надо согласовывать по виду. «Приходилось приложить...» — автор не почувствовал, что фраза построена по типу «будем посмотреть». Правила стилистики говорят — не следует ста-

вить подряд несколько существительных в одном и том же падеже. Нельзя писать «необходимость изучения влияния присутствия микробов» или «идя по пути исследования применения действия антиоксидантов». В некоторых выступлениях и рукописях обращает на себя внимание бедность словаря, неумение подобрать синонимы. Заладит какой-нибудь автор «наблюдается» или «отмечается» и глагол повторяется с неумолимым, но утомляемым постоянством десятки раз. А ведь стоит потрудиться и можно с успехом найти такую форму изложения, при которой одни и те же слова не будут назойливо мозолить глаза и уши.

Большинство слов многозначны и используются то в прямом, то в переносном значении. Слово с одним и тем же смыслом можно сказать дружелюбно, радушно, ласково, напыщенно, восторженно, развязно, небрежно, угрюмо, зло, с улыбкой, сквозь слезы, натянуто, высокомерно. Говорящий передает слушающему информацию трех родов. Во-первых, мы узнаем, что (о чем) говорит человек, это логическая или семантическая информация; во-вторых, кто говорит, благодаря индивидуальным особенностям голоса каждого человека. Наконец, как говорит, то есть, с каким эмоциональным отношением. Таким образом, весомость слова возрастает при включении его прагматического свойства. Прагматическое свойство языка — это яркость, эмоциональность, многоцветность, энергичность звучания слова, показывающие характер и меру воздействия на собеседника. Это волшебная сила колыбельной песни матери, магическая сила гипнотизера, врача, учителя [2, 4, 7].

В общении врача и пациента значима не только семантическая, прагматическая, но и фонетическая миссия слова. Попробуйте прочитать вслух: «Этот больной был безнадежно болен» (какое-то бульканье). Понятно, речь медика и научные работы — это не поэзия, однако минимальные требования к звуковой организации языка необходимы и для них. И если здесь не обязательна эвфония, то, во всяком случае, не должно быть и какофонии.

Великий реформатор театра К. С. Станиславский писал: «У всех звуков, из которых складывается каждое слово, своя душа, своя природа, свое содержание, которое должен почувствовать говорящий. Если же слово не связано с жизнью и произносится формально,

механически, вяло, бездушно, пусто, то оно подобно трупам, в котором не бьется пульс. Живое слово насыщено изнутри. Оно имеет свое определенное лицо и должно оставаться таким, каким его сделала природа. Если человек не чувствует души буквы, он не почувствует души слова, не ощутит и души фразы, мысли» [31].

Интонацию можно назвать душой слова, тонко передающей суть настроения человека. Она раскрывает истинное, глубинное звучание слов, несет информацию о почтительности или высокомерии, грубости или нежности, равнодушии или доброте, любви или ненависти. В зависимости от интонации одно и то же слово может быть обидным и ласковым, подбадривающим и уничтожающим. Врач должен владеть всеми тонкостями интонации, передающими более сложный информативный подтекст. Миссия врача усложняется тем, что ему постоянно нужно находить такие интонации, которые согласовывались бы с текстом, мимикой лица, выражением глаз, жестами и т. д. Опытный врач с одним пациентом будет разговаривать спокойно, с другим — покровительственно, с третьим — почтительно, мягко, с четвертым — с чувством благоговения. Интонация может оказывать как положительный, так и отрицательный эмоциональный и лечебный эффект [14, 15].

Многие лингвистические ошибки являются следствием поспешности. О спешке Л. Н. Толстой говорил: «Она вредна и, кроме того, суть признак отсутствия истинной потребности выразить мысль». Скорость речи может быть медленной или быстрой, при этом крайние варианты могут раздражать, так как мысли говорящего собеседник не воспринимает или воспринимает с трудом. «Слова не должны ни падать по капле, ни мчаться, ни заставлять нас прислушиваться, ни сыпаться нам в уши... Кроме того, в такой речи немало пустого, суетного, шуму в ней больше, чем силы...» [32].

Недоразумения могут возникать при аритмичности речи. «Аритмия в речи, при которой слово или фраза начинается медленно, а в середине вдруг ускоряется для того, чтобы в конце неожиданно, точно шмыгнуть в подворотню, напоминает мне пьяного, а скороговорка — пляску святого Витта» [31]. С большим напряжением воспринимается вялая, небрежная речь. «Когда у некоторых людей слова от вялости или небрежности слипаются в одну бесформенную

массу, я вспоминаю мух, попавших в мед; мне представляется осенняя слякоть и распутица, когда все сливается в тумане» [31].

Непросто решаются вопросы акцентологии. «Ударение в слове, предложении, попавшее не на свое место, искажает смысл, калечит фразу, тогда как оно, напротив, должно помогать творить ее» [31]. К дефектам речи следует отнести манеру глотать начало, конец или середину слова. «Слово со скомканным началом, подобно человеку с расплющенной головой, слово, у которого проглочен конец — безногий калека, выпавшие отдельные буквы, слоги — это провалившийся нос, выбитый глаз, зуб и другие уродства» [31].

В общении медиков с коллегами и пациентами полезно использовать юмор. О благотворном влиянии смеха упоминали многие известные врачи древности. «Шутка есть ослабление напряжения, поскольку она отдых» (Аристотель) [цит. по 33]. Добрые, мудрые, деликатные шутки оказывают благотворное воздействие на психику пациента, подтверждают высокий уровень культуры и профессионального мастерства врача.

Однако шутка не должна иметь оттенок иронии или пустой болтовни. «С шуткой обращайся осторожно. Ты, возможно, будешь понят ложно» (Б. Бион). Целебная шутка под силу не каждому врачу, «умение легко перейти от шутки к серьезному и от серьезного к шутке требует большего таланта, чем обыкновенно думают» (Ф. Бэкон). К сожалению, в медицинской практике нередко встречаются образчики черного юмора: «тяжело в лечении, легко в гробу», «все ясно, как в морге», «нет кремации без реанимации», «спокоен, как пульс покойника».

Ятрогенное воздействие на пациентов оказывают пословицы-прогнозы: «двум смертям не бывать, одной не миновать», «дела как сажа бела», «на леченом коне далеко не уедешь». Мрачные, неуместные шутки могут глубоко ранить психику, унижить человеческое достоинство пациента и нанести большой вред лечению. Гнусно и унижительно звучит сообщение о смерти человека: «дубаря врезал», «протянул ноги», «сыграл в ящик», «отдал концы». В устах медика это отдает цинизмом и кощунством, свидетельствует об отсутствии элементарного сострадания и человеколюбия.

Отдельного разговора заслуживают комплименты. Какие качества человека могут быть

предметом комплимента? Немолодому пациенту, которому произведена операция или проводится длительное консервативное лечение, комплимент послужит указанием на то, что его внешний вид не изменился: «Вы хорошо выглядите», «Вы не стареете», «Недуг Вас щадит», «Вы энергичны, так же как и прежде». Пациента можно похвалить за смелость, терпение, педантичность в исполнении врачебных предписаний, за оптимизм, доброту, внимание к товарищам по палате. Compliments в адрес родственников также различны по мотивам: за милосердие, чуткость, внимание, самоотверженность, за помощь медикам.

Комплимент требует к себе чрезвычайно осторожного отношения. Утратившие этическую естественность и меру комплименты можно охарактеризовать как лицемерные, фальшивые, ибо они должны отражать истинные достоинства и качества восхваляемого человека. «Я лишние хвалы считаю за отраву» (А. И. Крылов). От комплиментов, «не освещенных светом разума», за версту видна ограниченность и духовное убожество. Пример аморального комплимента, высказанного у постели больного: «Молодец — все еще тянет». Преподаватель объясняет на клиническом обходе: «Этот пациент жирный, у таких раны заживают хуже, чем у тощих. Возможно нагноение». После обхода пациент в панике, испытывает чувство оскорбления, унижения и обиды.

Фальшивые, слащаво-притворные комплименты не только наносят ущерб больному, его здоровью, но и изобличают их автора в невежестве и пустоте. Не всякое ласкательно-уменьшительное обращение прозвучит уважительно. Такие обращения к пациентам, как «папаша», «мамаша», «дедуля», «бабуся» часто обидны. Унизительны и такие обращения, как «деточка», «голубчик», «милочка», «золотце». Можно слышать задевающие самолюбие обращения: «человек», «тетя», «барышня», «мужик». Нередко о пациентах говорят: астматик, диабетик, язвенник, сердечник, гипертоник, гастритик, ревматик. В представлении врача эти неологизмы затеняют, отодвигают на задний план индивидуальность больного, сводят все богатство и разнообразие его личности к узкому кругу типичных проявлений болезни. У пациента они вызывают отрицательные эмоции, негативную реакцию и психологическое отстранение от нормального контакта с врачом [20].

«Черные» комплименты порой высказываются и в адрес коллег. Профессор, оперируя с ассистентом, ворчит: «Ну и бестолковый, тупее еще никого не встречал». Высказывание по адресу медиков, у которых ранее лечился пациент: «Где Вы лечились, как можно было так запустить болезнь?» Характеризуя значение комплиментов, полезно вспомнить наставление И. Гете: «Обращаясь с ближними так, как они того заслуживают, мы делаем хуже. Обращаясь с ними так, как будто они лучше того, что они представляют в действительности, мы заставляем их становиться лучше».

В языке медицины с древнейших времен используются образные выражения, мифологические, фольклорные имена и названия. Например, болезнь неотрагированных эмоций (гипертоническая болезнь), болезнь святого Лазаря (проказа), священная (чудесная) болезнь (эпилепсия), бред прикосновения (выраженная бактериофобия). Часто врачи применяют не точные названия цветов и цветочные сравнения, а вульгаризмы: землистый, глинистый, грязный, «дегтеобразный», типа «мясных помоев», «темного пива». Указывая величину патологически измененного объекта, говорят: «С куриное яйцо (сливу, фасоль, каштан, грецкий орех), с головку новорожденного». Размер органа может измеряться «в пальцах». Эти изменения далеки от подлинных размеров и искажают представление об истинной величине объекта или органа [34—36].

Вместо узаконенных терминов нередко употребляются устаревшие понятия: систолическое (диастолическое) дрожание называют «кошачьим мурлыканьем», стенокардию — «грудной жабой», сращения — «спайками». Имеет место злоупотребление терминологическими фразеологизмами. Характеризуя сердце, используется более 20 фразеологизмов: легочное, бычье, тигровое, капельное, волосатое и др. Применяются выражения, которые могут вызвать ятрогенное воздействие на пациента: «ритм галопа», «шум плеска», «скомпрометированный орган», «порочное сердце», «голова медузы». Используя эти фразеологизмы, не следует забывать, что в погоне за образностью теряется клиничко-анатомическая сущность симптома или диагноза.

«Почетное» место в медицине занимают аббревиатуры: КИНО (кожных изменений не обнаружено), МПС (мочеполовая система),

ЖПОБИ (женские половые органы без изменений), ЗПР (замедленное психическое развитие), ПИС (печень и селезенка), РАК (развернутый анализ крови) и др. [36].

Врачу как человеку образованному, несомненно, понятны слова высокого стиля и иностранные, особенно латинские. Разумеется, надо использовать культурное языковое богатство медицины, накопленное веками. Однако против безудержного потока неоправданных заимствований иноземных слов нужно возражать, поскольку языковое чванство опасно утратой взаимопонимания врача и пациента. Чужезванными терминами медицинская наука пользуется в силу необходимости, однако некоторые авторы считают нужным притягивать за уши иностранные слова пусть даже в ущерб точности и ясности. Вместо понятного всем определения «экстренная» хирургия говорят *ургентная*, вместо чувствительность — *сенситивность*, вместо удаление — *абляция*.

Примеры неоправданного употребления иноязычных терминов: *паттерн* (модель), *экзацербация* (обострение), *коморбидность* (сочетание), *преваленс* (общая заболеваемость), *инциденс* (первичная заболеваемость), *вапоризация* (испарение), *предиктор* (предсказатель), *эрадикация* (уничтожение). Все чаще встречаются *симультанные* (синхронные) и *ассоциированные* (сопутствующие) вмешательства, *пилотные* (пробные) исследования, *эскалационное* и даже *флюктуирующее* лечение. Чем это лучше? Настолько ли беден свой язык, что без иностранных «подпорок» не может обойтись? Каждый соглашается с тем, что все гениальное — просто. Так откуда же стремление отразить действительность запутанно и отвлеченно?

Чрезмерное употребление иностранного словесного балласта можно объяснить лишь желанием маскировать отсутствие собственных глубоких мыслей, поэтому читатель вместо того, чтобы открыть нечто полезное, перенимает у своего ловкого коллеги лишь новые мудреные словечки. Только вескими причинами, а не легкомысленным модничаньем оправдывается употребление иностранной лексики [37].

Язык медицины, как и любой другой язык для специальных целей, неоднороден по лексическому составу и обладает способностью стилистического расслоения. Наряду с медицинской терминологией и общеупотребительной

лексикой в процессе общения медиков используются просторечия русского языка и профессиональный жаргон. Для обозначения лексических единиц, не принадлежащих к медицинским терминотемам и характеризующихся стилистической сниженностью, используется термин «медицинский сленг». Однозначной трактовки термина «сленг» не существует. «Сленг — язык бродяга, который слоняется в окрестностях литературной речи и постоянно старается пробить себе дорогу в самое изысканное общество» [38, 39].

Термин «медицинский сленг» обозначает более широкое понятие, чем «медицинский жаргон», он включает профессиональный жаргон, профессиональные просторечия, лексику социальных жаргонов и просторечия русского языка. Как вариант устной речи медиков, имеющей стилистические ограничения, он характеризуется использованием нестандартной лексики, иногда экспрессивно и эмоционально окрашенных слов и выражений, стремлением к языковой экономии и метафоричностью. Многие сленгизмы призваны смягчить высказывание, сделать его менее конкретным, менее травмирующим психику, то есть выполняют эвфемистическую (облагораживающую) функцию [22, 40].

Сленгизмы отличаются ненормативными грамматическими признаками, например: *прокапать* — ввести лекарственное средство с использованием капельницы, *размочить* — добиться выделения мочи, *раздышать* — восстановить дыхание. Для создания единиц медицинского сленга часто используется семантический перенос, сужение или расширение значения: *сушить* — удалить кровь из операционного поля; *уши* — стетоскоп; *злой* — злокачественный; *спокойный* — без патологических изменений. Единицы медицинского сленга могут быть стилистически «сниженными» метафорами: *нитки* — плохо просматриваемые вены; *овощ* — больной в коматозном состоянии; *одуванчик* — пациентка с признаками сенильного слабоумия [23, 39].

Сленг в медицине не рассчитан на широкое применение, его невозможно правильно использовать без знания медицинской терминологии. Его применение эффективно только между специалистами, которые понимают значение сленгизмов, большая часть которых заменяет медицинские термины или обозначает

специальные понятия, не имеющие стандартизированного обозначения. Наличие в медицинской терминологии большого количества громоздких, неудобных для использования в устной речи терминов — одна из причин возникновения сленгизмов. Например, *флюшкой* называют флюорографию, кишечная непроходимость — *непруха*, *ломка* — абстинентный синдром, *кайф* — состояние опьянения наркотиком, *белочка* — белая горячка, *буратино* — оксидутират натрия [22, 39].

Существование сленга в современном коммуникативном пространстве медицины определяется различными, часто экстралингвистическими причинами. Одна из них — желание определить границы профессиональной коммуникации, передать информацию о принадлежности к профессиональному сообществу. Например, в среде специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям *электрик* — аритмолог; *самоделкин* — ортопед-травматолог; *нейрик* — нейрохирург; *лорик* — оториноларинголог.

Другая причина связана с прагматическими интенциями говорящего, желанием сэкономить время, упростить передачу информации и таким образом ускорить принятие коллективных решений, часто в условиях дефицита времени. Отсюда специфичные словесные обороты: *дернуть на пищевод* (провести чреспищеводную электрокардиостимуляцию), *треп* (трепетание предсердий), *закусь* (закуска азота), *хобот* (эндотрахеальная трубка), *поставить подклюку* (пункция подключичной вены). Проще и быстрее сказать: «Клиент замерцал, кипнул давление, мы его стукнули и на трубу посадили», чем выговорить: «У пациента развился пароксизм тахисистолической мерцательной аритмии, сопровождающийся нестабильностью гемодинамики, что послужило показанием для проведения электроимпульсной терапии и перевода на ИВЛ» [20, 36, 40].

Еще одна причина использования медицинского сленга — желание дистанцироваться от негативных явлений, снять эмоциональное напряжение, вызванное постоянным сознанием ответственности за жизнь пациентов. Слово «умер» заменяется на *ушел*, слово «труп» — *телом*, не препятствовать смерти безнадежного пациента в терминальном состоянии — *отпустить*. Отстраниться от негативных явлений помогают эмоционально окрашенные нестандартные выражения, метафоры, эвфемиз-

мы, применение игры слов, каламбурных подстановок, юмора (иногда черного). Отсюда сленгизмы: *под крикаином* (без анестезии), *ладья Харона* (медицинская каталка в реанимационном отделении), *пучеглазка* (пациентка с экзофтальмом), *нарик* (наркоман), *недоносок* (недоношенный ребенок), *веник* (пациент с венерическим заболеванием), *люсек* (больной сифилисом), *лыжник* (пациент с тростью, шаркающий по коридору), *лежак* (лежачий пациент), *рецидивист* (пациент с рецидивом болезни), *утконос* (студент, проходящий сестринскую практику), *аикнутый* (перенесший операцию с АИКом), *валежник* (палата с лежащими пациентами) [23, 41].

Часто сленгизмы заимствованы из молодежного сленга. Например: *топочка* (топографическая анатомия), *дурка* (психиатрическая больница), *бэха* (биохимия), *микра* (микробиология). Медицинский сленг может быть мотивирован научной терминологией: *хоблик* (ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких), *глюки* (галлюцинации), обиходной лексикой русского разговорного языка и просторечиями: *ножик* (скальпель), *заморозка* (местная анестезия) [22, 39, 42].

Характеризуя особенности применения медицинского сленга, необходимо отметить, что ценностные оттенки его значения, тиражируемые в профессиональной сфере, способны деформировать воспитывающий пафос медицинского образования. Особо следует подчеркнуть, что злоупотребление сленговыми выражениями в разговорной речи медиков воспринимается пациентами крайне отрицательно. Во многих кодексах поведения медицинских работников запрещается использование медицинского сленга, аббревиатур и сокращений в общении с пациентами. Возможность использования медицинского сленга обусловлена ситуацией, а также целью его употребления. При этом следует иметь в виду допустимую соразмерность этичности сленговых слов и выражений и соблюдения прав пациентов [21]. Согласно Закону Республики Беларусь «О здравоохранении» одним из основных прав пациента является уважительное и гуманное отношение со стороны медицинского персонала. Обязанность заботы о пациентах распространяется и на ведение медицинской документации. Нарушение этих правил может служить основанием для иска о компенсации морального ущерба вследствие

грубости медиков, а также обвинения в халатности в случае использования сленга в документах (рецепт, медицинская карта, направление и др.), поскольку сленговые сокращения могут быть перепутаны с названиями медикаментов и процедур.

Культура речи и навык работы со словом являются важными качествами, характеризующими врача, и дело не только во впечатлении, которое производит речь. Слова — это оболочка мыслей, если слова выбраны неудачно, самые ценные мысли так и останутся у их владельца. Язык — это орудие мышления и пользоваться этим орудием нужно умело. Как развивать культуру речи? Кто возьмет на себя ответственность за обучение бережному отношению к языку, правильной и красивой речи? Ответ один — необходимо читать художественную литературу, предпочтительно классиков, чаще выступать на дискуссиях, активно участвовать в клиническом обсуждении пациентов с коллегами. Мало читающий человек обделяет себя в речевом богатстве. Сейчас неизменной частью образования перестали быть красноречие, риторика, ораторское искусство. А жаль! Все-таки человеческий язык выразительнее морзянки, а главное — он так необходим в общении врача с пациентом. «Слово — тончайшее прикосновение к сердцу, оно может быть нежным благоуханным цветком и живой водой, возвращающей веру в добро, и острым ножом, и раскаленным железом, и комьями грязи» (В. А. Сухомлинский).

Контактная информация:

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

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксенов В. Н. Искусство художественного слова. Москва: Искусство; 1962. 178 с. [Aksenov V. N. *The Art of Art Word*. Moscow: *Iskusstvo*; 1962. 178 s. (in Russian)]
2. Культура русской речи. Под ред. Л. К. Граудиной и Е. Н. Ширяева. Москва: НОРМА-ИНФРА; 1999. 560 с. [The Culture of Russian Speech. Pod red. L. K. Graudinoy i E. N. Shiryayeva. Moscow: *НОРМА-ИНФРА*; 1999. 560 s. (in Russian)]
3. Пискунов С. З. О голосе, речи и духовности с позиций оториноларинголога. Российская ринология. 2013; 1: 44—6. [Piskunov S. Z. *About voice, speech and spirituality from the position of an otolaryngologist*. *Rossiyskaya rinologiya*. 2013; 1: 44—6. (in Russian)]
4. Соколова В. В. Культура речи и культура общения. Москва: Просвещение; 1995. 192 с. [Sokolova V. V. *The Culture of Speech and the Culture of Communication*. Moscow: *Prosveshchenie*; 1995. 192 s. (in Russian)]
5. Голуб И. Б., Розенталь Д. Э. Секреты хорошей речи. Москва: Международные отношения; 1993. 268 с. [Golub I. B., Rosental D. E. *The Secrets of Good Speech*. Moscow: ; 1993. 268 s. (in Russian)]
6. Маршак С. Я. Воспитание словом. Москва: Советский писатель; 1961. 542 с. [Marshak S. Ya. *Parenting by Word*. Moscow: ; 1961. 542 s. (in Russian)]
7. Морозов В. П. Язык, понятный всем на земле. Наука и жизнь. 1980; 10: 56—61. [Morozov V. P. *Language understood by everyone on earth*. *Nauka i zhizn*. 1980; 10: 56—61. (in Russian)]
8. Ожегов С. И. Словарь русского языка. Москва: Русский язык; 1986. 797 с. [Ozhegov S. I. *Dictionary of the Russian Language*. Moscow: ; 1986. 797 s. (in Russian)]
9. Сиротинина О. Б. Хорошая речь: сдвиги в представлении об эталоне. Активные языковые процессы конца XX века. Москва: Просвещение; 2000. 519—26. [Sirotinina O. B. *Good speech: shifts in the idea of the standard*. *Active language processes of the late XX century*. Moscow: ; 2000. 519—26. (in Russian)]
10. Сопер П. Л. Основы искусства речи. Москва: Прогресс; 1992. 415 с. [Soper P. L. *Fundamentals of the Art of Speech*. Moscow: *Progress*; 1992. 415 s. (in Russian)]
11. Сухомлинский В. А. Потребность человека в человеке. Москва: Советская Россия; 1981. 93 с. [Sukhomlinskiy V. A. *Man's need for Man*. Moscow: *Sovetskaya Rossiya*; 1981. 93 s. (in Russian)]
12. Белый В. В., Аксенова Г. Н. Культура речи молодого врача. Минск: БГМУ; 2011. 100 с. [Bely V. V., Aksenova G. N. *The Speech Culture of a Young Doctor*. Minsk: *BGMU*; 2011. 100 s. (in Russian)]
13. Бейлин П. Е. Поговори со мной, доктор. Киев: Радянський письменник; 1980. 366 с. [Beylin P. E. *Talk to Me, Doctor*. Kiev: *Radyanskiy pismennik*; 1980. 366 s. (in Russian)]
14. Завилянский И. Я. Врач и больной. Киев: Здоров'я; 1964. 88 с. [Zavilyanskiy I. Ya. *The Doctor and the Patient*. Kiev: *Zdoroviya*; 1964. 88 s. (in Russian)]
15. Лихтерман Л. Б. Врач и культура его речи. Нейрохирургия. 2017; 4: 114—5. [Likhternan L. B. *The doctor and his speech culture*. *Neyrokhirurgiya*. 2017; 4: 114—5. (in Russian)]
16. Мещерякова Т. В., Герасимова О. В. Смена поколений или проблема формирования ценностного сознания будущего врача. Вестник ТГПУ. 2013; 11: 179—87. [Meshcheryakova T. V., Gerasimova O. V. *Generational change or the problem of forming a valuable consciousness of the future doctor*. *Vestnik TGPU*. 2013; 11: 179—87. (in Russian)]
17. Редкозубова Е. А. Сленг в современном коммуникативном пространстве. Ростов-на-Дону: АкадемЛит; 2012. 312 с. [Redkozubova E. A. *Slang in the modern communicative space*. *Rostov-na-Donu: AkademLit*; 2012. 312 s. (in Russian)]
18. Темнова Л. В., Файфман Н. С. Профессиональные деформации в социологических профессиях. Вестник РУДН. Серия: Социология. 2019; 19(1): 7—19. [Temnova L. V., Fayfman N. S. *Professional deformations in sociologic professions*. *Vestnik RUDN. Seriya: Sotsiologiya*. 2019; 19(1): 7—19. (in Russian)]

19. Розенберг В. Точное слово. Медицинская газета. 1985, 21 августа. [Rozenberg V. The exact word. Meditsinskaya gazeta. 1985, 21 avgusta. (in Russian)]
20. Страхов М. Почему медицинский сленг набирает популярность. Медицинская газета. 2016; 94, 12 декабря: 15. [Strakhov M. Why medical slang is gaining popularity. Meditsinskaya gazeta. 2016; 94, 12 dekabrya: 15. (in Russian)]
21. Филиппова Е. Ю. Этические аспекты медицинского сленга. Вестник ТГПУ. 2014; 7: 99—102. [Filipova E. Yu. Ethical aspects of medical slang. Vestnik TGPU. 2014; 7: 99—102. (in Russian)]
22. Ельцова Л. Ф. Медицинский сленг как компонент языка медицины. Филологические науки. Вопросы теории и практики. 2017; 11: 65—8. [Elitsova L. F. Medical slang as a component of the language of medicine. Filologicheskie nauki. Voprosy teorii i praktiki. 2017; 11: 65—8. (in Russian)]
23. Кувшинников А. И. Медицинский жаргон. 2011. Режим доступа: <http://www.kuvshinnikov.ru/2012/07/medicinskij-zhargon.html> [Kuvshinnikov A. I. Medical jargon. 2011. Access mode: <http://www.kuvshinnikov.ru/2012/07/medicinskij-zhargon.html>. (in Russian)]
24. Рафалькес С. Б. «Русский язык» наших научных и в частности медицинских журналов. Казанский медицинский журнал. 1929; 1: 115—7. [Rafalkes S. B. «Russian language» of our scientific including medical journals. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 1929; 1: 115—7. (in Russian)]
25. Шамарин П. И. О культуре речи врача, о медицинской терминологии. Казанский медицинский журнал. 1966; 1: 96—8. [Shamarin P. I. About the culture of the doctor's speech, about medical terminology. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 1966; 1: 96—8. (in Russian)]
26. Фролькис А. В. О терминологических проблемах в медицине. Пермский медицинский журнал. 1995; 4: 91—2. [Frolkis A. V. About terminological problems in medicine. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 1995; 4: 91—2. (in Russian)]
27. Циммерман Я. С. Спорные проблемы медицинской терминологии. Пермский медицинский журнал. 1995; 1—2: 62—8. [Tsimmerman Ya. S. Controversial issues of medical terminology. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 1995; 1—2: 62—8. (in Russian)]
28. Циммерман Я. С. Терминологические проблемы в кардиологии и других разделах медицины. Клиническая медицина. 1998; 3: 58—62. [Tsimmerman Ya. S. Terminological problems in cardiology and other areas of medicine. Klinicheskaya meditsina. 1998; 3: 58—62. (in Russian)]
29. Шапиро Г. Д. Заметки литературного редактора. Казанский медицинский журнал. 1940; 5: 74—88. [Shapiro G. D. Notes of the literary editor. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 1940; 5: 74—88. (in Russian)]
30. Лещинский Л. А. О терминологических спорах и терминологической дисциплине. Пермский медицинский журнал. 1995; 4: 89—91. [Leshchinskiy L. A. On terminological disputes and terminological discipline. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 1995; 4: 89—91. (in Russian)]
31. Станиславский К. С. Собрание сочинений в восьми томах. Т. 3. Работа актера над собой. Москва: Искусство; 1955. 504 с. [Stanislavskiy K. S. Collected Works in eight volumes. T. 3. The actor's work on himself. Moscow: Iskusstvo; 1955. 504 s. (in Russian)]
32. Сенека. Нравственные письма к Луцилию. Москва: Наука; 1977. 384 с. [Seneca. Moral Letters to Lucius. Moscow: ; 1977. 384 s. (in Russian)]
33. Воронцов В. Л. Симфония разума. Москва: Молодая гвардия; 1977. 622 с. [Vorontsov V. L. Symphony of the Mind. Moscow: Molodaya gvardiya; 1977. 622 s. (in Russian)]
34. Арnaudов Г. Д. Медицинская терминология. София: Медицина и физкультура; 1964. 943 с. [Arnaudov G. D. Medical Terminology. Sofiya: ; 1964. 943 s. (in Russian)]
35. Деревлева Н. В., Яблонская О. Ю. Проблема использования медицинского сленга в профессиональном общении (по материалам английского языка). Журнал ГрГМУ. 2011; 2: 3—4. [Derevleva N. V., Yablonskaya O. Yu. The problem of using medical slang in professional communication (based on English materials). Zhurnal GrGMU. 2011; 2: 3—4. (in Russian)]
36. Мишонкова Н. А. Краткий анализ фразеологических выражений и аббревиатур в профессиональной речи врачей. Журнал ГрГМУ. 2010; 4: 107—8. [Mishonkova N. A. A brief analysis of phraseological expressions and abbreviations in the professional speech of doctors. Zhurnal GrGMU. 2010; 4: 107—8. (in Russian)]
37. Сериков Г. В. Иноязычные термины как средство сотворения наукообразности филологического текста. Высшая школа. 2008; 4: 68—70. [Serikov G. V. Foreign-language terms as a means of creating the science of the philological text. Vysshaya shkola. 2008; 4: 68—70 (in Russian)].
38. Ахманова О. С. Словарь лингвистических терминов. Москва: Едиториал УРСС; 2004. 690 с. [Akhmanova O. S. Dictionary of Linguistic Terms. Moscow: ; 2004. 690 s. (in Russian)]
39. Невзорова М. С. Нестандартная лексика в профессиональном общении медиков. Вестник ВолгГУ. Серия 2. Языкознание. 2012; 2: 96—100. [Nevzorova M. S. Non-standard vocabulary in the professional communication of physicians. Vestnik VolgGU. Seriya 2. Yazykoznanie. 2012; 2: 96—100. (in Russian)]
40. Орлова Н. О. Сленг vs жаргон: проблема дефиниции. Ярославский педагогический вестник. 2004; 3: 36—9. [Orlova N. O. Slang vs jargon: the problem of definition. Yaroslavskiy pedagogicheskiy vestnik. 2004; 3: 36—9. (in Russian)]
41. Fox A. T., Fertleman M., Cahill P., Palmer R. D. Medical slang in British hospitals. Ethics Behav. 2003; 13 (2): 173—89.
42. Parsons G. N., Kinsman S. B., Bosk Ch. L. et al. Between two worlds: medical student perceptions of humor and slang in the hospital setting. J. Gen. Intern. Med. 2001; 16 (8): 544—9.

Поступила 17.02.2020.

Принята к печати 28.02.2020.



М. П. ПОТАПНЕВ

КАК РАБОТАЕТ ИММУННАЯ СИСТЕМА. ЧАСТЬ 1. МЕХАНИЗМЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Беларусь

Изложены современные представления о механизмах врожденного иммунитета человека. Описано разнообразие внешних и внутренних объектов иммунного надзора. Определено участие иммунной системы в контроле за инфекционными агентами и запрограммированной клеточной смертью, а также рецепторов, определяющих активацию или развитие толерантности иммунной системы к нормальным и патологическим измененным клеткам организма. Дана характеристика и функциональное значение молекулярных образов, распознаваемых иммунной системой. Приведен перечень основных клеток врожденного иммунитета, включающий нейтрофилы, макрофаги, естественные киллерные клетки, естественные киллерные Т-клетки, врожденные лимфоидные клетки, дана их фенотипическая и функциональная характеристика. Сделано заключение о многообразии функций и молекулярно-клеточной структуры врожденного иммунитета человека.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, инфекционные агенты, запрограммированная клеточная смерть, молекулярные образы, нейтрофилы, макрофаги, врожденные лимфоидные клетки.

The article presents modern views on the human innate immunity mechanisms. Various external and internal objects for immune surveillance are described. The immune system involvement in controlling infectious agents and the programmed cell death and expression of cell receptors responsible for activation or tolerance induction by normal and pathologic cells is defined. The immunophenotypical characteristics and functional value for the molecular patterns recognized by the immune system are described. The innate immunity operates via neutrophils, macrophages, natural killer cells, innate lymphoid cells. Their populations and subpopulations are described through immunophenotyping and functional assessment. Existence of diverse mechanisms of the innate immunity is the main conclusion of this article.

Key words: innate immunity, infectious agents, programmed cell death, molecular patterns, neutrophils, macrophages, innate lymphoid cells.

HEALTHCARE. 2020; 4: 37—52.

HOW IMMUNE SYSTEM WORKS. PART 1. MECHANISMS OF INNATE IMMUNITY

M. P. Potapnev

Иммунная система является одной из важных гомеостатических систем организма человека, поддерживающих его постоянство и обеспечивающих ответ на внешние воздействия. Ее отсутствие или наличие первичных иммунодефицитных состояний означает фатальное снижение эффективной защиты (при отсутствии клеточных механизмов врожденного и приобретенного иммунитета) либо частичное снижение эффективной защиты (при отсутствии клеточных элементов приобретенного иммунитета) организма человека от внутренних или внешних патогенов (рис. 1) [1].

Механизмы врожденного иммунитета включают реакции нейтрофилов, макрофагов, тромбоцитов, других миелоидных и лимфоидных клеток (базофилов, тучных клеток, естественных киллерных (ЕК) клеток, естественных киллерных Т-клеток (ЕКТ-клеток), $\gamma\delta$ -Т-клеток)

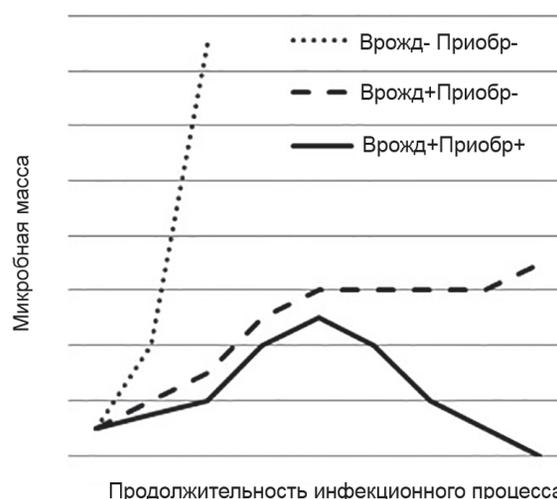


Рис. 1. Зависимость инфекционного процесса от наличия клеточных факторов врожденного (нейтрофилы, макрофаги, ЕК-клетки) и приобретенного иммунитета (Т- и В-лимфоциты) [1]

вместе с гуморальными факторами периферической крови (комплемента, опсонины, цитокины, нормальные антитела) и другими жидкостями организма человека. Эффекторы врожденного иммунитета отвечают в течение 1—5 мин (гуморальные факторы) или 20—40 мин (клеточные элементы) на патогенное воздействие. Приобретенный иммунитет включает Т- и В-лимфоциты, выделяемые В-лимфоцитами (плазматическими клетками) специфические антитела. Функцию защиты от патогенного воздействия могут выполнять не только клетки и молекулы иммунной системы. В значительно меньшей степени (в 50—100 раз менее эффективно) ее проявляют дифференцированные клетки органов и тканей, а также адгезивные белки плазмы крови и других жидкостей.

Онтогенез иммунной системы также влияет на иммунологическую реактивность. Человек рождается со сформированным Т-клеточным звеном иммунитета (поэтому вакцинация живыми и рекомбинантными вакцинами эффективна при рождении). В то же время приобретенный иммунитет, базирующийся на антителах (против токсинов в первую очередь) и требующий кооперации с CD4+ Т-клетками-хелперами, формируется в раннем возрасте через 1—5 лет [2]. Следует отметить и другую особенность приобретенного иммунитета — он формируется только к 11—14 годам, когда единая иммунная система приобретает локорегиональный характер. То есть иммунные клетки и спектр гуморальных факторов иммунитета печени, се-

лезенки, легких, головного мозга, подкожной клетчатки и т. д. различаются фенотипически и функционально [3]. Интеграция этих отделов осуществляется через лимфатическую/кровеносную систему и только при тяжелой патологии может происходить выравнивание параметров иммунитета различных регионов человеческого тела, которые имеют свои особенности анатомии и физиологии. Это отражается и на наборе факторов иммунитета, осуществляющих локальный иммунологический контроль в норме. В то же время известно, что при возникновении патологического процесса ведущую роль начинают играть клетки (лейкоциты), поступающие в очаг поражения из периферической крови. Профиль локальных защитных механизмов зависит от внутри- или внеклеточного расположения микроорганизмов, определяющих участие преимущественно клеточных или гуморальных факторов иммунитета (рис. 2).

Что распознает иммунная система

При отсутствии патологического процесса/очага иммунная система организма человека активна в отношении нормальной микрофлоры и процессов контроля за нормальным течением отмирания/обновления клеток организма. Это соответствует теории иммунологического надзора А. А. Freitas и В. Rocha [4]: иммунная система поддерживает клеточный гомеостаз с помощью лимфоидных клеток, обладающих специфическими рецепторами и проходящих постоянную селекцию путем взаимодействия с антиген (Ag)-несущими

Локализация инфекционного агента	Внутриклеточные патогены		Внеклеточные патогены	
	Цитоплазма	Везикулы	Внеклеточные (лимфа, кровь)	На поверхности эпителия
				
Микроорганизмы	Вирусы, хламидии, риккетсии, листерии, простейшие	Микобактерии, <i>S. typhimurium</i> , лейшмании, листерии, <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , гистоплазмы, <i>Yersinia pestis</i>	Вирусы, бактерии, простейшие, грибы, черви	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , черви, микоплазмы, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Helicobacter pylori</i>
Механизмы протективного иммунитета	Цитотоксические Т-клетки, ЕК-клетки; макрофаги, активированные Т-клетками	Макрофаги, активированные Т-клетками и ЕК-клетками	Антитела, комплемент, фагоцитоз	Антитела (IgA), клетки воспаления

Рис. 2. Зависимость механизмов иммунитета от локализации патогена [1]

клетками. То есть гомеостаз в организме человека поддерживается иммунными механизмами, включающими активный контроль биологической стабильности органов и тканей путем скрининга макрофагами, ЕК-клетками, Т- и В-лимфоцитами. В качестве объекта иммунологического скрининга выступают антигены нормальных тканей. Выявление «скрытых» антигенов, в норме не контактирующих с кровью и лимфой, а также «неоантигенов», появляющихся в клетках организма человека в результате мутаций или под действием эндогенных вирусов, является основой для специфического иммунного ответа. Такие антигены выступают в качестве внутреннего сигнала опасности, который растормаживает иммунную систему (Т-клеточное звено), находящуюся в норме в толерантном состоянии. Также поступают чужеродные антигены, попадающие в организм человека извне (микроорганизмы, биологические или химические продукты) и выступающие в качестве внешнего сигнала опасности [5]. Учитывая низкую частоту выявления Ag-специфических Т- и В-лимфоцитов (0,005—0,02%) по сравнению со всем пулом клеток, вовлеченных в иммунный ответ, стало очевидным, что существуют другие механизмы активации большого числа клеток иммунной системы. В качестве таковых рассматриваются суперантигены (микробного или вирусного происхождения), способные активировать Т- и В-лимфоциты независимо от распознающего Ag-специфического клеточного рецептора [6]. Также в конце XX в. распространилось представление об активации иммунного ответа (прежде всего врожденного иммунитета) с помощью молекулярных образов (табл. 1).

В настоящее время считается, что активация врожденного иммунитета происходит преимущественно в ответ на патогенассоциированные (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs) и ассоциированные с повреждением (damage-associated molecular patterns — DAMPs) молекулярные образы. Это отражает функции иммунной системы по распознаванию соответственно «чужого» и «измененного своего» [7]. PAMPs представляют собой жизненно важные молекулы микроорганизмов, против которых эволюционно выработана защитная реакция макрофагов и нейтрофилов [8]. Это прежде всего микробная ДНК, способная сохраняться длительное время, фрагменты нуклеиновых кислот вирусов, пептидогликаны, липополисахарид и производные тейховой кислоты клеточной стенки соответственно грамотрицательных и грамположительных бактерий, флагеллин жгутиковых бактерий, богатые маннозой полисахариды грибов. Отдельную группу составляют PAMPs живых микроорганизмов: бактериальные и вирусные РНК, циклический диаденозинмонофосфат (с-di-AMP), вызывающие длительный иммунный, в том числе вакцинальный, ответ [9]. В отличие от PAMPs, выделяют MAMPs (microbe-associated molecular patterns) — микробассоциированные молекулярные образы или молекулярные образы нормальной микрофлоры. MAMPs, в отличие от PAMPs, не вызывают иммуновоспалительного ответа, хотя по своей структуре они мало различаются. MAMPs принадлежат к непатогенным микроорганизмам, а также имеют отличительные пути активации, включая одновременно

Таблица 1

Объекты, распознаваемые иммунной системой

Неспецифический иммунный ответ	Ag-специфический иммунный ответ
Молекулярные образы 1. PAMPs: микробная ДНК (неметилированные CpG мотивы), вирусные НК, ЛПС, пептидогликаны; флагеллин; vita-PAMPs (бактериальные mPHK, ssPHK вирусов, c-di-AMP). 2. MAMPs (молекулярные образы нормальной микрофлоры). 3. DAMPs: гистонopodobный белок HMGB1; белки теплового шока HSP; ДНК, РНК; нуклеосомы, рибонуклеопротеины; S100 молекулы/калграницы; АТФ, мочевая кислота; бигликан, гиалуронан, галектины, β-амилоид. 4. SAMPs (self-associated molecular patterns) — молекулярные образы нормальных клеток и тканей: сиаловая (N-ацетилнейраминовая) кислота	Антигены 1. Растворимые молекулы (белки, полисахариды). 2. Молекулы поверхности микроорганизмов. 3. Молекулы поверхности клеток

провоспалительные и противовоспалительные механизмы активации иммунной системы [10]. DAMPs как активаторы врожденного иммунитета, связанные с повреждением тканей человека, начали активно изучать в конце 1990-х и начале 2000-х годов [5, 11]. Первоначально DAMPs рассматривали как внутренние молекулы, кодируемые геномом макроорганизма человека или животных. Затем стало ясно, что многие субстанции внутри и вне клеток могут вызывать реакцию врожденного иммунитета в результате клеточной гибели или клеточного стресса. DAMPs в настоящее время рассматриваются в качестве основных, вызывающих иммуновоспалительную реакцию организма человека, при их отсутствии реакция организма на PAMPs (миграция нейтрофилов в очаг инфекции) ослаблена или отсутствует [12]. Это дало основание рассматривать функцию иммунной системы не как реакцию организма человека по распознаванию «своего» и «чужого», а как реакцию на патогениндуцированный клеточный стресс и повреждение организма путем формирования иммуновоспалительной защитной реакции.

DAMPs классов I и II — типичные представители продуктов разрушения соматических клеток (под влиянием различных воздействий), которые распознаются рецепторами фагоцитирующих лейкоцитов и вызывают иммуновоспалительную реакцию при многих патологических процессах [7, 13]. Их особенность заключается в способности вызывать образование в цитоплазме лейкоцитов инфламмасом — провоспалительного комплекса белков цитоплазмы, вызывающих продукцию цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18, секретируемых во внеклеточное пространство и инициирующих очаг воспаления.

DAMPs класса III — стрессиндуцированные клеточные белки, ассоциированные с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС — у животных или HLA — у человека), которые распознаются NKG2D рецептором ЕК-, ЕКТ- и $\gamma\delta$ -Т-клеток, участвующих в реакциях врожденного иммунитета на ранних этапах патологического процесса. DAMPs класса IV включают неоантигены тяжелых цепей миозина МНС-IIA, актин, а также окисленные фосфолипиды, которые распознаются нормальными антителами (класса IgM) и белками системы комплемента, что также приводит к воспалительной реакции (в том числе при атеросклерозе). DAMPs класса V часто являются следствием нарушения химического или биофизического гомеостаза клеток (с вовлечением эндоплазматического ретикулума) в результате стресса или повреждения. Сенсорные внутриклеточные белки вызывают каскадные реакции восстановления нарушенного гомеостаза либо, при их неэффективности, клеточную смерть (табл. 2).

Распознавание PAMPs и DAMPs как маркеров патологического процесса не снимает с иммунной системы надзорной функции за состоянием нормы, которая оценивается/распознается по маркерам MAMPs и SAMPs. Роль нормальной микрофлоры, включающей в первую очередь *Lactobacillus* и *Bacteroides* в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и сосуществующей симбиотически с организмом человека, многообразна. Она способствует поддержанию фонового уровня активации иммунной системы за счет активации Th1- и Th17-зависимых иммунных реакций и одновременно Т-регуляторных клеток, подавляющих их активность. В результате фоновая активация иммунной системы протекает без нарушения

Таблица 2

Классификация молекулярных образов повреждения (DAMPs) [14]

Класс	Краткое описание
I	HMGB1, HSPs, окисленные липопротеины низкой плотности — стандартно распознаются TLRs и активируют NLRP3 инфламмосомы и продукцию ИЛ-1 β
II	Тиоредоксинсвязывающий белок, внеклеточный АТФ, холестерин, амилин/IAPP, амилоид β — напрямую распознаются NLRP3 инфламмосомой, вызывают продукцию ИЛ-1 β и ИЛ-18 при участии внутриклеточных АФК
III	MICA, MICB, ULBPs — МНС-ассоциированные белки, распознаваемые NKG2D-рецептором ЕК- и $\gamma\delta$ -Т-клеток
IV	Неоантигены МНС-IIA, актин цитоскелета, окисленные фосфолипиды — распознаются естественными антителами класса IgM, активирующими систему комплемента
V	Неправильно упакованные белки, окисленные белки, изменения кислотности и/или осмолярности, гипоксия и т. д. — вызывают стресс эндоплазматического ретикулума (unfolded protein response — UPS), распознаваемый UPS-сенсорными молекулами (PERK, IRE1 α , ATF6)

гомеостаза и клинических признаков воспаления и/или патологического процесса [15]. Нормальная микрофлора контролирует условно-патогенную микрофлору в организме человека, также присутствующую на минимальном уровне. Это достигается за счет стимуляции нормальной микрофлорой выделения клетками Панета альфа-дефензинов, а также бета-дефензинов эпителиальными клетками ЖКТ, лектинов С-типа (REG3 γ , REG3 β), стимуляции образования инфламмасом, ИЛ-17 и ИЛ-22, направленных против патогенной микрофлоры, и продукцией ИЛ-10, регулирующий (подавляющий) воспаление, индуцированное локальными DAMPs [16]. В настоящее время показано участие нормальной микрофлоры в образовании лимфоидных клеток, ассоциированных со слизистыми оболочками (mucosal-associated invariant T (MAIT) cells), и регенерации кожи и слизистых оболочек [17]. Понятие «нормальная микрофлора» за последние годы усложнилось в связи с установлением молекулярно-генетическими методами наличия микробной ДНК не только во внешней, но и во внутренней среде организма человека [18]. Таким образом, установлено наличие нормальной микрофлоры в периферической крови (*Proteobacteria phylum, Actinobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes*) [19]. Кроме того, микроорганизмы, выявляемые генетическими, но не культуральными методами, обнаружены в считавшихся стерильными тканях печени, легких, плаценты, мочеполовой системы, что подтверждается обнаружением микрофлоры в первородном меконии новорожденных [20]. Наличие вирусов как элементов нормальной микрофлоры редко обсуждается вследствие недостаточной изученности вопроса. В то же время известно, что ретровирусные последовательности в норме составляют около 8% генома человека, хотя это носительство не связано с наличием патологического процесса. В то же время у 30—55% пациенток с раком яичника и 10—20% женщин с раком молочной железы в периферической крови выявляются антитела к эндогенным ретровирусам [21]. Одним из объяснений такого положения является возможность распознавания ретровирусов посредством TLR7/8 при разрушении клеток при патологическом состоянии. Кроме того, вирома ЖКТ включает эукариотические вирусы и бактериофаги. Соотношение вирусов и бактерий в ЖКТ — от 1 : 1 до 20 : 1.

Стабильность виromы зависит от образа жизни и питания. Эукариотические вирусы включают *Picobirnaviridae, Adenoviridae, Anelloviridae, Astroviridae*, а также *bocaviruses, enteroviruses, rotaviruses, sapoviruses*. Выявляется также бессимптомное носительство болезнетворных *herpesviruses, papillomaviruses, poliomaviruses, adenoviruses*, HBC, HCV и т. д. Несмотря на возможность вертикальной передачи от матери, вирома формируется в первые годы жизни ребенка, когда доминируют бактериофаги. При заболеваниях ЖКТ (язвенный колит, болезнь Крона и т. д.) увеличение числа бактерий сопровождается повышенным количеством лизогенных бактериофагов [22].

Как отмечалось выше, в качестве объектов иммунного надзора выступают молекулярные образы нормальной микрофлоры (MAMPs), не вызывающие повреждения клеток и тканей организма. Другим объектом иммунного надзора при отсутствии патологии являются молекулярные образы нормальных клеток (SAMPs), формируемые преимущественно наличием сиаловой кислоты (N-ацетилнейраминовой) и гликанами поверхности клеток и слизистых оболочек. Они практически отсутствуют у бактерий. Остатки сиаловой кислоты и гликанов распознаются в норме с помощью Siglec-рецепторов лейкоцитов (макрофагов, дендритных клеток, нейтрофилов, клеток микроглии) и благодаря наличию в составе рецепторов immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif (ITIM-мотива), вовлекающего тирозинфосфатазу SHP-1, не вызывают активацию клеток врожденного иммунитета [23]. Отсутствие или снижение уровня сиаловой кислоты на клетках и слизистых также приводит к распознаванию этих изменений лейкоцитами или лектинами (MBL) сыворотки крови, с которыми взаимодействуют нормальные антитела (IgG), инициирующие фагоцитоз сформировавшихся комплексов без индукции воспаления [24].

Чем распознает иммунная система

Молекулярные образы «своего измененного» или «чужого» вызывают иммуновоспалительную реакцию организма только при распознавании их клеточными рецепторами лейкоцитов (табл. 3). Среди Ag-неспецифических рецепторов в качестве основных, связанных с инфекционным и неинфекционным воспалением,

выделяют TLRs [1, 25]. Разнообразие рецепторов TLRs (10 — у человека, 12 — у мышей) позволяет взаимодействовать с молекулами бактерий, вирусов, простейших как на поверхности клеток, так и внутриклеточно — на мембранах эндосом [10, 25].

Классическими рецепторами врожденного иммунитета являются TLRs, NLRs, RLRs, CLRс и другие рецепторы ДНК, выявляющие повреждение или чужеродный биологический материал на основании, прежде всего, распознавания ядерной ДНК поврежденных клеток или нуклеиновых кислот бактерий, вирусов, простейших. Классические рецепторы не имеют внутриклеточного участка для передачи сигнала, поэтому рекрутируют адапторные молекулы (MyD88, TRIF, MAVS, STING), активирующие киназы (IRAKs, TRAFs), которые фосфорилируют транскрипционные факторы (NF-κB, AP-1, IRF3/IRF7, STAT 6, CREB), активирующие геном лейкоцита [10].

Неклассические рецепторы врожденного иммунитета — это GCPRs (G-protein coupling protein receptors), TRPs (transient receptor potential channels) — рецепторы ионных каналов, распознающие холод, жару, химические воздействия в лейкоцитах и других клетках, регулируют их стресс, Ca²⁺-зависимый и другие пути активации клеток. На сегодняшний день известно, что как классические, так и неклассические рецепторы запускают реакции врожденного иммунитета независимо от наличия Ag и Ag-специфических рецепторов Т- и В-лимфо-

цитов, а также специфических антител. Основное внимание в настоящее время привлекают рецепторы семейства TLRs (табл. 4). TLRs распознают как внешние воздействия на клетку, так и внутриклеточные сигналы опасности. Ранее считали, что TLRs, а также CLRс являются основными рецепторами, распознающими инфекционные агенты/PAMPs (наружные — бактерии и их продукты). В настоящее время функции TLRs рассматриваются шире и предполагают их участие в распознавании не только PAMPs инфекционного происхождения, но и DAMPs неинфекционной природы. В то же время есть мнение, что рецепторы RAGE, CD44, CD36, CD24 преимущественно распознают PAMPs, но не DAMPs. RLRs распознают внутрицитоплазмы вирусные нуклеиновые кислоты [27, 28].

Говоря о рецепторах лейкоцитов, запускающих реакции врожденного иммунитета, следует понимать, что они присутствуют и на лимфоцитах. Так, TLRs 1, 2, 3, 4, 9 обнаружены на ЕК-клетках, что позволяет этим клеткам распознавать бактерии и вирусы, реагируя выбросом цитокинов или проявлением цитотоксической активности. TLRs 2, 4, 7 присутствуют на В-лимфоцитах, особенно на В1-лимфоцитах, продуцирующих нормальные и аутоантитела. Активация В-клеток с участием TLRs обеспечивает их повышенную жизнеспособность и функцию в неблагоприятных условиях, в том числе при иммуносупрессорном воздействии регуляторных Т-клеток. TLRs 2, 4, 7 присутствуют

Таблица 3

Классификация основных клеточных рецепторов лейкоцитов и роли антител при иммунном распознавании «своего» и «чужого» [7, 13, с дополнениями]

Неспецифический иммунитет	Специфический иммунитет
Ag-неспецифические рецепторы и распознаваемые лиганды: <ul style="list-style-type: none"> • TLRs 1-9 (toll-like receptors) — PAMPs, DAMPs; • CLR (C-lectin — like receptors) — DAMPs, PAMPs; • RLR (Rig-1-like receptors) — вирусные PAMPs; • NLRs (NOD/nucleotide binding oligomerization domain-like receptors) — распознавание PAMPs и DAMPs путем образования инфламассом; • AIM-2 (like receptors) — распознавание PAMPs и DAMPs путем образования инфламассом; • CD14, CD40, CD91... — распознавание микробных и продуктов тканевого распада; • RAGE (receptor of advanced glycation end-products) — распознавание продуктов тканевого распада; • нормальные антитела (IgM, IgG, IgA) — распознавание продуктов тканевого распада и апоптоза, чужеродных молекул 	Ag- специфические рецепторы: <ul style="list-style-type: none"> • Т-клеточный: <ul style="list-style-type: none"> γδ-TCR (I типа) αβ-TCR (II типа); • В-клеточный; • специфические антитела

на CD4+ Т-клетках-хелперах при патологических состояниях и заболеваниях (системная красная волчанка и др.). Это создает условия для их активации по Ag-независимому пути. Наличие TLRs обеспечивает дополнительную стимуляцию дендритных клеток (ДК) при индукции Ag-специфического Т-клеточного иммунного ответа [29]. TLRs лейкоцитов и эндотелиальных клеток кровеносных сосудов после взаимодействия с PAMPs или DAMPs через каскад адапторных молекул запускают NFκB-зависимую активацию генома клеток и синтез α-ФНО, ИЛ-6, ИЛ-12, ИНФ-α/ИНФ-β и других цитокинов (ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-3, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-13, хемокинов). Одним из важных внутриклеточных событий в лейкоцитах (макрофагах) после взаимодействия TLRs- и NLRs-мембран в цитоплазме с PAMPs или DAMPs является образование инфламасомы — комплекса белков, вовлекающего каспазу-1, конвертирующую неактивные цитокины (ИЛ-1β, ИЛ-18) в их активную форму, секретируемую наружу [10].

Этот процесс ассоциируется с процессами аутофагии клеток, при дальнейшей секреции цитокинов нередко приводящими к гибели клеток путем пироптоза [29]. RLRs-зависимое распознавание вирусных нуклеиновых кислот может приводить также к независимому от инфламасом образованию цитокинов ИНФ-α/ИНФ-β по STING — опосредованному пути ак-

тивации на внутриклеточных мембранах аппарата Гольджи [28]. Активация инфламасом обнаруживается при различных типах воспаления. Так, NLRP1-инфламасома вовлечена в ответ на действие инфекционных агентов, включая токсины сибирской палочки и мурамил-дипептид *M. tuberculosis*. Инфламасома IPAF распознает грамотрицательные бактерии, обладающие III и IV типом секреторной системы (*Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*). Инфламасома AIM2 распознает в цитоплазме клетки чужеродные ДНК вирусов и бактерий [30]. В любом случае каспазозависимое высвобождение цитокинов участвует в активации врожденного иммунитета. Невысокий уровень секреции цитокинов в поврежденной ткани и локальной сети кровеносных сосудов сопровождается нормальным иммунным ответом на раздражение (наблюдается также при хроническом воспалении). Высокий уровень секретируемых цитокинов, формирующих «цитокиновый шторм», наблюдается при остром инфекционном или неинфекционном воспалении, тяжелых септических состояниях, проведении мощной иммунотерапии с использованием моноклональных антител или иммунокомпетентных клеток [13]. Ag-специфический Т- или В-клеточный иммунный ответ использует активирующие сигналы цитокинов как дополнительный 3-й сигнал, в то время как 1-й — это сам антиген (или его

Таблица 4

Клеточные рецепторы лейкоцитов семейства TLRs [10, 25, 26]

Рецепторы лейкоцитов	Локализация рецепторов	Лиганды	
		PAMPs	DAMPs
TLR1	Поверхность клетки	Триацил липопептиды, липопротеины (<i>M. tub.</i>)	Н. о.*
TLR2	Поверхность клетки	Липопротеины, липотейховая кислота, липоарабиноманнан	HSP, mRNA, гиалуроновая кислота, фибриноген, HMGB-1
TLR3	Мембраны эндосом	Двуцепочечная РНК (поли I:C, вирусы)	HSP, mRNA, гиалуроновая кислота, фибриноген
TLR4	Поверхность клетки	Липополисахарид	HSP, HMGB-1, гиалуроновая кислота, гепаран сульфат
TLR5	Поверхность клетки	Бактериальный флагеллин	Н. о.
TLR6	Поверхность клетки	Н. о.	Липопротеины
TLR7, TLR8	Мембраны эндосом	Одноцепочечные и двуцепочечные РНК (вирусы)	Одноцепочечные РНК
TLR9	Мембраны эндосом	Двуцепочечная РНК, CpG-обогащ. ODN	Комплекс хроматина и IgG
TLR10	Поверхность клетки	Профилинподобные молекулы	Н. о.
TLR11(м)**	Мембраны эндосом	<i>Toxoplasma penicillin</i>	Н. о.
TLR2/TLR1	Поверхность клетки	Липопептиды	HSP, HMGB-1
TLR2/TLR6	Поверхность клетки	Липопептиды	HSP, HMGB-1, внеклеточный матрикс

Примечание: * — не определено; ** — встречается у мышей, но не у человека.

эпитопы), распознаваемый Т- или В-клеточным рецептором, а 2-й — костимулирующие молекулы CD40, CD86, CD83, участвующие в межклеточной кооперации [31].

Фенотипическое и функциональное разнообразие лейкоцитов

Нейтрофилы. Накопились данные о фенотипическом и функциональном разнообразии лейкоцитов, что отражает их различное участие в патогенезе заболеваний человека [26, 32, 33]. Нейтрофилы, являющиеся основными клетками воспаления и реакций врожденного иммунитета, имеют фенотипически определяемые субпопуляции, связанные с этапами их созревания в костном мозге и персистенцией в периферической крови и внутренних органах, естественным старением, активацией (табл. 5).

Как видно из табл. 5, в норме в периферической крови популяция нейтрофилов достаточно гомогенная, но при патологических состояниях начинают появляться субпопуляции нейтрофилов с отличительными фенотипическими маркерами. Это сопровождается (но не совпадает субпопуляционно) с формированием новых функций нейтрофилов. Хорошо известна антимикробная защитная функция нейтрофилов, связанная с реакциями фагоцитоза и внутриклеточного переваривания микроорганизмов, участием активных форм кислорода (АФК) и азота (NO) [34, 35]. Важную роль в этой защите отводят азурофильным, а также вторичным и третичным гранулам, содержащим около 300 биологически активных веществ. При

патологических процессах нейтрофилы приобретают новые функции — начинают продуцировать цитокины, выполнять иммуномодулирующую функцию, предоставлять антигены Т-лимфоцитам, способствовать образованию антител В-лимфоцитами, усилить воспалительную реакцию (субпопуляция N1-клеток), оказывать цитотоксическое действие. Недавно стало известно, что иммуносупрессорное действие нейтрофилов преимущественно связано с гранулоцитарными миелоидными супрессорными клетками (G-MDSCs), экспрессирующими CD15, CD66b, CD11b, CD33, LOX-1 рецептор и PD-L1, и нейтрофилами низкой плотности (CD15+, CD10+, CD16++, CD66b++, CD11b+) [32]. Разрушение части (20—25%) нейтрофилов вызывает формирование в кровеносных сосудах вокруг очага воспаления внеклеточных нейтрофильных ловушек (ВНЛ), способных задерживать распространение бактерий, некоторых вирусов, фрагментов поврежденных клеток, метастазирующих опухолевых клеток. У онкологических пациентов выделяют субпопуляции опухолеассоциированных нейтрофилов (TANs), которые обнаруживают в периферической крови, селезенке, в перитуморальном окружении и даже в ткани опухоли. Их функционально разделяют на индуцированную интерфероном- β субпопуляцию N1-нейтрофилов (α -ФНО⁺, CCL3/MIP-1 α ⁺, ICAM-1⁺, АФК⁺, аргиназа^{+/-}) с противоопухолевой активностью и индуцированную трансформирующим β -фактором субпопуляцию N2-нейтрофилов (CCL2/MCP-1, CCL4/MIP-1 β , CCL8/MCP-2, CCL12/MCP-5, CCL17/TARC,

Таблица 5

Фенотипическая характеристика полиморфноядерных нейтрофилов человека [32, 36]

Субпопуляции нейтрофилов	Маркеры	Локализация
Незрелые (костный мозг)	CD15+CD66b+CD11b+/-CD16+/-CD62L++CD10-CXCR2++CXCR4+/-	В костном мозге в норме
Незрелые (периферическая кровь)	CD15+CD66b+CD11b+/-CD16+/-CD62L++CD10-	В периферической крови при патологических состояниях
Зрелые	CD15+CD66b+CD11b+CD16++CD62L++CD10+CD177+ CXCR2++ CXCR4+/-	В периферической крови в норме и при патологических состояниях
Зрелые активированные	CD15+CD11b++CD16++CD62L+/-CD11c+CD10+CD66b++CXCR2+/-CXCR4++	В периферической крови при воспалительных процессах
Стареющие нейтрофилы	CD15+CD16++CD62L+/-CD11b++CD10+CXCR2+/-CXCR4++	Обычно в тканях, где подвергаются удалению тканевыми макрофагами путем эффероцитоза
В-хелперные нейтрофилы	CD15+/-CD16+/-CD11b++	В маргинальной зоне селезенки (зоны В-клеток)

Примечание: ++ — высокая (high) степень экспрессии маркера, +/- — низкая (low).

CXCL1/MGSA, CXCL2/MIP-2, CXCL8/ИЛ-8⁺, аргиназа⁺, ИЛ-10⁺, простагландин E2⁺) со стимулирующей опухоль активностью. Поляризация N1 и N2 может наблюдаться и при инфекционном процессе, что приводит к эффективной (N1) или неэффективной (N2) иммунной защите от инфекционных агентов [33]. Также рассматривается участие нейтрофилов (преимущественно N2) в ангиогенезе и репарации тканей по завершению воспалительного процесса путем выделения растворимых факторов (металлопротеазы, фактор роста сосудов (VEGF) и др.) и стимуляции образования M2-макрофагов [37].

Моноциты, макрофаги, дендритные клетки. Моноциты периферической крови и тканевые макрофаги рассматриваются как краеугольные клетки врожденного иммунитета, определяющие также реакции приобретенного иммунитета и восстановления тканей и органов при завершении воспалительного процесса. В то же время основная функция тканевых макрофагов — это удаление из организма отмирающих клеток и продуктов клеточного распада. Естественно отмирающие клетки подвергаются апоптозу, что не вызывает воспалительных реакций организма и образования инфламмосом. Ежедневно отмирает до 500 млрд клеток, преимущественно путем апоптоза. Макрофаги распознают на апоптотических клетках их молекулярные образы, ассоциированные с апоптозом (ACAMPs) [38]. В качестве основной распознаваемой молекулы выступает фосфатидилхолин (ФХ), который перемещается с внутренней на внешнюю сторону клеточной мембраны. С ФХ взаимодействует множество рецепторов макрофагов (BAI 1, TIM 3, TIM 4, стабиллин, $\alpha_v\beta_3$ или лактадгезин, RAGE и другие). При этом сывороточные белки (протеин S, MFG-E8, аннексин 1, тромбоспондин-1, коллектины, маннозосвязывающий лектин (MBL)) выступают в качестве связывающего (усиливающего) звена между апоптотическими клетками и рецепторами макрофагов [38, 39]. Естественный процесс фагоцитоза апоптотических клеток осуществляется с участием нормальных антител (IgM), которые распознают нуклеиновые кислоты, фосфолипиды, углеводы (со сниженным содержанием сиаловой кислоты и наличием терминальной галактозы) на апоптотических клетках, MBL и другие лектины плазмы крови, сорбированные на измененной поверхности апоптотических кле-

ток. Процесс фагоцитоза апоптотических клеток происходит с участием C1q-компонента комплемента и клеточных рецепторов к C1q и Fc μ на макрофагах и нейтрофилах [40]. Другая молекула поверхности клеток, подвергающихся апоптозу, — калретикулин — распознается CD91-рецепторной молекулой макрофагов. Экспрессия на поверхности клеток CD31 и CD47 отменяет фагоцитоз апоптотических клеток макрофагами, а выделение апоптотическими клетками лактоферрина подавляет миграцию нейтрофилов в места появления апоптотических клеток. Одновременно существует множество растворимых факторов сыворотки крови или клеточного происхождения, привлекающих макрофаги и нейтрофилы для распознавания и фагоцитоза апоптотических клеток [39]. Снижение уровня нормальных антител (IgM) и C1q-компонента комплемента в крови пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) приводит к избыточному накоплению апоптотических клеток и аутоантител класса IgG (в том числе антифосфолипидных антител), развитию аутоиммунной патологии [38, 40]. Апоптотические клетки быстро распознаются лейкоцитами или другими рядом расположенными клетками, поэтому в норме практически не выявляются. В случае удлинения времени их фагоцитоза апоптотические клетки переходят в состояние вторичного некроза. В таком случае процесс апоптоза, протекающий без воспаления, конвертируется в воспалительную реакцию лейкоцитов.

Наиболее известна важная роль макрофагов в регуляции воспаления, в том числе хронического, когда они выполняют функцию очищения организма от продуктов клеточного распада и агентов, вызвавших его. Следует напомнить, что сами макрофаги, участвующие в иммунновоспалительной реакции, происходят из клеток крови, где циркулируют как моноциты. При выходе из кровотока они превращаются в макрофаги, которые функционально подразделяют на субпопуляции M1 (провоспалительные) и M2 (резидентные, противовоспалительные) (рис. 3). Моноциты имеют фенотип CD14⁺CD16⁺Cx3CR1⁺+CCR2-CD62L-MHC-II⁺ клеток, в то время как макрофаги M1 ассоциируются с фенотипом CD14⁺⁺CD16-Cx3CR1⁺/-CCR2+CD62L+CD80⁺+CD86⁺⁺MHC-II⁺⁺[42].

Активация макрофагов происходит под действием множества стимулов, включая «чужое»

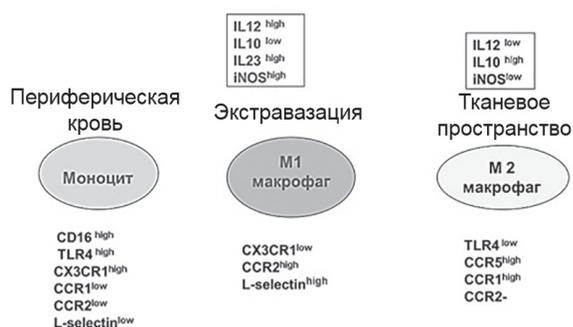


Рис. 3. Происхождение и поляризация макрофагов, участвующих в иммуновоспалительной реакции [41]

(PAMPs) или «измененное/поврежденное свое» (DAMPs), некротические клетки. Важную роль в активации M1-клеток играют цитокины α-ФНО и ИНФ-γ. Некротические клетки являются основным источником DAMPs при прямом физическом или химическом воздействии, взаимодействии с рецептором к α-ФНО (TNFR1), при пироптозе, вызванном микробными агентами (рис. 4) [39]. Распознавание моноцитами/макрофагами продуктов некроза клеток имеет решающее значение в формировании иммуногенной клеточной смерти (ICD), в отличие от толерантной клеточной смерти, связанной с распознаванием макрофагами апоптотических клеток.

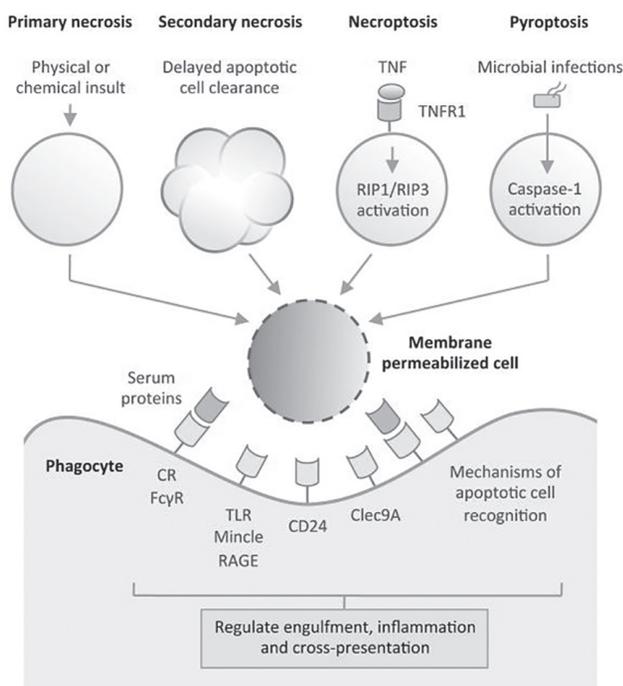


Рис. 4. Индукция и распознавание макрофагами некротических клеток [39]

Типичными активаторами M1-макрофагов являются Th1-зависимые цитокины (γ-интерферон, α-ФНО), бактериальный липополисахарид (ЛПС). Макрофаги, как и нейтрофилы, имеют TLRs и другие типы рецепторов, участвующих в формировании иммуновоспалительной реакции путем формирования субпопуляции M1-макрофагов. Субпопуляция M1-макрофагов характеризуется профилем секретируемых цитокинов (α-ФНО, ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-23), продукцией АФК и NO, бактерицидностью в отношении внутриклеточных патогенов, цитотоксичностью в отношении инфицированных и опухолевых клеток, Ag-представляющей функцией для Т-лимфоцитов, активацией ЕК-клеток и формированием Th1-типа иммунного ответа [42]. Одновременно они имеют рецепторы к цитокинам (γ-интерферону, выделяемому ЕК, ЕКТ и Th1-лимфоцитами). Взаимодействие этих клеток обеспечивает эффективную элиминацию патогенов (микроорганизмов, некротических клеток и их токсических продуктов) (рис. 5).

В норме завершение эффективной иммуновоспалительной реакции приводит к устранению (путем фагоцитоза) патогена. В этом участвуют N2-нейтрофилы, M2-макрофаги, Th2-лимфоциты, антитела и иммунные комплексы. Смена профиля клеток и эффекторных молекул на этом этапе воспаления является обязательной. Она сопровождается снижением цитотоксических и бактерицидных механизмов, доминированием апоптоза над некрозом клеток, значительным увеличением количества противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-13) и иммуносупрессорных цитокинов (ИЛ-10,

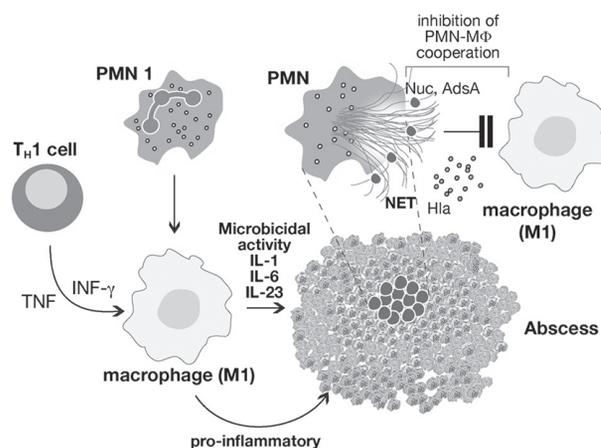


Рис. 5. Взаимодействие N1-нейтрофилов и M1-макрофагов в Th1-зависимом эффективном ответе на инфекцию, вызванную *S. aureus* [33]

ТРФ-β) и Т-регуляторных клеток, продукцией аргиназы, блокирующей выделение АФК и NO. Для M2-макрофагов характерно преобладание окислительного фосфорилирования, а для M1-макрофагов — анаэробного гликолиза. Выделяют несколько подтипов M2-макрофагов (табл. 6). Эти функциональные подтипы различаются по индукторам и спектру выделяемых цитокинов/хемокинов, с которыми связывают различия функции. Нельзя забывать, что множество из M2-субтипов макрофагов происходят не из костного мозга, а являются резидентными в органах и тканях, куда заселились в эмбриональном периоде развития из желточного мешка и эмбриональной печени, выполнявших функции раннего кроветворения [43].

В разрешении острого воспаления, образовании рубцов и фиброза на месте воспаления участвует M2a-субпопуляция макрофагов. Подавлению острого воспаления и связанной с ним продукции цитокинов α-ФНО, ИЛ-1β, ИЛ-6 способствует активность M2c-макрофагов, активно фагоцитирующих апоптотические клетки. Это приводит к локальному выделению ИЛ-10 и ТРФ-β, также оказывающих противовоспалительное и ремоделирующее действие. При этом патоген либо отсутствует, либо инкапсулируется, что требует других типов иммунных реакций. Продукция M2-макрофагами ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-33 повышает их способность вызывать локальный противопаразитарный эффект, а также поддерживать аллергическое воспаление (в легких) [43]. Интересно, что активация M2b-субпопуляции макрофагов под действием иммунных комплексов не только позволяет естественным антителам (IgM) и специфиче-

ским антителам нейтрализовать чужеродные и собственные циркулирующие антигены, но и нейтрализовать действие DAMPs при патологическом состоянии. При этом запускается образование антител В-лимфоцитами. В случае хронизации инфекционного процесса, развития аутоиммунного заболевания, прогрессии опухолевого процесса переключение с M1- на M2-макрофаги все равно происходит в связи с недолговечностью M1-макрофагов, их трансформацией в M2-макрофаги, а также подключением Т-лимфоцитов, определяющих адаптивный Ag-специфический и Ag-неспецифический (Th2-типа) иммунный ответ. Хронизация патологического процесса приводит к формированию макрофагальных миелоидных супрессорных клеток (M-MDSCs) и при опухолевом процессе — опухолеассоциированных макрофагов (TAM) [44]. Эти и другие субпопуляции клеток с иммуносупрессорной активностью, поддерживаемые ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, снижают уровень локального (и системного) воспаления, разрушения нормальной ткани, накопления продуктов распада — некротоксинов. В таком случае баланс различных субпопуляций клеток и цитокинов становится решающим в выборе пути развития (или заживления) патологического процесса. Баланс M1/M2-макрофагов и Th1/Th2-лимфоцитов, субпопуляций других иммунокомпетентных клеток становится патогенетически важным и определяет состояние и прогноз пациентов.

Дендритные клетки (ДК) — это клетки макрофагального происхождения с длинными отростками, играющие важную роль в инициации иммунного ответа ЕК, ЕКТ, Т- и В-лимфоцитов.

Таблица 6

Субпопуляции M2-макрофагов человека [43, с дополнениями]

Фенотип	Индукторы	Отличительные клеточные маркеры	Секретируемые цитокины, хемокины	Функция
M2a	ИЛ-4, ИЛ-13	CD163, MMR/CD206, ИЛ-1Ra, ИЛ-1RII	ИЛ-10, ТРФ-β, CCL17/TARC, CCL18/PARC, CCL22/MDC, CCL24/eotaxin2	Противовоспалительная, ремоделирование ткани
M2b	ИЛ-1β, иммунные комплексы, TLR-лиганды	CD86	α-ФНО, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, CCL1/I-309	Активация Th2-клеток, иммунорегуляция
M2c	ИЛ-10, ТРФ-β, глюкокортикостероиды	CD163, MMR/CD206, TLR-1, TLR-8	ИЛ-10, ТРФ-β	Фагоцитоз апоптотических клеток
M2d	TLR-лиганды, АТФР-лиганды	VEGF	ИЛ-10, ТРФ-β, α-ФНО	Ангиогенез, прогрессия опухоли

Выделяют классические (миелоидные) ДК (CD11c+CD123-CD13+CD33+), выполняющие активирующую функцию, и плазмоцитоидные ДК (CD11c-CD123+CD62L+), оказывающие преимущественно толерогенное влияние на иммунные реакции. К ДК относят клетки Лангерганса и другие клетки-предшественницы ДК и неклассические макрофаги [45]. ДК распространены в организме человека повсеместно, в том числе в периферической крови они составляют от 0,1 до 0,5% мононуклеарных клеток. Классические ДК обладают мощной (в 10—100 раз большей, чем у макрофагов) способностью представлять Аг Т-клеткам, а также в виде иммунных комплексов — В-лимфоцитам. Для этого у них есть целый ряд рецепторов, захватывающих и удерживающих Аг (TLRs, CLRs, MR, DEC-205, FcγR, Fcε, Mac-1, CD14), Аг-упаковывающих (MHC-I, MHC-II, CD1), костимулирующих (CD80, CD86) и адгезивных (CD54/ICAM 1, 3; CD58/LFA-3) молекул [46, 47]. Классические зрелые ДК вызывают мощный Аг-специфический Th1-клеточный иммунный ответ путем выделения цитокинов (ИЛ-12, CCL17/TARC, CCL22/MDC). Плазмоцитоидные (незрелые) ДК имеют низкий уровень экспрессии костимулирующих молекул CD40, CD80, CD86 и продукции ИЛ-12, но более высокую продукцию ИЛ-10, что обеспечивает индукцию Т-регуляторных клеток с иммуносупрессорной активностью. Один из важных моментов жизни активированных ДК — их миграция из тканей в региональные лимфоузлы, где они и осуществляют основные функции. Этот процесс проходит благодаря экспрессии на ДК хемокинового рецептора CCR7 и хемокинов 6Sкine, MIP-3β, выделяемых Т-лимфоцитами парафолликулярных областей лимфоузлов [46]. Роль ДК велика в активации ЕК- и ЕКТ-клеток врожденного иммунитета, а также индукции первичного и вторичного Аг-специфического иммунного ответа, опосредованного Т- или В-лимфоцитами. Обсуждается роль и использование ДК для вакцинации/иммунотерапии онкологических и аутоиммунных заболеваний.

Врожденные лимфоидные клетки. Сравнительно недавно начато изучение врожденных лимфоидных клеток (ВЛК) — innate lymphoid cells (ILCs), ранее идентифицированных фенотипически при использовании маркера CD4⁺CD3⁻α₄β₇⁺лимфотоксин⁺ [48]. ВЛК включают субпопуляции ЕК и ЕК-подобных клеток,

экспрессируют его рецепторы (NKp46), не имеют Аг-специфического Т-клеточного рецептора. Они распространены в теле человека повсеместно, заселяя еще до рождения подслизистые оболочки и лимфоидные органы и ткани. В настоящее время выделяют три основные субпопуляции ILCs в соответствии с различной функцией и транскрипционной регуляцией (табл. 7). ВЛК1 связаны с Th1-типом иммунного ответа и вместе с ЕК-клетками и ИНФ-γ направлены преимущественно против вирусной инфекции и опухолевого процесса [49]. Субпопуляции ВЛК2 и ВЛК3 участвуют в заселении лимфоидных образований в ЖКТ, жировой ткани, лимфоузлах (в межфолликулярном пространстве). Основное их назначение рассматривают как поддержание гомеостаза слизистых оболочек в ответ на стрессовые воздействия путем выделения цитокинов и осуществления цитотоксических функций. ВЛК2 активно работают с Th2 CD4⁺ клетками, вовлечены в реализацию аллергических и иммунных реакций против гельминтов, поддерживают жизнедеятельность В1-лимфоцитов и продукцию ими нормальных IgM и IgA. ВЛК3 рассматривают как клетки антибактериальной и противогрибковой защиты, работающие совместно с Th17- и Th22-лимфоцитами, участвующие на эмбриональной стадии в формировании вторичных лимфоидных органов (лимфатические узлы, селезенка). Важное и основное место расположения ВЛК — слизистые оболочки организма человека, где они обеспечивают Аг-неспецифический иммунный контроль за нормальной и патологической микрофлорой (вирусов, бактерий, грибов, гельминтов). Кроме того, ВЛК участвуют в Т- и Аг-независимой продукции IgA на слизистых оболочках. Известно их участие в защите от нейротрофической инфекции. В то же время ВЛК (ВЛК3) продуцируют ИЛ-22 для ограничения локальной иммунновоспалительной реакции, оказывающей повреждающее действие на ткани. ВЛК3 выделяют гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), стимулирующий образование макрофагами ЖКТ ретиноевой кислоты, ИЛ-2 и ИЛ-10, вызывающих локальное образование Т-регуляторных клеток, поддерживающих толерогенное состояние в ЖКТ в ответ на микрофлору и ее продукты [48]. При инфекционном процессе ВЛК2 и ВЛК3 обеспечивают Аг-презентацию Т-лимфоцитам, используя MHC-II — зависимый путь,

ЕКТ-клеткам — семейство CD1-молекул. По-средством рецептора NKp46 клетки ВЛК1 и ВЛК3 активируются пропердином (фактором Р-комплемента) при альтернативном пути активации комплемента. Участие ВЛК в патологических процессах уже доказано (см. табл. 7) и продолжает изучаться в контексте с совместным участием с Ag-специфическими Т- и В-лимфоцитами.

Наряду с ВЛК, местный иммунитет обеспечивается и поликлональными Т-лимфоцитами, специфичными к антигенам нормальной и патологической микрофлоры (например, *Staphylococcus epidermidis*), постоянно находящимися в коже или слизистых оболочках, имеющими маркеры тканевой резидентности CD103 и CD69, не циркулирующими в периферической крови и представленными как эффекторами (CD3+CD4+), так и супрессорными (CD3+CD8+) Т-клетками памяти. Функционально они относятся соответственно к типам клеток Th1, Th17 и Tc1, Tc17, не вызывающих при балансовых соотношениях воспаления и вовлеченных в восстановление (регенерацию) тканей, в том числе подвергшихся повреждению [50].

ЕК-клетки относятся к ВЛК, отличительной чертой которых является наличие способности не только секретировать цитокины и хемокины, но также оказывать цитотоксическое действие в отношении измененных «своих» клеток. При их дефиците у пациентов наблюдаются частые вирусные инфекции и повышается частота онкологических заболеваний.

Выделяют две основные субпопуляции ЕК-клеток. CD3-CD16-CD56++CD62L+ ЕК-клетки находятся преимущественно в периферической крови и при активации секретируют цитокины и хемокины (ИНФ- γ , α -ФНО, ГМ-КСФ, ИЛ-10, ГМ-КСФ, ИЛ-10, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES) и CD3-CD16+CD56+/- (CD57++) ЕК-клетки, обнаруживаемые во вторичных лимфоидных органах и других органах и тканях, где они выполняют преимущественно цитотоксическую функцию в отношении клеток-мишеней без предварительного распознавания [51]. В некоторых органах (печень, матка) тканевые ЕК-клетки составляют до 50% всех лимфоцитов, при патологии их количество увеличивается в очагах поражения/воспаления. В периферической крови ЕК-клетки составляют 10—15% мононуклеарных (лимфоидных) клеток. ЕК-клетки распознают клетки-мишени с помощью семейства иммуноглобулиноподобных (KIR) и рецепторов CD94 (KLRD1)-NKG2+рецепторов. Функционально различают ингибиторные рецепторы, распознающие собственные молекулы системы МНС класса I (например, KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3, специфичные к молекулам HLA-C, и NKG2A, специфичный к HLA-E) и активирующие рецепторы, распознающие патогенассоциированные молекулы или измененные молекулы системы МНС класса I [52]. После распознавания активирующими рецепторами и при отсутствии сигнала от ингибирующих рецепторов ЕК-клетки убивают контактно путем

Таблица 7

Основные субпопуляции врожденных ВЛК [48, 49]

Признак	ВЛК1	ВЛК2	ВЛК3
Локализация	Печень, ЖКТ, легкие	Кожа, периферическая кровь, легкие, небные миндалины	ЖКТ, легкие, селезенка, периферическая кровь
Имунофенотип	ЕК-клетки и не-ЕК-клетки: CD90+CD127+ ROR γ t-GATA3+/- Eomes- NKp46+	CD90+CD127+ROR γ t-GATA3++	CD90+CD127+GATA3+/- NKp46+CCR6+
Транскрипционный фактор как маркер	T bet+	GATA3++	ROR γ t+
Активирующие цитокины	ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18, ИЛ-21	ИЛ-25, ТСП*, ИЛ-33	ИЛ-1, ИЛ-23
Секретируемые цитокины	α -ФНО, ИНФ- γ	ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-4, ИЛ-9	ИЛ-17, ИЛ-22
Основные индукторы	Внутриклеточные патогены	Гельминты, простейшие	Внеклеточные микроорганизмы
Ассоциированная патология	Язвенный колит, болезнь Крона, ревматоидный артрит	Бронхиальная астма, atopический дерматит	Рассеянный склероз, язвенный колит

*ТСП — тимический стромальный лимфопоэтин.

выделения гранзимов и перфоринов, вызывая некроз распознаваемых клеток-мишеней, либо мембранно-связанным α -ФНО или индуцированным активацией Fas-лигандом, которые приводят к апоптозу клеток-мишеней. Также ЕК-клетки с помощью CD16 (Fc γ RIIIA) могут распознавать покрытые антителами (IgG) клетки-мишени и убивать их путем антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) наряду с другими миелоидными клетками (нейтрофилами, макрофагами). Несмотря на активное участие ЕК-клеток в иммунологическом контроле за патогенифицированными (в первую очередь вирусами) клетками, наибольший интерес представляет их участие в противоопухолевой защите, особенно их антиметастатическое действие в периферической крови, и использование для иммунотерапии онкологических заболеваний.

Естественные киллерные Т-клетки.

ЖКТ и печень являются органами человека, наиболее подверженными воздействию нормальной и патологической микрофлоры, метаболитов, получаемых в результате ферментативной обработки продуктов питания, токсинов. Поэтому с ними ассоциированы, кроме ВЛК, нетрадиционные Т-лимфоциты, характеризующиеся наличием Ag-специфического Т-клеточного рецептора (ТКР). Нетрадиционные Т-лимфоциты включают ЕКТ-клетки, $\gamma\delta$ -Т-клетки (с ТКР 1-го типа), ассоциированные со слизистой оболочкой инвариантные (MAIT) Т-клетки, МНС класса IB — ограниченные CD8⁺ Т-клетки [53]. ЕКТ-клетки являются Т-лимфоцитами, имеющими ТКР и распознающими экзогенные и эндогенные липидные Ag с помощью МНС-I-подобной молекулы CD1d. Выделяют две субпопуляции ЕКТ-клеток. Это инвариантные ЕКТ-клетки (iЕКТ), имеющие инвариантную реаранжировку ТКР α -цепи (V α 14-J α 18 у человека) и ЕКТ-клетки типа II, составляющие до 30% Т-клеток печени, и до 0,5% — в периферической крови и лимфоузлов [54]. В тканях и органах человека часто встречаются ЕКТ-клетки типа II, которые, в отличие от iЕКТ, не отвечают на гликофинголипид α -галактозилцерамид (aGalCer) микробного происхождения, но отвечают на CD1d молекулы, нагруженные липидными антигенами типа сульфатидов или лизофосфатидилхолина (ЛФХ) поврежденных

клеток и тканей. iЕКТ в ответ на сульфатиды или ЛФХ активируют плазмацитоидные ДК (пДК), которые оказывают иммуносупрессорное действие на презентацию антигенов традиционными ДК в печени.

При своей активации ЕКТ-клетки в ЖКТ и печени быстро выделяют цитокины и хемокины, включая ИНФ- γ , α -ФНО, ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22 и др. Это может вызвать воспалительный процесс в печени и жировой ткани, провоцируя ожирение, а также формирование Т-клеточного (Th17) иммунного ответа. Являясь врожденными лимфоидными клетками, ЕКТ-клетки способны быстро отвечать на цитокины (ИЛ-12, ИЛ-18) даже при отсутствии распознавания CD1d, нагруженного липидным Ag [53]. Выполняя гомеостатическую роль, ЕКТ-клетки в ЖКТ поддерживают баланс с нормальной микрофлорой, регулирующей метаболизм холина и жирового перерождения печени. Липидные Ag мембран опухолевых клеток также являются объектом распознавания ЕКТ-клеток, что объясняет их участие в противоопухолевой защите [55].

Заключение

Врожденный иммунитет выполняет функцию распознавания «своего» и «чужого/измененного своего». Этим обеспечивается поддержание иммунологического гомеостаза. Используемые механизмы не всегда являются специализированными для иммунной системы. При отсутствии объектов иммунного контроля (инфекционные агенты, инфицированные и опухолетрансформированные клетки) клетки и молекулы врожденного иммунитета участвуют в обеспечении тканевого гомеостаза, утилизируя отмирающие клетки (апоптотические, некротические) и продукты тканевого распада («стареющие» молекулы, измененные белки и продукты их обмена). Лейкоциты располагаются преимущественно в тканях, а их пул в периферической крови является резервным для быстрого реагирования на повреждение. Цитокины, хемокины и гормоны активно регулируют их активность, повышая ее в 100—1000 раз, что обеспечивает формирование очагов воспаления/повреждения, где создаются новые труднопереносимые условия для вызвавшего его патогена. За счет формирующегося разнообразия субпопуляций лейкоцитов обеспечивается иммунная реакция, адекватная патогену, а также происходит последующее

заживление или локализация патологического процесса. В любом случае лейкоциты сохраняют функцию утилизации отмирающих клеток и их метаболитов для нормализации тканевого гомеостаза даже в месте поражения.

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.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Janeway C. A. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. 6th ed. 2005.
2. Вельтищев Ю. Е. Особенности клинической лабораторной диагностики в детском возрасте. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1998; 4: 25—32 [Veltischev Yu. E. Features of clinical laboratory diagnostics in childhood. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1998; 4: 25—32. (in Russian)]
3. Щубелко Р. В., Зуйкова И. Н., Шульженко А. Е. Мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей. *Иммунология*. 2018; 39(1): 81—8. [Shchubelko R. V., Zuikova I. N., Shulzhenko A. E. Mucosal immunity of the upper respiratory tract. *Immunologiya*. 2018; 39(1): 81—8. (in Russian)]
4. Freitas A. A., Rocha B. Population biology of lymphocytes: the flight for survival. *Ann. Rev. Immunol.* 2000; 18: 83—111.
5. Matzinger P. Tolerance, danger and the extended family. *Ann. Rev. Immunol.* 1994; 12: 991—1045.
6. White J., Herman A., Pullen A. M. et al. The β -specific superantigen staphylococcal enterotoxin B: stimulation of mature T-cells and clonal deletion in neonatal mice. *Cell*. 1989; 56: 27—35.
7. Потапнев М. П. Молекулярные аспекты распознавания в иммунном и воспалительном ответе. *Здравоохранение*. 2014; 5: 18—27. [Potapnev M. P. Molecular aspects of recognition in immune and inflammatory responses. *Zdravookhranenie*. 2014; 5: 18—27. (in Russian)]
8. Medzhitov R., Janeway C. A. Innate immunity: the virtues of nonclonal system of recognition. *Cell*. 1998; 91: 295—98.
9. Ugolini M., Sander L. E. Dead or alive: how the immune system detects microbial viability. *Cur. Opin. Immunol.* 2019; 56: 60—6.
10. Land W. G. Prologue: about DAMPs, PAMPs and MAMPs. In: *Damage-associated molecular pattern in human diseases*. Ed. W.G. Land. Springer. 2018: 191—217.
11. Land W. G. Allograft injury mediated by reactive oxygen species: from conserved proteins of drosophila to acute and chronic rejection of human transplants. Part III: Interaction of (oxidative) stress-induced heat shock proteins with toll-like receptor-bearing cells. *Transplant. Rev.* 2003; 17: 67—86.
12. Huang C., Niethammer P. Tissue damage signaling is a prerequisite for protective neutrophil recruitment to microbial infection in zebrafish. *Immunity*. 2018; 48: 1006—13.
13. Потапнев М. П. Иммунные механизмы стерильного воспаления. *Иммунология* 2015; 36(5): 312—8. [Potapnev M. P. Immune mechanisms of sterile inflammation. *Immunologiya*. 2015; 36(5): 312—8. (in Russian)]
14. Land W. G. The role of damage-associated molecular patterns in human disease. Part I. Promoting inflammation and immunity. *Sultan Quaboos Univer. Med. J.* 2015; 15(1): e9—e21.
15. Hooper L. V., Littman D. R., Macpherson A. J. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012; 336: 1268—73.
16. Cheng H.-Y., Ning M.-X., Chen D.-K., Ma W.-T. Interactions between the gut microbiota and the host innate immune response against pathogens. *Front. Immunol.* 2019; 10: art. 607.
17. Constantinides M. G., Link V. M., Tamoutounour S., Wong A. C. et al. MAIT cells are imprinted by the microbiota in early life and promote tissue repair. *Science*. 2019; 445(6464): eaax6624.
18. Castillo D. J., Rifkin R. F., Cowan D. A., Potgieter M. The healthy human blood microbiome: fact or fiction? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019. 9: art. 148.
19. Paise S., Valle C., Servant F. et al. Comprehensive description of blood microbiome from healthy donors assessed by 16S targeted metagenomic sequencing. *Transfusion*. 2016; 56: 1138—47.
20. Collado M. C., Rautava S., Aakko J. et al. Human gut colonization may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci. Rep.* 2016; 6: art 23129.
21. Cherkasova E., Weisman Q., Chids R. W. Endogenous retroviruses as targets for antitumor immunity in renal cell cancer and others tumors. *Front. Oncol.* 2013; 3: art. 243.
22. Mudhopadhya I., Segal J. P., Carding S. R. et al. The gut virome: the 'missing link' between gut bacteria and host immunity? *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2019; 12: 1—17.
23. Angata T. Possible influences of endogenous and exogenous ligands on the evolution of human Siglecs. *Front. Immunol.* 2018; 9: art. 2885.
24. Panda S., Ding J. L. Natural antibodies bridge innate and adaptive immunity. *J. Immunol.* 2015; 194(1): 13—20.
25. Song Y., Shou L. M., Bei Y., Chen M.-T. Mini-review: the non-immune functions of Toll-like receptors. *Crit. Rev. Eukaryotic Gene Expression*. 2019; 29(1): 37—45.
26. Киселева Е. П. Новые представления о противомикробном иммунитете. *Инфекция и иммунитет*. 2011; 1(1): 9—14. [Kiseleva E. P. New aspects of anti-infection immunity. *Infektsiya i immunitet*. 2011; 1(1): 9—14. (in Russian)]
27. Chen G. Y., Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10(12): 826—37.
28. Chen Q., Sun L., Chen Z. J. Regulation and function of the cGAS-STING pathway of cytosolic DNA sensing. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 17(10): 1142—9.
29. Dolasia K., Bisht M. K., Pradhan G. et al. TLRs/NLRs: Shaping the landscape of host immunity. *Intern. Rev. Immunol.* 2017; 37(1): 3—19.
30. Ozaki E., Campbell M., Doyle S.L. Targeting the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases: current perspective. *J. Inflamm. Res.* 2015; 8: 15—27.
31. Curtsinger J. M., Schmidt C. S., Mindino A. et al. Inflammatory cytokines provide third signals for activation of naive CD4+ and CD8+ T cells. *J. Immunol.* 1999; 162: 3256—62.

32. Scapini P., Marini O., Tecchio C., Cassatella M. A. Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions. *Immunol. Rev.* 2016; 273: 48–60.
33. Pozzi C., Lofano G., Mancini F. et al. Phagocyte subsets and lymphocyte clonal deletion behind ineffective immune response to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol. Rev.* 2015; 39: 750–63.
34. Печковский Д. В., Потапнев М. П. Механизмы фагоцитоза и бактерицидности нейтрофилов человека. *Здравоохранение Беларуси.* 1994; 6: 39–44. [Pechkovskiy D. V., Potapnev M. P. Mechanisms of phagocytosis and bactericidal activity of human neutrophils. *Zdravookhranenie Belarusi.* 1994; 6: 39–44. (in Russian)]
35. Андрюков Б. Г., Сомова Л. М., Дробот Е. И., Матосова Е. В. Антимикробная стратегия нейтрофилов при инфекционной патологии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016; 61(12): 825–33. [Andryukov B. G., Somova L. M., Drobot E. I., Matosova E. V. The antimicrobial strategies of neutrophils under infectious pathology. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2016; 61(12): 825–33. (in Russian)]
36. Потапнев М. П., Гущина Л. М., Мороз Л. А. Фенотипическая и функциональная гетерогенность субпопуляций нейтрофилов в норме и при патологии. *Иммунология.* 2019; 40(5): 84–96. [Potapnev M. P., Hushchyna L. M., Moroz L. A. Human neutrophils subpopulations and functions heterogeneity in norm and pathology. *Immunologiya.* 2019; 40(5): 84–96. (in Russian)]
37. Masucci M. T., Minopoli M., Carriero M. V. Tumor associated neutrophils. Their role in tumorigenesis, metastasis, prognosis and therapy. *Front. Oncol.* 2019; 9: art. 1146.
38. Majai G., Petrovski G., Fesus L. Inflammation and apopto-phagocytic system. *Immunol. Lett.* 2006; 104: 94–101.
39. Poon I. K. H., Lucas C. D., Rossi A. G., Ravichandran K. S. Apoptotic cell clearance: basic biology and therapeutic potential. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14(3): 166–80.
40. Panda S., Ding J. L. Natural antibodies bridge innate and adaptive immunity. *J. Immunol.* 2015; 194: 13–20.
41. Murray P. J., Allen J. E. A., Biswas S. K. et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity.* 2014; 41(1): 14–20.
42. Zhang X., Mosser D. M. Macrophage activation by endogenous danger signals. *J. Pathol.* 2008; 24: 161–78.
43. Moghaddam A. S., Mohammadian S., Vazini H. et al. Macrophage plasticity, polarization and function in health and disease. *J. Cell. Physiol.* 2018; 233(9): 6425–40.
44. Ponomarev A. V., Shubina I. Zh. Insight into mechanisms of tumor and immune system interaction: association with wound healing. *Front. Oncol.* 2019; 9: art. 1115.
45. Tucci M., Passarelli A., Mannavola F. et al. Immune system evasion as hallmark of melanoma progression: the role of dendritic cells. *Front. Oncol.* 2019; 9: art. 1148.
46. Stockwin L. H., McGonagle D., Martin I. G., Blair G. E. Dendritic cells: immunological sentinels with a central role in health and disease. *Immunol. Cell Biol.* 2000; 78: 91–102.
47. Пащенко М. В., Пинегин Б. В. Основные свойства дендритных клеток. *Иммунология.* 2001; 4: 7–16. [Pashchenkov M. V., Pinegin B. V. The main features of dendritic cells. *Immunologiya.* 2019; 4: 7–16. (in Russian)]
48. Sonenberg G. F., Hepworth M. R. Functional interactions between innate lymphoid cells and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2019; 19: 599–613.
49. Stehle C., Hernandez D. C., Romagnani C. Innate lymphoid cells in lung infection and immunity. *Immunol. Rev.* 2018; 286:102–19.
50. Harrison O. J., Linehan J. L., Shih H.-Y. et al. Commensal-specific T cell plasticity promotes rapid tissue adaptation to injury. *Science.* 2019; 363(6422): eaat6280.
51. Michel T., Poli A., Cuapio A. et al. Human CD56bright NK cells: an update. *J. Immunol.* 2016; 196: 2923–31.
52. Morvan M. G., Lanier L. L. NK cell and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nat. Rev. Cancer.* 2016; 16: 7–19.
53. Marrero I., Maricic I., Feldstein A. E. et al. Complex network of NKT cell subsets controls immune homeostasis in liver and gut. *Front. Immunol.* 2018; 9: art. 2082.
54. Bendelac A., Savage P. B., Teyton L. The biology of NKT cells. *Ann. Rev. Immunol.* 2007; 25: 297–336.
55. Brutkiewicz R. R., Yunes-Medina L., Liu J. Immune evasion of the CD1d/NKT cell axis. *Curr. Opin. Immunol.* 2018; 52: 87–92.

Поступила 14.01.2020.

Принята к печати 28.02.2020.



²Е. Г. ЖУК, ¹С. А. КРАСНЫЙ, ¹И. А. КОСЕНКО

ОЦЕНКА МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

¹РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь,

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Для определения критериев метастатического поражения лимфатических узлов (ЛУ) малого таза проведен анализ данных 143 пациенток с гистологически подтвержденным раком шейки матки (РШМ). Данные магнитно-резонансного исследования у 31 прооперированной пациентки сопоставляли с результатами морфологического исследования резецированных препаратов, у 112 пациенток — с наличием увеличенных тазовых и забрюшинных ЛУ, размер которых по короткой оси был равен 1 см или более, пролеченных консервативно, с данными комплексного обследования. Критерии размера ЛУ по короткой оси, равного 0,8 см или более, и индекса конфигурации (соотношение размера по длинной и короткой оси ЛУ) менее 1,47 оказались значимыми. Увеличение стадии РШМ сопровождалось увеличением линейного размера по короткой оси и уменьшением значения индекса конфигурации у ЛУ, пораженных метастазами. Дополнительное использование МРТ-критерия, отсутствие гипоинтенсивного сигнала от жировых ворот ЛУ, повысило точность диагностики до 92% (95% ДИ (80,9—97,4)).

Ключевые слова: рак шейки матки, лимфатические узлы, магнитно-резонансная томография.

To define criteria for metastatic involvement of small pelvis lymph nodes, data of 143 patients with histologically verified diagnosis of uterine cervix cancer (UCC) were analyzed. The MRI imaging findings in 31 surgical patients were compared with the resected specimens morphological analyses findings and in 112 patients having enlarged pelvic and retroperitoneal lymph nodes their size along the short axis being 1 cm or more received conservative treatment and with the comprehensive examinations data. The lymph node size criteria appeared to be significant for the lymph node linear size along the short axis being >0.8 cm and the configuration index (then ratio between the lymph node long and short axis) being less 1.47. The UCC stage prolongation was accompanied by an increased linear size along the short axis and a reduced configuration index values when lymph nodes were involved in the metastatic disease. The additional MRI criterion use — absence of hypointense signal from the lymph node fatty hilum made possible improving the diagnosis accuracy up to 92% [CI 80.9—97.4].

Key words: uterine cervix cancer, lymph nodes, magnetic resonance imaging.

HEALTHCARE. 2020; 4: 53—61.

MAGNET RESONANCE BASED ASSESSMENT OF LYMPH NODES METASTATIC CHANGES IN CASE OF CERVICAL CANCER

E. G. Zhuk, S. A. Krasny, I. A. Kosenko

Рак шейки матки (РШМ) входит в число часто встречающихся опухолей, занимает 7-е ранговое место и составляет 4,6% в структуре заболеваемости женского населения Республики Беларусь злокачественными образованиями в 2017 г. [7]. В последние годы отмечена тенденция к росту числа заболевших среди молодых женщин в возрасте 15—24 лет в 4 раза, в возрасте 25—34 лет — в 2,5 раза [3]. За период с 2008 по 2017 г. суммарный прирост всех зарегистрированных случаев РШМ в республике составил 48% [7]. Несмотря на возможности визуальной диагностики, около 40% РШМ диагностируются на поздних этапах развития заболевания [4]. Важнейшим прогностическим фактором при РШМ является состояние тазовых

и забрюшинных лимфатических узлов (ЛУ). Риск развития метастазов в регионарных ЛУ при РШМ прямо пропорционален степени местной распространенности опухолевого процесса. Так, при РШМ в случае инвазии опухоли в пределах 0—3 мм (стадия T1a1 по системе TNM) частота метастатического поражения ЛУ составляет 0,3—4,7%, при размерах первичного очага в пределах T1b1 этот показатель увеличивается до 10—20%, при инвазии параметрия (T2b) — до 30%, а при распространении процесса на мочевого пузырь или прямую кишку (T4) — до 55—68% [14].

Оценку состояния ЛУ проводят с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ), основываясь, как

правило, на одном и том же параметре — увеличение ЛУ более 1 см по короткой оси. Чувствительность МРТ и КТ при выявлении увеличенных ЛУ демонстрирует сопоставимые результаты [8]. Однако данный критерий (размер) обуславливает высокий процент диагностических ошибок, так как, с одной стороны, метастатически пораженные ЛУ размером менее 1,0 см остаются не выявленными, а с другой, реактивные гиперплазированные ЛУ размерами более 1,0 см часто расцениваются как метастатические [2]. По данным зарубежных авторов, критерий размера ЛУ по короткой оси более 1,0 см показывает чувствительность не более 50% [11]. В то же время признаками высокой вероятности метастатического поражения ЛУ считают увеличение размера от 0,5 до 1,0 см по короткой оси [1, 13].

При оценке состояния выявленных забрюшинных и внутритазовых ЛУ ряд авторов пытались определить и другие критерии, такие как соотношение размеров ЛУ по длинной и короткой оси, а также изменение их формы [6, 9, 10, 12]. Для метастатически пораженных ЛУ, как правило, характерна округлая или неправильная форма. В норме ЛУ выстланы ретикулоэндотелиальными клетками, при поражении которых метастазами происходит замещение их метастатическими клетками, что приводит к нарушению нормальной анатомии узлов. Высокая тканевая контрастность метода МРТ позволяет визуализировать изменения зональности ЛУ [5].

Учитывая отсутствие четких объективизированных данных о размерах ЛУ, пораженных метастазами, а также критериев оценки нарушения зональности, вопрос о роли и возможностях МРТ в выявлении и оценке лимфогенного метастазирования у пациенток с РШМ требует дальнейшего изучения.

Цель исследования — разработать объективные критерии метастатического поражения ЛУ при РШМ путем анализа их линейного размера по короткой оси, соотношения размера по длинной и короткой оси ЛУ (индекс конфигурации), а также нарушения зональности ЛУ по результатам МРТ-исследования и определить их диагностическую эффективность.

Материал и методы

В проспективное исследование включены данные 143 пациенток с гистологически под-

твержденным диагнозом РШМ, которым для определения распространенности опухолевого процесса была выполнена МРТ. Все женщины разделены на 2 группы: в 1-ю (n=31) вошли пациентки, которым выполнено радикальное хирургическое лечение со стандартной лимфодиссекцией, во 2-ю (n=112) — пациентки, подвергнувшиеся консервативному лечению с наличием увеличенных тазовых и забрюшинных ЛУ, поперечный размер которых был равен 1 см или более. Общая характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Исследование выполняли на магнитно-резонансных томографах Magnetom Avanto (Siemens) и Optima 450 W (General Electric) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Применяли следующие импульсные последовательности: T2-взвешенные изображения (ВИ) в аксиальной, сагитальной, коронарной плоскостях сканирования; T1-ВИ в аксиальной плоскости сканирования; T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани (fat suppression) в аксиальной плоскости сканирования; диффузионно-взвешенную МРТ выполняли при факторе диффузии $b = 0$, $b = 1000$ мм²/с с последующим построением карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД, 10⁻³ мм²/с). Для визуализации забрюшинных ЛУ дополнительно использовали две последовательности в коронарной плоскости сканирования: T2-ВИ и T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани.

Данные МРТ по определению метастатического поражения ЛУ сопоставляли с результатами морфологического исследования резецированных препаратов у пациенток 1-й и 2-й групп с результатами комплексного обследования и результатами динамического наблюдения (медиана наблюдения составила 4 года 3 мес).

Для оценки эффективности диагностических тестов проводили анализ операционной характеристической кривой (ROC — Receiver Operating Characteristic curve), основанный на сравнении операционных характеристик тестов чувствительности и специфичности при различных пороговых значениях.

Диагностические возможности МРТ оценивали по диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), позитивному предсказательному значению (ППЗ) и негативному предсказательному значению (НПЗ) метода. Доверительный интервал представлен

Таблица 1

Характеристика пациенток с РШМ

Показатель	Количество пациенток
1-я группа	
Возраст, лет	42 [27—75]
Гистологическая структура опухоли:	
плоскоклеточный рак	23 (75%)
аденокарцинома	6 (19%)
светлоклеточный рак	1 (3%)
другие эпителиальные новообразования шейки матки (железистоплоскоклеточная карцинома)	1 (3%)
Распространение опухоли:	
T1aN0M0	1 (3,2%)
T1bN0M0	12 (39%)
T1bN1M0	3 (10%)
T1bN1M1	2 (6%)
T2aN0M0	1 (3,2%)
T2aN1M0	3 (10%)
T2bN0M0	4 (13%)
T2bN1M0	1 (3,2%)
T3bN0M0	1 (3,2%)
T3bN1M0	2 (6%)
T3bN1M1	1 (3,2%)
2-я группа	
Возраст, лет	48 [27—82]
Гистологическая структура опухоли:	
плоскоклеточный рак	102 (91,1%)
аденокарцинома	9 (8%)
светлоклеточный рак	1 (0,9%)
Распространение опухоли:	
T1bN1M0	1 (0,9%)
T2aN0M0	1 (0,9%)
T2bN1M0	19 (1%)
T2bN1M1	8 (7,1%)
T3aN1M1	1 (0,9%)
T3bN0M0	2 (1,78%)
T3bN1M0	48 (42,8%)
T3bN1M1	29 (25,9%)
T4N1M0	2 (1,78%)
T4N1M1	1 (0,9%)

с надежностью 95%. Анализ результатов исследования выполнен с использованием программного пакета SPSS 19.0.

Результаты и обсуждение

МРТ-оценку состояния регионарных ЛУ проводили на основании следующих показателей: наличие или отсутствие регионарных и забрюшинных ЛУ (на уровне сканирования), их количество, группировка, соответствующая стороне поражения, размеры, конфигурация (соотношение размера ЛУ по длинной и короткой оси), наличие или отсутствие сигнала от жировой ткани ворот ЛУ.

Количество визуализированных при МРТ-исследовании тазовых и забрюшинных ЛУ при РШМ у пациенток 1-й группы составило 60. В 12 (20%) наблюдениях выявлено по одному

измененному ЛУ, у остальных пациенток визуализировали множество измененных ЛУ. Размеры узлов (по короткой оси) до 5 мм отмечены в 4 (6,7%) из 60 случаев, от 5 до 8 мм — в 33 (55%), от 8 до 10 мм — в 14 (23,3%), от 10 мм до 15 мм — в 4 (6,7%), 15 мм и более — в 5 (8,3%) случаях. Единичные тазовые ЛУ размером менее 10 мм были обнаружены у 10 (62,5%) пациенток из 16, более 10 мм — у 6 (37,5%), множественные различного диаметра — у 15 (48,4%) из 31.

В табл. 2 представлены результаты сопоставления размеров ЛУ (по данным МРТ-изображений) с морфологическим заключением о наличии их метастатического поражения.

Из табл. 2 следует, что при обнаруженных на МРТ-исследовании ЛУ размером до 5 мм морфологически метастазы не были выявлены.

Таблица 2

Частота встречаемости метастазов в ЛУ в зависимости от их размеров у пациенток 1-й группы

Показатель	Наличие метастазов (N1)		Отсутствие метастазов (N0)	
	п/число узлов	%	п/число узлов	%
Размер лимфатических узлов, мм:				
до 5	0/4	0	4/4	100
от 5 до 8	9/33	27	24/33	73
от 8 до 10	7/14	50	7/14	50
от 10 до 15	4/4	100	0/4	0
более 15	5/5	100	0/5	0

В случае увеличения размеров ЛУ от 5 до 8 мм метастазы диагностированы в 9 (27%) из 33 наблюдений, от 8 мм до 10 мм — в 7 (50%) из 14, от 10 мм до 15 мм — в 4 (100%) из 4, 15 мм и более — в 5 (100%) из 5.

Для оценки эффективности данного диагностического критерия проведен ROC-анализ пороговых значений размера ЛУ по короткой оси (рис. 1). Характеристика диагностического теста определяется в зависимости от площади под ROC-кривой — параметр AUC (Area Under Curve). Значение полученного параметра составило 0,842 ($p < 0,001$), что позволяет оценить критерий размера ЛУ, основанный на его измерении по короткой оси, как значимый. Наилучшая распознавательная способность теста наблюдается в точке, наиболее удаленной от диагонали. В проведенном исследовании ей соответствует значение $\geq 0,8$ см, в связи с чем размер узла по короткой оси рассматривается как критерий вероятности метастатического поражения.

Чувствительность и специфичность при данном пороговом уровне ($\geq 0,8$ см) составили 68,0% (95% ДИ (48,3—82,9)) и 80,0% (95% ДИ (63,8—90,3)) соответственно, ППЗ — 71%, НПЗ — 78%, точность — 75% (95% ДИ (62,7—84,3)).

Для оценки конфигурации ЛУ определяли соотношение его размера по длинной оси к размеру по короткой оси и индекс конфигурации (ИК). Размер по короткой оси измеряли перпендикулярно размеру по длинной оси (рис. 2).

При сравнении конфигурации узлов с данными морфологических заключений выявлены закономерности, отраженные в табл. 3.

Для оценки эффективности данного диагностического критерия проведен ROC-анализ, основанный на сравнении таких характеристик, как чувствительность и специфичность при различных пороговых значениях ИК (рис. 3).

Площадь под кривой составила 0,846, что позволяет оценить ИК как значимый. Точке, наиболее удаленной от диагонали, соответствует значение ИК менее 1,47, в связи с чем данное соотношение можно рассматривать как вероятность метастатического поражения.

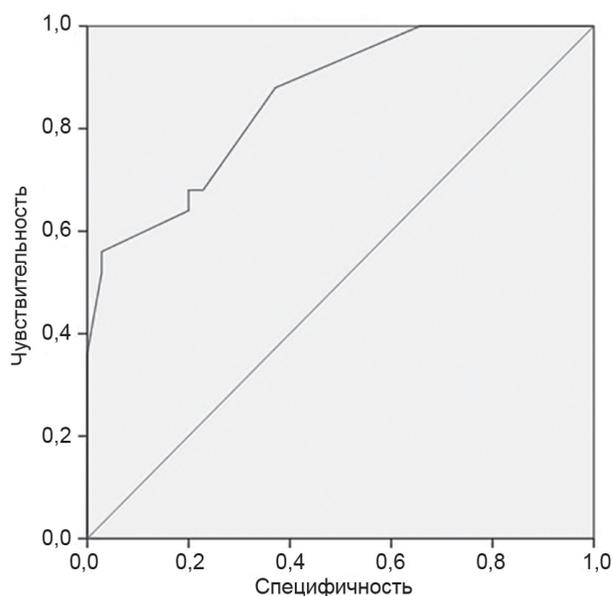


Рис. 1. ROC-кривая диагностического теста соотношения размера ЛУ по короткой оси как критерия метастатического поражения у пациенток с РШМ

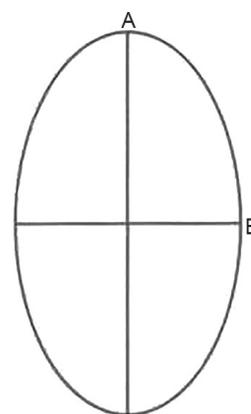


Рис. 2. Схема измерения увеличенного ЛУ: А — размер по длинной оси; Б — по короткой оси

Таблица 3

Частота встречаемости метастазов в ЛУ в зависимости от ИК у пациенток 1-й группы

ИК ЛУ	Наличие метастазов (pN1)		Отсутствие метастазов (pN0)	
	п/число узлов	%	п/число узлов	%
1—1,1	10/11	90,9	1/11	9,1
1,2—1,3	6/10	60,0	4/10	40,0
1,4—1,5	5/10	50,0	5/10	50,0
1,6—1,9	3/13	23,1	10/13	76,9
2 и более	1/16	6,25	15/16	93,75

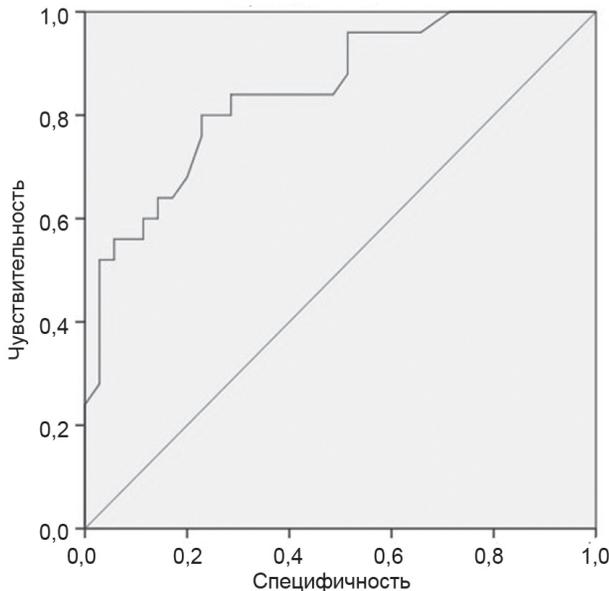


Рис. 3. ROC-анализ соотношения размеров ЛУ по длинной и короткой оси (ИК) как критерий метастатического поражения у пациенток с РШМ

У пациенток с морфологически подтвержденным наличием метастазов (pN1) ИК превышал значение 1,47 в 5 (20%) случаях, в 20 (80%) ИК был менее 1,47. У женщин с отсутствием лимфогенных метастазов по данным морфологического исследования ИК более 1,47 отмечен в 27 (77%) наблюдениях, в 8 (23%) он был менее 1,47. Полученные данные представлены в табл. 4.

Чувствительность и специфичность при данном пороговом уровне составили 80,0% (95% ДИ (60,4—91,6)) и 77,1% (95% ДИ (70,2—94,2)) соответственно, ППЗ — 71,4%, НПЗ — 84,4%, точность — 78,3% (95% ДИ (71,8—90,9)).

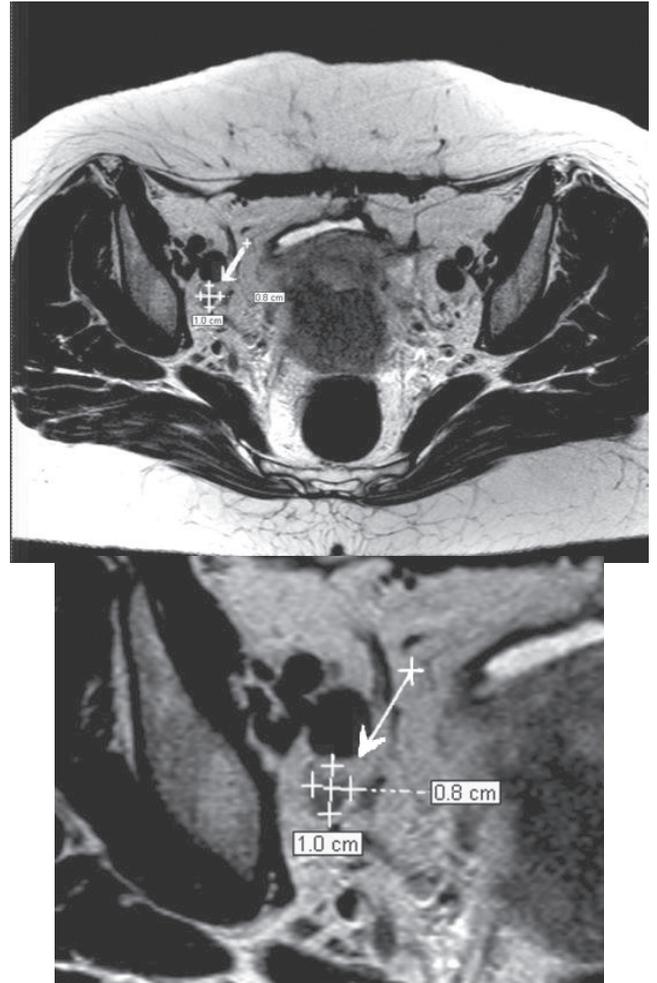


Рис. 4. МРТ области таза пациентки с РШМ pT1N1M0: Т2-ВИ, аксиальная плоскость сканирования. Тазовый ЛУ с метастатическим поражением: размер по короткой оси — 0,8 см, округлая форма (соотношение размеров по длинной и короткой оси 1/0,8; ИК — 1,25)

Таблица 4

Частота метастазов в ЛУ в зависимости от порогового ИК (более, менее или равно 1,47) у пациенток 1-й группы

ИК ЛУ	Наличие метастазов (pN1)		Отсутствие метастазов (pN0)	
	п/число узлов	%	п/число узлов	%
Более 1,47	5/25	20	27/35	77
Менее 1,47	20/25	80	8/35	23
Итого	25	100	35	100

Таблица 5

Частота встречаемости метастазов в ЛУ в зависимости от ИК у пациенток 2-й группы

ИК ЛУ	Наличие метастазов (N1)		Отсутствие метастазов (N0)		Всего	
	п/число узлов	%	п/число узлов	%	п/число узлов	%
1—1,1	44/112	39,3	1/112	0,9	45/112	40,2
1,2—1,3	41/112	36,6	1/112	0,9	42/112	37,5
1,4—1,5	16/112	14,3	1/112	0,9	17/112	15,2
1,6—1,7	8/112	7,1	0/112	0	8/112	7,1
1,8—1,9	0/112	0	0/112	0	0/112	0
2 и более	0/112	0	0/112	0	0/112	0

На рис. 4 представлены МРТ-изображения области таза с наличием патологически измененных ЛУ у пациентки с РШМ рТ1N1M0. Оценка ЛУ с помощью критериев линейного размера и ИК позволила диагностировать метастатическое поражение, что было подтверждено результатами морфологического исследования.

Для оценки конфигурации ЛУ у пациенток 2-й группы, подвергшихся консервативному лечению, выполнен анализ ЛУ, размер которых, по данным МРТ, был 1,0 см и более. Форму лимфоузлов оценивали на основе вычисления коэффициента конфигурации и проводили сопоставление его значений с данными заключительных диагнозов, полученных на основании анамнеза, гинекологического осмотра, цитологических и гистологических заключений, результатов ультразвукового исследования (УЗИ), КТ и МРТ, а также данных динамического наблюдения (медиана наблюдения составила 4 года 3 мес).

В табл. 5 представлены значения ИК ЛУ (по данным МРТ-изображений) при сопоставлении с результатами заключительных диагнозов о наличии метастатического поражения в ЛУ.

Изменение формы пораженного метастазами ЛУ сопровождается нарушением его зональности. В норме каждый ЛУ снаружи покрыт капсулой, от которой вглубь узла отходят тонкие перекладки — капсулярные трабекулы. Приносящие лимфатические сосуды вступают в ЛУ с его выпуклой стороны. Выносящие сосуды выходят из его ворот — небольшого вдавления на противоположной стороне узла. Ворота узла выполнены жировой тканью (рис. 5).

При метастатическом поражении изначально происходит локальное, затем диффузное поражение ЛУ, что сопровождается деформа-

цией или полным замещением ткани жировых ворот узла опухолевыми клетками, о чем свидетельствует отсутствие гипоинтенсивного сигнала от жировых ворот ЛУ при использовании последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани (T2-VI). Отсутствие гипоинтенсивного сигнала визуализировали в 20 (80%) наблюдениях в группе с наличием метастатического поражения ЛУ и в 5 (20%) — в группе с отсутствием метастатического поражения.

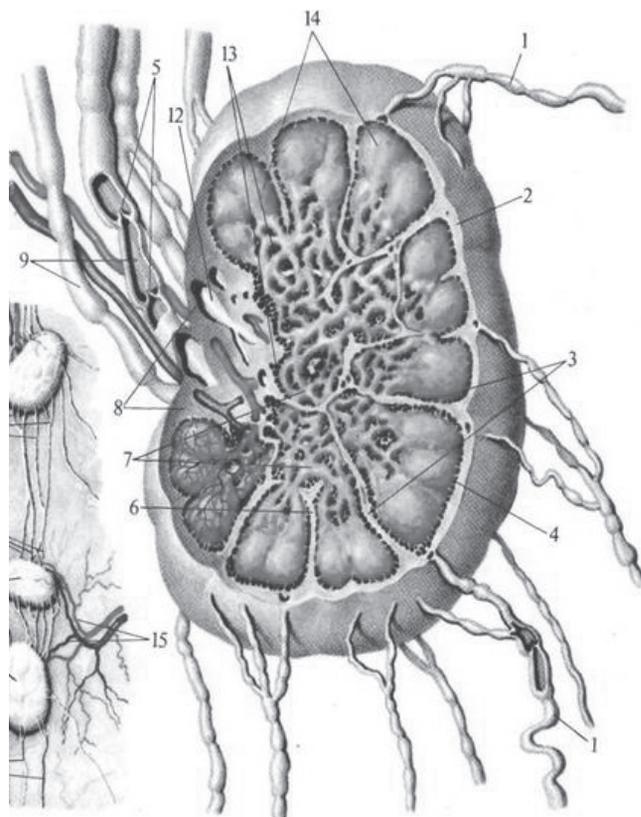


Рис. 5. Анатомическое строение лимфатического узла: 1 — приносящие лимфатические сосуды; 2 — капсула; 3 — трабекулы; 4 — краевой синус; 5 — вторичные узелки; 6 — промежуточный синус; 7 — мятотные шнуры; 8 — ворота лимфатического узла; 9 — выносящие лимфатические сосуды

Таблица 6

Частота встречаемости метастазов в ЛУ при использовании Т2-ВИ в 1-й группе пациенток

Оценка интенсивного сигнала от жировой ткани ворот ЛУ	Наличие метастазов (pN1)	Отсутствие метастазов (pN0)	Всего лимфатических узлов
Отсутствие гипоинтенсивного сигнала (подозрение)	20 ИП	5 ЛП	25
Наличие гипоинтенсивного сигнала (нет подозрения)	5 ЛО	30 ИО	35
Итого	25	35	60

Примечание: ИП — истинно положительные; ИО — истинно отрицательные; ЛП — ложноположительные; ЛО — ложноотрицательные.

Наличие гипоинтенсивного сигнала от жировых ворот ЛУ при использовании последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани свидетельствовало о сохранении нормального соотношения анатомических структур ЛУ (табл. 6).

В соответствии с полученными данными при диагностике метастазов в тазовых и забрюшинных ЛУ на основе данного критерия истинно положительные результаты были отмечены в 20 (33,3%) наблюдениях, истинно отрицательные — в 30 (50%) наблюдениях, ложноположительные — в 5 (12%) случаях.

По результатам анализа данного критерия чувствительность и специфичность составили 80% (95% ДИ (60,4—91,6)) и 85,7% (95% ДИ (60,4—91,6)) соответственно, ППЗ — 80%, НПЗ — 85,7%, точность — 83,3% (95% ДИ (60,4—91,6)).

На рис. 6 представлены МРТ-изображения области таза с наличием патологически измененного тазового ЛУ у пациентки с РШМ pT1N1M0. Отсутствие гипоинтенсивного сигнала от жировых ворот ЛУ при использовании последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани свидетельствовало в пользу метастатического поражения, что было подтверждено результатами морфологического исследования.

На рис. 7 представлены МРТ-изображения области таза с наличием тазового ЛУ у пациентки с РШМ pT1N0M0. Размер ЛУ по короткой оси 0,5 см, по длинной оси — 1,4 см, ИК — 2,8. Значения ИК более 1,47, а также наличие гипоинтенсивного сигнала от жировых ворот ЛУ при использовании последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани свидетельствовали об отсутствии метастатического поражения, что подтверждено результатами морфологического исследования.

Во 2-й группе пациенток, подвергшихся консервативному лечению, отсутствие гипоинтенсивно-

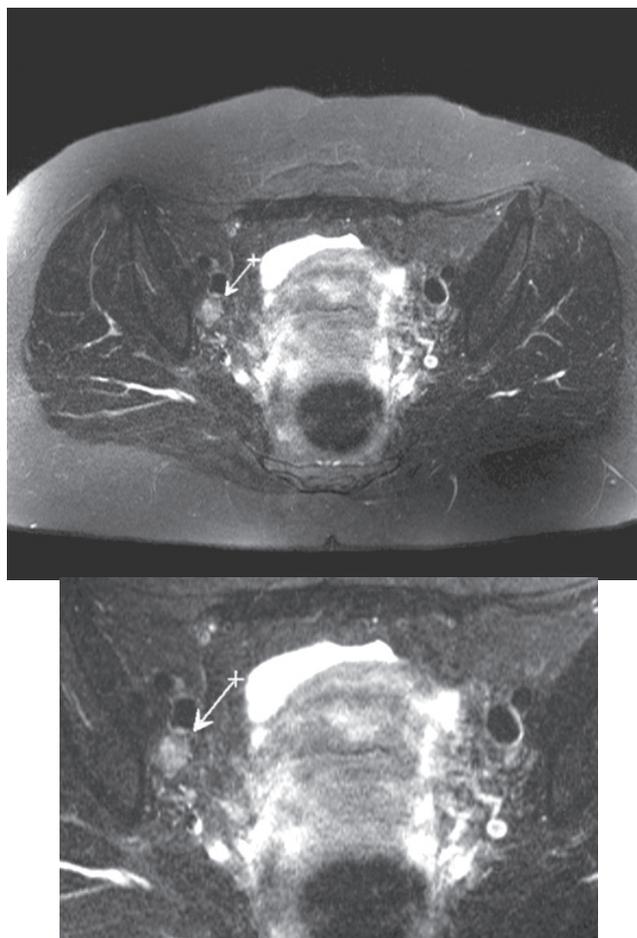
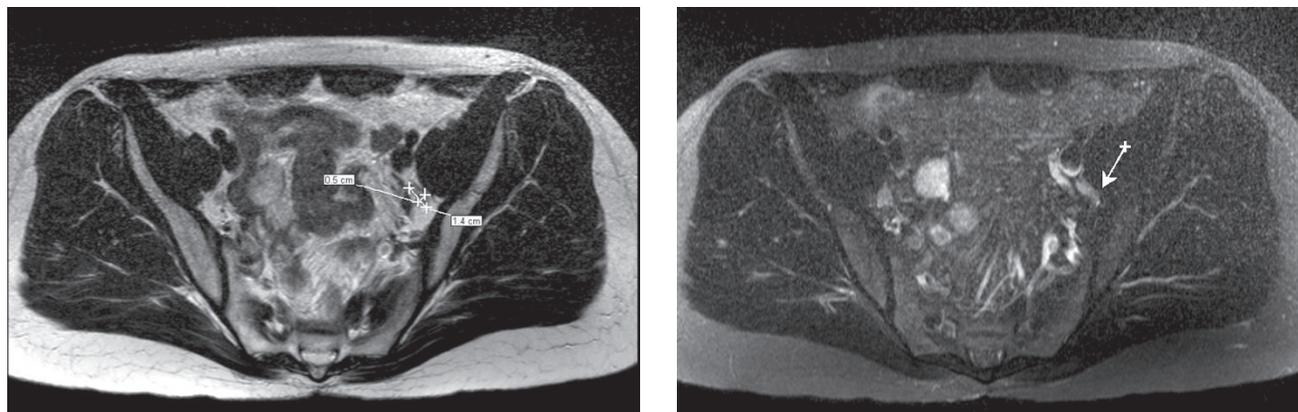


Рис. 6. МРТ области таза пациентки с РШМ pT1N1M0: Т2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, аксиальная плоскость сканирования. Тазовый ЛУ с метастатическим поражением: отсутствие гипоинтенсивного сигнала от жировых ворот ЛУ

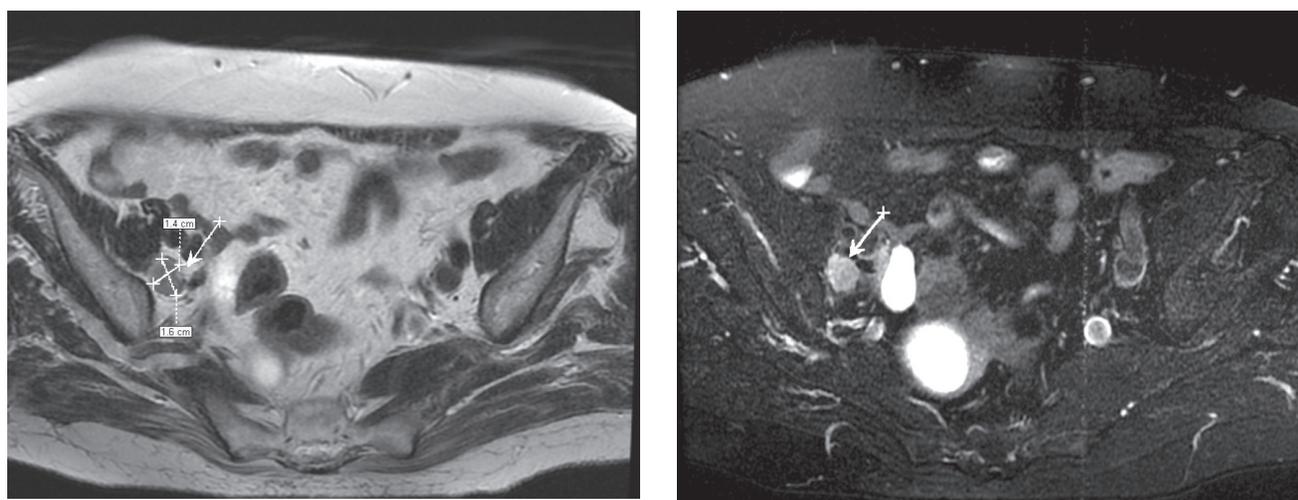
го сигнала Т2-ВИ при использовании последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани визуализировали в 111 (99,1%) из 112 наблюдений. В группе с наличием метастатического поражения ЛУ, по данным заключительных диагнозов — в 109 наблюдениях и в 1 случае из 3 в группе с отсутствием метастатического поражения, что также подтвердило важность оценки гипоинтенсивного сигнала от жировых ворот как



а

б

Рис. 7. МРТ области таза пациентки с РШМ pT1N0M0: T2-ВИ (а), T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, аксиальная плоскость сканирования (б). Тазовый ЛУ с отсутствием метастатического поражения: наличие гипоинтенсивного сигнала от жировых ворот ЛУ



а

б

Рис. 8. МРТ области таза пациентки с РШМ T1bN1M1: T2-ВИ (а), T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, аксиальная плоскость сканирования (б). Тазовый ЛУ справа: размер по короткой оси — 1,4 см, ИК — 1,14, отсутствие гипоинтенсивного сигнала от жировых ворот ЛУ

критерия метастатического поражения ЛУ при отсутствии нормального соотношения его анатомических структур (рис. 8).

При совокупном анализе критериев метастатического поражения, включающих линейный размер ЛУ по короткой оси, ИК и отсутствие сигнала от жировых ворот ЛУ при применении последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани, чувствительность, специфичность, ППЗ, НПЗ составили 87% (95% ДИ (67,0—96,2)), 96% (95% ДИ (67,9—94,3)), 95%, 90% соответственно, что позволило повысить точность до 92% (95% ДИ (80,9—97,4)).

Таким образом, при поражении ЛУ метастазами происходит изменение его размеров, формы и зональной анатомии, что в силу высокой тканевой контрастности метода и возможности приме-

нения разных импульсных последовательностей можно оценить на МРТ с высокой точностью.

Проведенное исследование позволило установить, что такие критерии метастатического поражения ЛУ, как его линейный размер по короткой оси более 0,8 см и соотношение размера по длинной и короткой оси (ИК) менее 1,47, являются статистически значимыми.

Новый комплексный метод оценки метастатического поражения ЛУ, включающий его размер (по короткой оси и по соотношению размеров по длинной и короткой оси), дополненный МРТ-критерием отсутствия гипоинтенсивного сигнала от жировых ворот, повышает точность исследования с 75% (95% ДИ (62,7—84,3)) и 78,3% (95% ДИ (71,8—90,9)) до 92% (95% ДИ (80,9—97,4)).

Контактная информация

Жук Елена Георгиевна — к. м. н.,
доцент кафедры лучевой диагностики.
Белорусская медицинская академия
последипломного образования.
Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 265-33-63.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е. Г. Ж., И. А. К.
Сбор и обработка материала: Е. Г. Ж.
Написание текста: Е. Г. Ж.
Редактирование: С. А. К., И. А. К.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Автаева М. В., Тулупов А. А., Лetyагин А. Ю. Морфометрический анализ размеров и количества лимфатических узлов у человека по данным магнитно-резонансной томографии. *Вестник НГУ. Серия Биология, клиническая медицина*. 2005; 3(4): 16—9. [Avtaeva M. V., Tulupov A. A., Letyagin A. Yu. Morphometrical analysis of lymph nodes number and size according to MRI data. *Vestnik NGU. Seriya Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2005; 3(4): 16—9. (in Russian)]
2. Мухортова О. В., Асланиди И. П., Шурупова И. В. и др. Применение позитронно-эмиссионной томографии у больных раком шейки матки. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2009; 54(5): 62—74. [Mukhortova O. V., Aslanidi I. P., Shurupova I. V. i dr. Positron emission tomography in cervical cancer patients. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost*. 2009; 54(5): 62—74. (in Russian)]
3. Важенин А. В., Жаров А. В., Шимоткина И. Г. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии. Москва: СТРОМ; 2010. 120 с. [Vazhenin A. V., Zharov A. V., Shimotkina I. G. Actual Issues of clinical oncogynecology. Moscow: STROM; 2010. 120 s. (in Russian)]
4. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в России и странах СНГ в 2004 г. *Вестник Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2006; 17(3, прил. 1): 45—77. [Davydov M. I., Aksel E. M. Incidence of malignant neoplasms in Russia and CIS in 2004. *Vestnik Rossiyskogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra im. N. N. Blokhina RAMN*. 2006; 17(3), Suppl. 1: 45—77. (in Russian)]
5. Лetyагин А. Ю., Автаева М. В., Тулупов А. А. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии визуализации лимфоаденопатий. *Медицинская визуализация*. 2005; 46(5): 4—7. [Letyagin A. Yu., Avtaeva M. V., Tulupov A. A. i dr. Possibilities of MR-tomography for lymphadenopathy visualization. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2005; 46(5): 4—7. (in Russian)]
6. Смит Дж. Р., ред. Онкогинекологический атлас. Классификация и определение стадии опухолей. Принципы диагностики и лечения. Москва: Практическая медицина; 2010. 40 с. [Smith J. R., ed. Atlas of staging in gynecological cancer. *Diagnosis and treatment principles*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2010. 40 s. (in Russian)]
7. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф. и др. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2008—2017). Минск: РНПЦОМР им. Н. Н. Александрова; 2018. 286 с. [Okeanov A. E., Moiseyev P. I., Levin L. F. i dr. Statistics of Cancer Diseases in the Republic of Belarus 2008—2017. Minsk: RNP COMR im. N. N. Aleksandrova; 2018. 286 s. (in Russian)]
8. Терновой С. К., Морозов С. П., Алексеева Е. С. Мультиспиральная и магнитно-резонансная томография в диагностике онкогинекологических заболеваний. *Медицинский алфавит*. 2010; 1(6): 24—31. [Ternovoy S. K., Morozov S. P., Alekseyeva E. S. Multispiral slice and magnetic resonance imaging in gynecological cancer diagnosis. *Meditsinskiy alfavit*. 2010; 1(6): 24—31. (in Russian)]
9. Narayan K., Hicks R. J., Jobling T. et al. A comparison of MRI and PET scanning in surgically staged loco-regionally advanced cervical cancer: potential impact on treatment. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2001; 11(4): 263—71.
10. Bipat S., Glas A. S., van der Velden J. et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: systematic review. *Gynecol. Oncol*. 2003; 91(1): 59—66.
11. Bourgioti C., Chatoupis K., Mouloupoulos L. A. Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer. *World J. Radiol*. 2016; 8(4): 342—54.
12. Choi H. J., Ju W., Myung S.K. et al. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Meta-analysis. *Cancer Sci*. 2010; 101(6): 1471—9.
13. Yu S. P., He L., Liu B. et al. Differential diagnosis of metastasis from non-metastatic lymph nodes in cervical cancers: Pilot study of diffusion weighted imaging with background suppression at 3D magnetic resonance. *Chin. Med. J*. 2010; 123(20): 2820—4.
14. Manfredi R., Gui B., Giovanzana A. et al. Localized cervical cancer (stage <IIB>): accuracy of MR imaging in planning less extensive surgery. *Radiol. Med*. 2009; 114(6): 960—75.
15. Boussios S., Seraj E., Zarkavelis G. et al. Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond first line platinum regimens: Where do we stand? A literature review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2016; 108: 164—74.
16. Li X. C., Shang J. B., Wu X. M. et al. MRI findings of uterine cervical cancer and value of MRI in preoperative staging. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2007; 27(3): 352—4.
17. Choi H. J., Kim S. H., Seo S. S. et al. MRI for pretreatment lymph node staging in uterine cervical cancer. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2006; 187(5): W538—43.
18. Gadducci A., Sartori E., Maggino T. et al. The clinical outcome of patients with stage Ia1 and Ia2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 2003; 24(6): 513—6.
19. Zhang J., Ren C., Xue H. D. et al. Value of diffusion-weighted imaging in diagnosis of lymph node metastasis in patients with cervical Cancer. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2014; 36(1): 73—8.

Поступила 15.10.2019.

Принята к печати 29.11.2019.



О. А. КАРПОВИЧ, В. И. ШИШКО, С. А. ЛЯЛИКОВ

РОЛЬ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ МЕЛАТОНИНА В ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цель исследования. Определить диагностическую роль интенсивности экспрессии рецепторов мелатонина 1В (MTNR1B) эпителиоцитами дистального отдела пищевода в диагностике синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Материал и методы. Обследованы 84 пациента в возрасте 30—60 лет, включая 25 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (1-я группа), 23 пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна (2-я группа), 18 пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна (3-я группа) и 18 пациентов без гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна, вошедших в группу сравнения (4-я группа). В биоптатах слизистой оболочки дистального отдела пищевода иммуногистохимическим методом была оценена интенсивность экспрессии MTNR1B.

Результаты. Интенсивность экспрессии MTNR1B была повышена у 52,2% (95% ДИ (33,0—70,8)) пациентов 2-й группы и у 4% (95% ДИ (<0,01—21,1)) пациентов 1-й группы, ($p=0,00001$). Выявленные особенности экспрессии MTNR1B были связаны со степенью тяжести апноэ сна ($r=0,50$; $p=0,0016$). Определено пороговое значение экспрессии MTNR1B, равное 0,176.

Заключение. Оценка интенсивности экспрессии рецепторов MTNR1B эпителиоцитами дистального отдела пищевода с чувствительностью 91,3% и специфичностью 78,3% может использоваться для выявления среди пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью лиц, нуждающихся в проведении полисомнографического исследования.

Ключевые слова: рецептор мелатонина, MTNR1B, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна.

Objective. To determine the diagnostic role of the MTNR1B expression by epitheliocytes of the distal esophagus in predicting obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome among patients with gastroesophageal reflux disease.

Materials and methods. 84 patients aged 30—60 including those with gastroesophageal reflux disease (Group 1, $n=25$), patients with gastroesophageal reflux disease combined with obstructive apnea/hypopnea syndrome (Group 2, $n=23$), patients with obstructive apnea/hypopnea syndrome (Group 3, $n=18$) and patients lacking gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome included into the group of comparison (Group 4, $n=18$) were examined. The melatonin 1B receptors (MTNR1B) expression was evaluated by immunohistochemical method in the distal esophageal mucosa biopsies.

Results. The MTNR1B expression was increased in 52.2% (95% CI: 33.0—70.8) of Group 2 patients and in 4% (95% CI: < 0.01—21.1) of Group 1 patients ($P=0.00001$). The increased MTNR1B expression was associated with the sleep apnea severity ($r=0.50$; $P=0.0016$). The MTNR1B expression threshold value equal to 0.176 was determined.

Conclusion. The determined level of the melatonin 1B receptors expression by epitheliocytes of the distal esophagus with 91.3% sensitivity and 78.3% specificity can be used to detect patients with gastroesophageal reflux disease requiring polysomnographic examinations.

Key words: melatonin receptor, MTNR1B, gastroesophageal reflux disease, obstructive sleep apnea / hypopnea syndrome.

HEALTHCARE. 2020; 4: 62—67.

ROLE OF MELATONIN RECEPTOR EXPRESSION IN DIAGNOSIS OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

A. A. Karpovich, V. I. Shyshko, S. A. Lyalikov

В последние годы во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости раком пищевода [1]. В развитых странах основным морфологическим подтипом рака пищевода стала аде-

нокарцинома [2]. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и пищевод Барретта (ПБ) являются основными факторами риска возникновения аденокарциномы [3], вероятность

развития которой увеличивается с частотой и продолжительностью симптомов рефлюкса и ПБ [4, 5]. Сложившаяся эпидемиологическая ситуация имеет множество причин, одной из которых является наличие недиагностированной сопутствующей патологии, негативно влияющей на течение ГЭРБ и эффективность стандартной антирефлюксной терапии. Одним из таких отягощающих заболеваний является синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС), который приводит к увеличению количества и продолжительности рефлюксов в пищевод [6].

СОАГС становится все более распространенным заболеванием в мире и имеет общие факторы риска с ГЭРБ и ПБ, включая возраст, мужской пол и ожирение [7, 8]. По данным С. L. Leggett и соавт., у пациентов с апноэ сна на 80% увеличен риск развития пищевода Барретта по сравнению с пациентами без ночных апноэ. Кроме того, этот риск повышается с увеличением тяжести СОАГС [9]. Y. B. Hadi и соавт. показали, что мужчины и пожилые пациенты с рефлюкс-эзофагитом нуждаются в дальнейшем обследовании с целью выявления у них апноэ во сне [10]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, которые позволят выявлять СОАГС у пациентов с ГЭРБ, поскольку он повышает риск развития ПБ.

Полисомнография остается золотым стандартом для диагностики СОАГС. Однако для большинства районов Беларуси полисомнографический скрининг населения не является ни осуществимым, ни экономически эффективным из-за высокой стоимости обследования и отсутствия необходимого оборудования или квалифицированных специалистов. Шкала сонливости Epworth (ESS) — широко используемый инструмент скрининга для оценки апноэ во сне и принятия решений о CPAP-терапии. Однако значительная часть пациентов с СОАГС имеют нормальные показатели ESS.

В исследовании I. Aiyer и соавт. 51% пациентов с СОАГС набрали менее 11 баллов при заполнении этой шкалы, что соответствует норме и не требует дообследования с целью выявления апноэ сна. Эти пациенты характеризовались более старшим возрастом и меньшим индексом массы тела, чем пациенты с высоким уровнем сонливости по ESS, хотя имели серьезную степень СОАГС (индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) — 32 ± 25 эпизодов/ч) [11]. Полу-

ченные результаты можно объяснить тем, что при самостоятельном заполнении опросников пациенты часто недооценивают тяжесть имеющихся у них симптомов. В ряде случаев пациенты с умеренными расстройствами дыхания во время сна могут описывать характерную клиническую картину СОАГС, в то время как некоторые пациенты со значительным числом эпизодов апноэ, напротив, предъявляют минимум жалоб [12].

Исходя из вышеизложенного, использование опросников в качестве инструмента скрининга может привести к большому количеству ложноотрицательных результатов. В связи с этим желателен предварительный скрининг пациентов с ГЭРБ с помощью объективных методов исследования для выявления лиц, имеющих высокий риск СОАГС и нуждающихся в дальнейшей полисомнографической оценке.

Мелатонин является основным биологическим регулятором цикла сон — бодрствование. Результаты некоторых исследований показывают нарушение суточной ритмики синтеза мелатонина у пациентов с СОАГС [13, 14], что также подтверждается результатами нашего исследования [15]. Многочисленные эффекты мелатонина, в том числе в желудочно-кишечном тракте, реализуются через его специфические мембранные рецепторы, при этом выраженность эффекта зависит от интенсивности их экспрессии. Таким образом, представляется актуальным изучение особенностей экспрессии рецепторов мелатонина 1В (MTNR1B) эпителиоцитами пищевода и возможности использования полученных результатов для дополисомнографической диагностики СОАГС у пациентов с ГЭРБ.

Цель исследования — определить диагностическую роль уровня экспрессии MTNR1B эпителиоцитами дистального отдела пищевода в диагностике СОАГС среди пациентов с ГЭРБ.

Материал и методы

В исследование были включены 84 человека: 25 пациентов с ГЭРБ (1-я группа), 23 пациента с ГЭРБ в сочетании с СОАГС (2-я группа), 18 пациентов с СОАГС (3-я группа) и 18 человек без ГЭРБ и СОАГС, которые вошли в группу сравнения (4-я группа). Из них 56 (66,7%) мужчин и 28 (33,3%) женщин. Средний возраст обследуемых составил $48,1 \pm 9,3$ года. Работа была одобрена локальным Комитетом

по биомедицинской этике (протокол № 1 от 11.01.2017). У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование были: наличие у пациентов типичных для ГЭРБ жалоб (изжога, кислая/горькая отрыжка и регургитация) и визуально различимого при эндоскопическом исследовании рефлюкс-эзофагита, а также жалоб и клинических маркеров, характерных для СОАГС (регулярный храп во время сна, указания на остановки дыхания во сне, выраженная дневная сонливость, окружность шеи более 38 см у женщин и более 42 см у мужчин).

Критерии исключения: заболевания пищевода нерефлюксной этиологии, язва желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, состояние после операций на пищеводе и желудке, злокачественные новообразования любой локализации и стадии, а также заболевания и состояния, которые могли бы исказить уровни и циркадный ритм мелатонина, повлиять на его распад и выделение с мочой, прием снотворных, антидепрессантов и препаратов, содержащих мелатонин.

Диагноз ГЭРБ выставляли согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 № 54. Всем пациентам была проведена эзофагогастродуоденоскопия с помощью видеогастроскопа GIF-V70 (Olympus, Япония).

Для прогнозирования СОАГС на доклиническом этапе использовали шкалу сонливости Эпворта [16]. Чтобы определить наличие и степень тяжести СОАГС, проводили ночное респираторное мониторирование с помощью системы SOMNOcheck micro (Weinmann, Германия). Согласно рекомендациям Американской академии медицины сна, респираторное мониторирование может быть использовано для подтверждения диагноза обструктивного апноэ во сне у пациентов с высокой претестовой вероятностью выраженного (средней и тяжелой степени) СОАГС и в случае выявления клинически значимого СОАГС при исходно низкой претестовой вероятности [17]. Валидность анализа: чувствительность 96,2%, специфичность 91,7%. СОАГС диагностировали при ИАГ \geq 5 эпизодов/час.

Материал для гистологического исследования прицельно забирали при эзофагогастродуоденоскопии из участков с максимальной выраженностью структурных изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода. При отсутствии макроскопических изменений слизистой оболочки биопсию выполняли из нижней трети пищевода на 3 см выше условной циркулярной линии, соединяющей проксимальные концы складок желудка. Иммуногистохимическое исследование проводили на серийных парафиновых срезах с использованием Melatonin receptor 1B antibody в разведении 1:100 (Novus Biologicals, США). Количество позитивно окрашенных клеток к общему количеству клеток на оцениваемых участках (показатель «позитивность») подсчитывали в интерфейсе программы Aperio ImageScope_v9.1.19.1567.

Статистический анализ материала проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., 2011). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%; 75%). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные представляли в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD).

При сравнении количественных показателей между 4 независимыми выборками использовали критерий Краскела — Уоллиса (H). В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводили апостериорные сравнения с использованием поправки Данна. С целью изучения связи между явлениями рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности его наступления, применяли метод анализа ROC-кривых. Модель была построена с помощью программы MedCalc Statistics 10.2.00. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивали исходя из значений площади под ROC-кривой (AUC—AreaUnderCurve) со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и гендерному составу (табл. 1).

При анализе данных иммуногистохимического исследования связь интенсивности экспрессии MTNR1B с полом ($p=0,59$), возрастом ($p=0,072$) и индексом массы тела ($p=0,066$) у обследуемых не выявлена. Пациенты 2-й группы характеризовались высокими значениями интенсивности экспрессии рецепторов мелатонина. Высокая и очень высокая интенсивность экспрессии MTNR1B наблюдалась у 52,2% (95% ДИ (33,0—70,8)) пациентов этой группы, в то время как у пациентов с изолированной ГЭРБ высокая интенсивность экспрессии отмечалась лишь в 4% (95% ДИ ($<0,01$ —21,1)) случаев. При сравнении групп с использованием критерия Краскела — Уоллиса выявлены статистически значимые различия экспрессии MTNR1B ($H=25,12$; $p=0,0000$).

При проведении апостериорных сравнений установлены достоверные различия экспрессии MTNR1B между 1-й и 4-й группами ($p=0,035$), 1-й и 2-й ($p=0,00001$) и 2-й и 3-й ($p=0,0098$). Значимых различий в интенсивности экспрессии MTNR1B между 2-й и 4-й, 3-й и 4-й группами не выявлено ($p>0,05$).

В изучаемой когорте пациентов с ГЭРБ у 23 человек обнаружен СОАГС (47,9%; 95% ДИ

(34,5—61,7%)). По данным ночного респираторного мониторинга у 13 (56,5%; 95% ДИ (36,8—74,4)) человек диагностирован СОАГС легкой степени, у 8 (34,8%; 95% ДИ (18,7—55,2)) — средней степени и у 2 (8,7%; 95% ДИ (1,3—27,8)) — тяжелой степени.

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая статистически значимая связь умеренной силы между интенсивностью экспрессии рецепторов мелатонина и степенью тяжести СОАГС ($r=0,50$; $p=0,0016$).

Учитывая высокую распространенность обструктивного апноэ во сне среди пациентов с ГЭРБ, негативное его влияние на течение ГЭРБ и риск развития таких грозных осложнений, как пищевод Барретта, у данной категории лиц актуальна разработка такого метода ранней диагностики СОАГС, который позволял бы быстро провести скрининг с целью отбора пациентов для обоснованного направления на полисомнографию. Для оценки прогностической значимости интенсивности экспрессии MTNR1B применяли ROC-анализ. Для построения модели в качестве независимой переменной использовали значение экспрессии (показатель «позитивность») MTNR1B. Аналитические характеристики модели прогнозирования СОАГС у пациентов с ГЭРБ приведены в табл. 2.

Таблица 1

Возрастно-половой состав исследуемых групп и показатель интенсивности экспрессии MTNR1B

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p
Возраст, лет	45,3±10,0	49,6±9,4	51,7±6,7	46,2±9,7	0,11
Мужской пол	19 (76%)	18 (78,3)	9 (50%)	9 (50%)	0,057
Экспрессия MTNR1B	0,122 [0,064; 0,266]****	0,620 [0,332; 0,983]	0,232 [0,120; 0,418]**	0,437 [0,202; 0,692]	0,0000

* Различия статистически значимы ($p<0,05$) в сравнении с 4-й группой.

** Различия статистически значимы ($p<0,05$) в сравнении со 2-й группой.

Таблица 2

Характеристика модели диагностики СОАГС у пациентов с ГЭРБ на основании уровня экспрессии MTNR1B в слизистой оболочке пищевода

Показатель	Значение
Пороговое значение экспрессии MTNR1B	0,176
Площадь под кривой ROC (AUC) (95% ДИ)	0,92 (0,80—0,98)
Уровень значимости, p	$<0,0001$
Точность классификации, %	84,8
Чувствительность, %	91,3
Специфичность, %	78,3
Прогностическая ценность положительного результата, %	80,8
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	90,0

Результаты оценки (ROC-кривая) диагностической ценности уровня экспрессии MTNR1B для диагностики СОАГС представлены на рис. 1.

Полученная модель имеет отличное качество по экспертной шкале [18], а также высокий показатель чувствительности и специфичности, что позволяет рекомендовать ее для дополисомнографической диагностики СОАГС у пациентов с ГЭРБ.

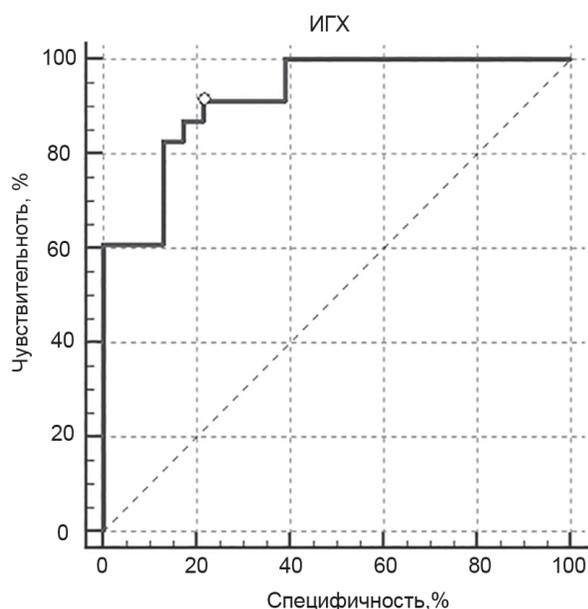
Ранее нами предложен метод определения вероятности возникновения СОАС у пациентов с ГЭРБ на основе определения уровня 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в дневной порции мочи [19, 20].

Для анализа диагностической эффективности построенных моделей сравнили их ROC-кривые. Результат сравнения ROC-кривых моделей представлен на рис. 2.

ROC-кривая модели, основанной на использовании уровня 6-COMT в дневной моче в качестве критерия, расположена несколько выше и левее ROC-кривой модели, основанной на использовании интенсивности экспрессии MTNR1B. Однако разность площадей под кривой этих моделей составила 0,025 (95% ДИ (-0,076—0,125), $p=0,63$), что свидетельствует об одинаковой диагностической эффективности обеих предложенных моделей. Таким образом, оба критерия в равной мере могут использоваться для диагностики СОАГС у пациентов

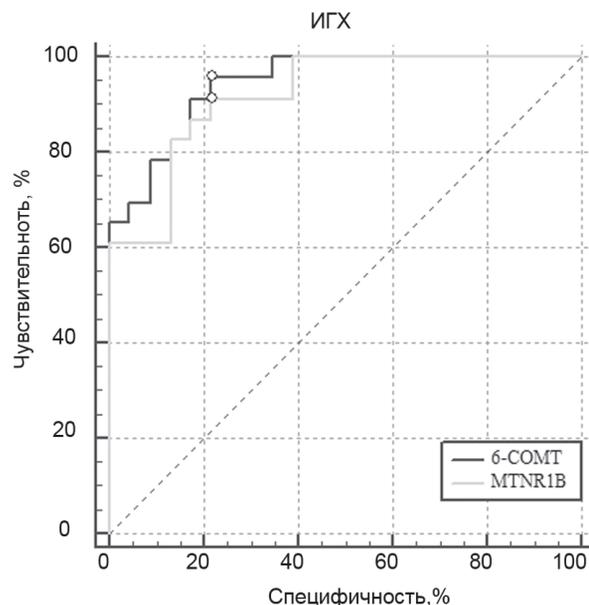
с ГЭРБ. Отдавая предпочтение одной из предложенных моделей, следует исходить из диагностических и экономических возможностей учреждения здравоохранения, оказывающего помощь данной категории пациентов.

Таким образом, выявленные особенности экспрессии MTNR1B могут быть использованы для дополисомнографической диагностики СОАГС у пациентов с ГЭРБ, а также служить отправной точкой для дальнейшего исследования роли мелатонина в патогенезе ГЭРБ и СОАГС. Предложенный метод демонстрирует высокую диагностическую эффективность в выявлении лиц с апноэ сна среди пациентов с ГЭРБ. При значении позитивности MTNR1B в слизистой оболочке дистального отдела пищевода более 0,176 с чувствительностью 91,3% и специфичностью 78,3% можно с высокой вероятностью прогнозировать наличие апноэ сна у данной категории лиц. Следовательно, определение интенсивности экспрессии MTNR1B в слизистой оболочке дистального отдела пищевода позволит выделить приоритетную группу пациентов, нуждающихся в проведении полисомнографии. Своевременная диагностика и лечение obstructive апноэ во сне у пациентов с ГЭРБ будет способствовать снижению риска развития у них пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода.



° — интенсивность экспрессии MTNR1B более 0,176

Рис. 1. ROC-кривая модели диагностики СОАГС у пациентов с ГЭРБ



° — пороговое значение 6-COMT и MTNR1B

Рис. 2. Сравнительная оценка диагностической эффективности построенных моделей

Авторы выражают благодарность заведующей кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины Гродненского государственного медицинского университета д. м. н., профессору В. А. Басинскому и доценту кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины к. м. н. Т. Т. Штабинской за выполнение технической части исследования (иммуногистохимическое исследование).

Контактная информация:

Карпович Олеся Анатольевна — ассистент 2-й кафедры внутренних болезней.
Гродненский государственный медицинский университет.
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.
Сл. тел.: +375 0152 60 16 60.
e-mail: olesjakarpovich@rambler.ru

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. И. Ш., О. А. К.
Сбор и обработка материала: О. А. К.
Статистическая обработка материала: О. А. К., С. А. Л.
Написание текста: О. А. К., В. И. Ш.
Редактирование: В. И. Ш., С. А. Л.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015; 136(5): E359—86.
2. Rubenstein J. H., Taylor J. B. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 32(10): 1222—7.
3. Spechler S. J. *Clinical practice. Barrett's esophagus*. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(11): 836—42.
4. Ивашкин В. Т., Трухманов А. С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике. *Рус. мед. журн. Болезни органов пищеварения*. 2003; 5(2): 43—8. [Ivashkin V. T., Trukhmanov A. S. Modern approach to the treatment of gastroesophageal reflux disease in medical practice. *RMZ. Diseases of the digestive organs*. 2003; 5(2): 43—8. (in Russian)]
5. Coleman H. G., Xie S. H., Lagergren J. The epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2018; 154(2): 390—405.
6. Shepherd K., Orr W. Mechanism of gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea: airway obstruction or obesity? *J. Clin. Sleep. Med.* 2016; 12(1): 87—94.
7. Franklin K. A., Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population — a review on the epidemiology of sleep apnea. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7(8): 1311—22.
8. Garvey J. F., Pengo M. F., Drakatos P., Kent B. D. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7(5): 920—9.
9. Leggett C. L., Gorospe E. C., Calvin A. D. et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for Barretts esophagus. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12(4): 583—8.
10. Chen Y., Xiong L., Zeng J. et al. Gastroesophageal reflux diseases associated with high risk of obstructive sleep apnea syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2018; 57(11): 824—9.
11. Hesselbacher S., Surani Z., Surani S. Is epworth sleepiness score reliable as a screening tool for OSA? *Sleep Med.* 2019; 64(1): 6.
12. Fleetham J., Ayas N., Bradley D. et al. Canadian Thoracic Society 2011 guideline update: Diagnosis and treatment of sleep disordered breathing. *Can. Respir. J.* 2011; 18(1): 25—47.
13. Hernandez C., Abreu J., Abreu P. et al. Nocturnal melatonin plasma levels in patients with OSAS: the effect of CPAP. *Eur. Respir. J.* 2007; 30(3): 496—500.
14. Barnas M., Maskey-Warzechowska M., Bielicki P. et al. Diurnal and nocturnal serum melatonin concentrations after treatment with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2017; 127(9): 589—96.
15. Карпович О. А., Шишко В. И., Шулика В. Р. Особенности суточной секреции мелатонина у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна. *Казанский медицинский журнал*. 2019; 100(5): 762—68. [Karpovich O. A., Shishko V. I., Shulika V. R. The particularities of melatonin daily production by patients with gastroesophageal reflux disease associated with obstructive apnea / hypopnea sleep syndrome. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 100(5): 762—8. (in Russian)]
16. Johns M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14(6): 540—5.
17. Collop N. A., Anderson W. M., Boehlecke B. et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable monitoring task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J. Clin. Sleep. Med.* 2007; 3(7): 737—47.
18. Metz C. E. *Fundamentals of ROC analysis. Handbook Med. Imag.* 1978; 1: 112—22.
19. Карпович О. А., Шишко В. И. Метод определения вероятности синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: инструкция по применению № 077-0618; утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 22.06.2018. Гродно; 2018. 4 с. [Karpovich O. A., Shishko V. I. Method of obstructive sleep apnea syndrome probability determination in patients with gastroesophageal reflux disease: instructions for use № 077-0618, Grodno; 2018. 4 s. (in Russian)]
20. Карпович О. А. Диагностическое значение мелатонина в выявлении синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Медицинские новости*. 2019; 12: 85—8. [Karpovich O. A. The diagnostic role of melatonin in detection of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome in patients with gastroesophageal reflux disease. *Meditsinskie novosti*. 2019; 12: 85—8. (in Russian)]

Поступила 24.01.2020.

Принята к печати 28.02.2020.

Д. В. БУРЬЯК

МАРКЕРЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЕЕ ТЕЧЕНИЯ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск Беларусь

Рак шейки матки занимает четвертое место по распространенности и смертности от злокачественных новообразований у женщин в мире. Ключевую роль в профилактике данного заболевания играет эффективная система цервикального скрининга, позволяющая выявлять предраковые заболевания шейки матки на курабельной стадии с хорошим прогнозом. В этом отношении эффективным дополнением к системе цервикального скрининга является определение тканевых биомаркеров ВПЧ-ассоциированной пролиферации, оценка которых позволяет объективно подойти к выбору тактики лечения предраковой патологии шейки матки, а также к прогнозированию ее исхода.

Ключевые слова: предраковые заболевания шейки матки, цервикальный скрининг, ВПЧ-тест, маркеры ВПЧ-ассоциированной пролиферации

Cervical cancer remains one of the most prevalent malignancies and one of the leading causes of cancer mortality worldwide. Effective cervical cancer screening system is known to be a crucial factor of the cervical cancer prevention. It allows diagnose the precancerous cervical lesions at the curable stage with good prognosis. Effective extension of cervical screening program is HPV-related tissue biomarkers identification their assessment being a helpful tool for determination of the further treatment strategy and outcome prediction.

Key words: precancerous cervical lesions, cervical screening, HPV-testing, HPV-related proliferation markers.

HEALTHCARE. 2020; 4: 68—72.

PROLIFERATION MARKERS AS PROSPECTIVE METHOD FOR CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA EARLY DIAGNOSIS AND COURSE PREDICTION

D. V. Buryak

Ранняя диагностика и скрининг фоновых и предраковых заболеваний занимают важное место в повседневной практике врача акушера-гинеколога. Определенные успехи в этом направлении достигнуты в отношении профилактики цервикального рака и предрака. По мере внедрения новых методик скрининга, раннего выявления и лечения предраковых состояний шейки матки, а также ВПЧ-вакцинации частота цервикального рака и предрака в некоторых регионах демонстрирует тенденцию к снижению. Тем не менее в настоящее время рак шейки матки остается четвертым по значимости злокачественным новообразованием у женщин как по частоте встречаемости, так и по смертности в глобальном масштабе. Так, в 2018 г. в мире зарегистрировано около 570 000 случаев рака шейки матки и 311 000 смертей от данного заболевания [1]. Повсеместно прилагаются значительные усилия к снижению этих показателей, а Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) подготовлен проект глобальной стратегии элиминации рака шейки матки (Cervical cancer elimination strategy), где речь

идет о значительном снижении заболеваемости в среднесрочной перспективе и даже о полной элиминации данного заболевания в более отдаленный период. В этой связи очевидна потребность в совершенствовании существующих и внедрении новых чувствительных и специфичных методов раннего выявления цервикальной патологии, которые позволили бы существенно продвинуться в реализации поставленных ВОЗ задач.

В большинстве регионов с относительно низкими показателями заболеваемости раком шейки матки (страны Евросоюза, Австралия, Великобритания, Канада, США) существующая стратегия цервикального скрининга включает в себя цитологическое исследование и ВПЧ-тест, проводимые с частотой 1 раз в 3 и 5 лет среди женского населения. В частности, Американским онкологическим обществом (American Cancer Society) в 2018 г. предложена следующая стратегия: начало скрининга с 21 года, независимо от возраста начала половой жизни. В возрастной группе 21—29 лет рекомендовано цитологическое исследование 1 раз в 3 года, у женщин 30—65 лет —

цитологический скрининг в сочетании с ВПЧ-тестом 1 раз в 5 лет [13]. Скрининг проводится независимо от статуса вакцинации и прекращается в возрасте 65 лет в случае получения трех последовательных отрицательных результатов цитологического исследования или двух отрицательных результатов цитологического исследования в сочетании с ВПЧ-тестом. Аналогичные подходы применяются и в других упомянутых выше регионах с небольшими различиями в части длительности интервалов скрининга и структурирования возрастных групп.

Несмотря на очевидную положительную роль существующих скрининговых подходов в снижении частоты рака шейки матки, следует отметить их общепризнанные недостатки и возможные пути дальнейшего совершенствования. Для цитологического скрининга к таковым относятся значительная частота ложноотрицательных результатов (20—25%), существенное количество случаев невыявленного инвазивного рака и более низкая эффективность скрининга в отношении аденокарциномы шейки матки [4, 7, 12, 15]. Еще одним существенным недостатком цитологического исследования является вариабельность полученных заключений при оценке различными патоморфологами [14].

Учитывая приведенные выше недостатки, в качестве дополнительного инструмента скрининга был предложен ВПЧ-тест, который обладает более высокой чувствительностью, но более низкой специфичностью по сравнению с классическим Пап-тестом. В связи с этим была разработана модель комбинированного скрининга, при котором ВПЧ-тест проводится параллельно с цитологическим исследованием. Данная стратегия значительно повысила диагностическую ценность цитологического исследования и позволила увеличить скрининговые интервалы, улучшая экономическую эффективность скрининговых мероприятий [2]. Она также позволила значительно улучшить прогностическую ценность отрицательного результата (до 93—99%) и, соответственно, уменьшить количество выявляемых впоследствии случаев рака шейки матки у пациенток, проходивших скрининг [8]. Однако следует отметить, что в настоящее время в мире существует не менее 250 разновидностей коммерческих ВПЧ-тестов и их вариантов, в числе которых лишь 15 тестов прошли валидацию (HC2, Cervista, ARTIMA, Anyplex II HPV, Xpert HPV и др.). Подоб-

ная фрагментация метода существенно затрудняет сопоставление и достоверность результатов, полученных различными лабораториями, а также определение дальнейшей тактики ведения пациентки. Также обнаружилось, что после проведения комбинированного скрининга (ВПЧ-тест + цитологическое обследование) и после проведения только лишь цитологического исследования выявлено примерно одинаковое количество пациенток, подлежащих дальнейшему обследованию: 106 и 101 на 1000 соответственно. Эти данные получены в ходе рандомизированного клинического исследования FOCAL HPV, проведенного в популяции из 8873 женщин [10]. Аналогичные результаты получены в ходе рандомизированного исследования ARTISTIC trial по оценке эффективности цитологического скрининга с ВПЧ-тестированием и без него: через 3 года после проведения скрининга в популяции из 578 547 женщин частота направлений на кольпоскопическое исследование по результатам скрининга была одинаковой для двух групп сравнения [11].

Таким образом, несмотря на существенное улучшение диагностики инвазивного рака и рака *in situ*/CIN3, констатированное в приведенных выше исследованиях комбинированного цитологического скрининга, это не изменило потребности в кольпоскопии и не привело к существенному прогрессу в диагностике предраковых заболеваний. Кроме того, в силу широкой распространенности ВПЧ в популяции, сам по себе факт наличия ДНК ВПЧ онкогенных типов в цервикальном мазке не дает ответа на вопрос о вероятности и сроках возникновения у пациенток ВПЧ-ассоциированных предраковых заболеваний. Положительный ВПЧ-тест дает информацию лишь о текущем эпизоде ВПЧ-инфекции, а не о ранее перенесенном эпизоде. В качестве попытки улучшить информативность ВПЧ-теста предложен тест вирусной нагрузки, который позволяет определить количество копий вирусной ДНК на определенное количество эпителиальных клеток. Однако прямой корреляции между величиной вирусной нагрузки, выраженностью ВПЧ-ассоциированного поражения и его прогнозом не существует. Показатели вирусной нагрузки в большей степени коррелируют с типом вируса и длительностью инфицирования, не демонстрируя различий у пациенток с подтвержденной CIN и пациенток с отсутствием данного диагноза [3, 6].

Другим, более перспективным подходом к раннему выявлению, дифференциальной диагностике и прогнозированию течения ВПЧ-инфекции, является обнаружение биомаркеров папилломавирусного поражения в инфицированных тканях. В настоящее время предложено несколько биомаркеров, подходящих для этих целей: РНК онкобелков Е6 и Е7; маркер вирусной интеграции Е2; маркеры метаболома GSK3 β , GAD1, PKM2 и CPT1A; маркеры микроРНК классов miRNA-21, -214, -34a, -200a; тканевые маркеры пролиферации p16 и Ki-67. Наиболее изученными в лабораторной и клинической практике биомаркерами из числа вышеперечисленных являются p16 и Ki-67, широко применявшиеся в онкологии в качестве целевых маркеров для иммуногистохимического исследования тканей опухолей. Положительный опыт их применения в данной сфере был использован для разработки методик иммуногистохимического исследования цервикального эпителия с целью выявления в нем начальных ВПЧ-ассоциированных изменений, приводящих к опухолевой трансформации тканей.

Биомаркер-белок p16 является внутриклеточным ингибитором циклинзависимой киназы (CDK), его основная функция заключается в ингибировании клеточного цикла и способности клеток к митотическому делению. Биологическая роль данного белка — контроль и ограничение пролиферации тканей, на внутриклеточном уровне одной из его целей является контроль связи между белком ретинобластомы (pRb) и фактором транскрипции E2F в их комплексе. Однако при поражении эпителия папилломавирусом в клетке вырабатывается онкобелок ВПЧ Е7, который разрушает вышеупомянутую связь между pRb и E2F и тем самым стимулирует процессы аномальной клеточной пролиферации [9]. Поскольку в норме pRb подавляет экспрессию белка p16, из-за разрушения комплекса pRb-E7 в тканях происходит его накопление, что и позволяет использовать p16 как маркер ВПЧ-индуцированной вирусной трансформации [9]. Наоборот, в норме концентрация p16 в клетке очень низка из-за ингибирующего эффекта pRb.

Ki-67 представляет собой внутриядерный белок, который является необходимым фактором клеточной пролиферации, а также транскрипции рибосомной РНК. Он выявляется исключительно в активных фазах клеточного цик-

ла, с постепенным нарастанием по мере приближения к фазе митоза, но не обнаруживается в клетках, находящихся в состоянии покоя (фаза G₀). Иммуноцитохимическая окраска на выявление данного маркера позволяет определить растущую фракцию в отдельно взятой клеточной популяции. С этой целью Ki-67 используется в гистологическом исследовании злокачественных опухолей простаты, головного мозга, рака молочной железы и др.

Таким образом, окраска на наличие Ki-67 в базальных и супрабазальных слоях эпителия является индикатором клеточной пролиферации, в то время как диффузное окрашивание на p16, будучи индикатором чрезмерной экспрессии этого белка, наблюдается в результате функциональной инактивации белка ретинобластомы, обусловленной белком Е7 папилломавируса. Важной отличительной особенностью определения маркеров p16/Ki-67 является возможность определения активной ВПЧ-инфекции, приводящей к опухолевой трансформации, а не просто лишь факта наличия ВПЧ в пораженных тканях, поскольку подавляющее большинство ВПЧ-инфицированных женщин являются лишь носителями вируса [5].

При интерпретации результата исследования на маркеры пролиферации p16/Ki-67 существует четыре возможных варианта, перечисленных ниже.

1. *Положительный тест на оба маркера (p16+ и Ki-67+)* свидетельствует о внутриклеточной интеграции ВПЧ, приведшей к продукции вирусного онкобелка Е7 и нарушению регуляции клеточного цикла в сочетании с пролиферативным процессом в пораженных тканях. ВПЧ находится во внутриклеточном состоянии и инициирует процесс опухолевой трансформации.

2. *Положительный тест на p16 и отрицательный на Ki-67 (p16+ и Ki-67-)* указывает на наличие латентной внутриклеточной ВПЧ-инфекции и отсутствие клеточной пролиферации в образце.

3. *Отрицательный тест на p16 и положительный тест на Ki-67 (p16- и Ki-67+)* свидетельствует об отсутствии внутриклеточной ВПЧ-инфекции на фоне пролиферации, не связанной с папилломавирусом.

4. *Отрицательный тест на оба маркера (p16- и Ki-67-)* типичен для нормального цервикального эпителия, в котором отсутствуют как

внутриклеточный ВПЧ, так и явления аномальной клеточной пролиферации.

Накопленный опыт применения тестов на маркеры пролиферации подтверждает их высокую диагностическую ценность при неоднозначных результатах обычных цитологических мазков: ASCUS или ASC-H (по терминологии Bethesda), «воспалительный тип мазка» или «воспалительный тип мазка с дисплазией» по ранее применявшейся классификации [16]. При подобном типе цитологического ответа практическому врачу важно дифференцировать клеточную атипию, вызванную предопухоловой трансформацией от клеточной атипии, причиной которой являются доброкачественные процессы (воспаление, гормональный дисбаланс, инфекция и др.), что играет ключевую роль для последующего выбора врачебной тактики. Особенно актуален данный вопрос при отсутствии видимых очагов поражения на влажной части шейки матки и предполагаемой локализации патологического процесса в цервикальном канале. В подобных ситуациях наличие положительной реакции на маркеры пролиферации p16/Ki-67 является веским аргументом в пользу ВПЧ-ассоциированной природы цитологических изменений. Соответственно, у пациентки с таким результатом анализа показана активная тактика: проведение кольпоскопии с биопсией и диагностическим выскабливанием цервикального канала и последующим планированием деструктивного метода лечения — эксцизии пораженных участков, радиоволновой или лазерной коагуляции. При отрицательных результатах анализа на маркеры пролиферации у пациентки возможно дальнейшее наблюдение в плановом порядке в соответствии с протоколами.

Необходимость планирования деструктивного метода лечения при положительных результатах исследования на маркеры пролиферации p16/Ki-67 обусловлена тем, что подобные результаты свидетельствуют об уже имеющемся в наличии процессе опухоловой трансформации. Соответственно пораженная данным процессом ткань уже не может быть санирована консервативными мероприятиями без применения деструктивных методов в силу интеграции вирусного генома в ядра эпителиальных клеток организма хозяина, ликвидировать которую без недеструктивных методов не представляется возможным. Таким образом, применение мар-

керов пролиферации позволяет патогенетически обоснованно подойти к выбору тактики лечения предрака шейки матки с учетом объективной оценки наличия ВПЧ-ассоциированной предраковой трансформации.

Как указывалось выше, в настоящее время активно разрабатывается вопрос о применении других онкомаркеров (определение РНК онкобелков ВПЧ и маркеров вирусной интеграции, маркеры метаболома GSK3 β , GAD1, PKM2 и CPT1A; микро-РНК маркеры классов miRNA-21, -214, -34a, -200a; тканевые маркеры пролиферации), однако оценка их клинической значимости и целесообразности применения на данный момент далека от завершения, в то время как определение маркеров пролиферации P16/Ki-67 уже имеет успешную историю применения в пато- и цитодиагностике как предраковых, так и злокачественных заболеваний шейки матки.

Таким образом, существующие методы комбинированного скрининга (цитологическое исследование + ВПЧ-тест) позволили значительно улучшить раннюю диагностику предрака шейки матки, однако пациентки с патологическими отклонениями в скрининговых результатах требуют дальнейшего обследования и диагностического поиска. У таких пациенток принципиально важно установить наличие или отсутствие связи между этими результатами и воздействием на эпителий папилломавирусной инфекции, поскольку последняя является обязательным, но не единственным, этиологическим фактором развития рака шейки матки.

Перспективным решением представляется определение наличия в пораженном цервикальном эпителии достоверных маркеров активной папилломавирусной инфекции и продукции онкобелков ВПЧ. Наиболее разработанными и используемыми в клинической практике маркерами такого рода являются тканевые маркеры ВПЧ-ассоциированной пролиферации p16/ki-67.

Контактная информация:

Бурьяк Дмитрий Викторович — к. м. н., доцент.
Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья
Белорусская медицинская академия
последипломного образования.
ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск
Сл. тел. +375 17 233 55 95 dburyak@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and

- mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394—424.
2. Kitchener H., Canfell K., Gilham C. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomized trial cohort through three screening rounds. *Health Technol. Assess.* 2014; 18(23): 1—196.
 3. Del Rio-Ospina L., Soto-De Leon S.C., Camargo M. et al. The DNA load of six high—risk human papillomavirus types and its association with cervical lesions. *BMC Cancer.* 2015; 15: 100.
 4. Ferriman A. Audit shows weaknesses in cervical cancer screening. *BMJ.* 2001; 322(7295): 1141.
 5. <https://www.who.int/cancer/cervical-cancer/cervical-cancer-elimination-strategy>
 6. Klaes R., Friedrich T., Spitkovsky D. et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J. Cancer.* 2001; 92(2): 276—84.
 7. Malagon T., Louvanto K., Ramanakumar A.V. et al. Biomarkers of Cervical Cancer Risk Study Team. Viral load of human papillomavirus types 16/18/31/33/45 as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia and cancer by age. *Gynecol. Oncol.* 2019; 155(2): 245—53.
 8. Marsan C. Cervical carcinoma: conventional screening methods efficient enough? *Pol. J. Pathol.* 2005; 56(2): 47—9.
 9. Moss S., Gray A., Legood R. et al. Liquid Based Cytology/ Human Papillomavirus Cervical Pilot Studies Group. Effect of testing for human papillomavirus as a triage during screening for cervical cancer: observational before and after study. *BMJ.* 2006; 332(7533): 83—5.
 10. Nieh S., Chen S. F., Chu T. Y. et al. Is p16(INK4A) expression more useful than human papillomavirus test to determine the outcome of atypical squamous cells of undetermined significance-categorized Pap smear? A comparative analysis using abnormal cervical smears with follow-up biopsies. *Gynecol. Oncol.* 2005; 97(1): 35—40.
 11. Ogilvie G. S., van Niekerk D., Krajden M. et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018; 320(1): 43—52.
 12. Rebolj M., Rimmer J., Denton K. et al. Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: observational study. *BMJ.* 2019; 364: l240.
 13. Sasieni P. D., Cuzick J., Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Coordinating Network for Cervical Screening Working Group. *Br. J. Cancer.* 1996; 73(8): 1001—5.
 14. Smith R. A., Andrews K. S., Brooks D. et al. Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(4): 297—316.
 15. Stoler M. H., Schiffman M. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA.* 2001; 285(11): 1500—5.
 16. Symonds P., Naftalin N., Shaw P. A smear on audit. Implications of the Leicester cervical smear audit. *BJOG.* 2003; 110(7): 646—8.
 17. Zhu Y., Ren C., Yang L. et al. Performance of p16/ Ki67 immunostaining, HPV E6/E7 mRNA testing, and HPV DNA assay to detect high-grade cervical dysplasia in women with ASCUS. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 271.

Поступила 23.01.2020

Принята к печати 28.02.2020



О. М. ЖЕРКО

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Цель исследования. Разработать метод ультразвуковой диагностики повреждения почек, приводящего к развитию хронической болезни почек (ХБП), при хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. В 2017—2018 гг. на базе 1-й городской клинической больницы г. Минска было выполнено клинко-инструментальное обследование 203 пациентов в возрасте 40—86 лет. Критерии включения: синусовый ритм, эссенциальная артериальная гипертензия, хроническая ишемическая болезнь сердца, ХСН. Критерии исключения: гломерулярные, тубулоинтерстициальные заболевания почек, обструктивные уропатии, стенозы почечных артерий, врожденные болезни почек.

Результаты. Структурно-гемодинамическими маркерами повреждения почек и развития ХБП у пациентов с ХСН являются: пульсационный индекс (PI) в сегментарных артериях почек более 1,26 (чувствительность — 81,8%, специфичность — 66,7%), индекс резистентности (RI) более 0,68 (чувствительность — 84,1%, специфичность — 70,8%), индекс суммарного объема почек ($I_v \leq 126,38 \text{ см}^3/\text{м}^2$) (чувствительность — 50,5%, специфичность — 86,7%), ширина паренхимы ($S_p \leq 1,68 \text{ см}$) (чувствительность — 79,8%, специфичность — 63,3%). В свою очередь, структурно-гемодинамическими маркерами повреждения почек и развития ХБП со сниженной скоростью клубочковой фильтрации у таких пациентов являются: $PI > 1,55$ (чувствительность — 67,9%, специфичность — 82,5%), $RI > 0,75$ (чувствительность — 67,9%, специфичность — 87,5%), $I_v \leq 126,38 \text{ см}^3/\text{м}^2$ (чувствительность — 69,6%, специфичность — 79,5%), $S_p \leq 1,68 \text{ см}$ (чувствительность — 89,3%, специфичность — 45,2%).

Заключение. Разработанный способ ультразвуковой диагностики повреждения почек с развитием ХБП при ХСН обладает высокой чувствительностью и специфичностью, что позволяет рекомендовать его для использования в ультразвуковой диагностике.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, повреждение почек, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность.

Objective. Develop a method for ultrasound diagnosis of kidney damage with the development of chronic kidney disease (CKD) in chronic heart failure (CHF).

Materials and methods. In 2017—2018 a clinical and instrumental study of 203 patients was performed on the basis of Minsk First City Clinical Hospital including 111 (54.7%) women and 92 (45.3%) men aged 40—86 years. Inclusion criteria: sinus rhythm, essential arterial hypertension, chronic ischemic heart disease, CHF. Exclusion criteria: glomerular, tubular interstitial kidney disease, obstructive uropathy, renal artery stenosis, congenital kidney disease. Ultrasound kidneys examinations were performed at Siemens Acuson S1000 or Siemens Acuson X300 (Germany) machines.

Results. The complex of ultrasound signs includes pulse index (PI) in the kidneys segmental arteries > 1.26 (sensitivity 81.8%, specificity 66.7%), resistance index (RI) > 0.68 (sensitivity 84.1%, specificity 70.8%), index of the kidneys total volume $\leq 126.38 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ (sensitivity 50.5%, specificity 86.7%), parenchyma width $\leq 1.68 \text{ cm}$ (sensitivity 79.8%, specificity 63.3%) as the structural and hemodynamic markers of the renal damage and CKD in CHF patients. The complex of ultrasound features — PI in kidneys segmental arteries of the is > 1.55 (sensitivity 67.9%, specificity 82.5%), $RI > 0.75$ (sensitivity 67.9%, specificity 87.5%), index of total kidney volume is $\leq 126.38 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ (sensitivity 69.6%, specificity 79.5%), the parenchyma width is $\leq 1.68 \text{ cm}$ (sensitivity 89.3%, specificity 45.2%), is a structural and hemodynamic marker of kidney damage in CKD with reduced glomerular filtration rate in patients with CHF.

Conclusion. The method of ultrasound diagnosis of kidney damage with development of CKD in CHF patients demonstrate a high sensitivity and specificity allowing it recommend for using in ultrasound diagnosis.

Key words: ultrasound diagnosis, kidney damage, chronic kidney disease, chronic heart failure.

HEALTHCARE. 2020; 4: 73—78.

ULTRASOUND DIAGNOSIS OF KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

O. M. Zherko

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и хроническая болезнь почек (ХБП) имеют многочисленные общие факторы риска (сахарный диабет (СД), эссенциальная артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия), которые взаимодействуют и ухудшают прогноз пациента [1, 2]. В свою очередь, нарушенная функция почек может участвовать в патогенезе, прогрессировании, декомпенсации или осложнениях ХСН [3]. Повреждение или нарушения структуры почек, выявленные методами медицинской визуализации, обычно предшествуют нарушениям функции почек, поэтому своевременная диагностика структурного и гемодинамического повреждения почек у пациентов с болезнями системы кровообращения, относящихся к группе высокого риска, позволит применить соответствующие доступные вмешательства на ранней стадии развития ХБП [4]. В настоящий момент отсутствуют ультразвуковые критерии, используемые для оценки повреждения почек, приводящего к развитию ХБП при стойких и ишемических процессах у пациентов с ХСН [5, 6].

Цель исследования — разработать метод ультразвуковой диагностики повреждения почек, приводящего к развитию ХБП у пациентов с ХСН.

Материалы и методы

В 2017—2018 гг. на базе 1-й городской клинической больницы г. Минска выполнено клинико-инструментальное обследование 203 пациентов в возрасте 40—86 (66 [59; 75]) лет, из них 111 (54,7%) женщин и 92 (45,3%) мужчины. Критерии включения в исследование: ХСН, синусовый ритм, эссенциальная (первичная) артериальная гипертензия (АГ), хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный в прошлом инфаркт миокарда левого желудочка, после которого прошло не менее полугода — периода, позволившего показателям гемодинамики стабилизироваться. Критерии исключения: гломерулярные, тубулоинтерстициальные заболевания почек, обструктивные уropатии, стенозы почечных артерий, врожденные болезни почек.

У пациентов анализировали показатели N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), липидограммы, креатинина, мочевины в сыворотке крови, общий анализ мочи, анализ мочи по

Нечипоренко. Уровень микроальбуминурии определяли в суточной порции мочи, отношение альбумин/креатинин — в утренней. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали с помощью медицинского калькулятора на сайте нефрологического экспертного совета (<https://nefrosovet.ru/ru/main/948/scf-calc.html>) по формуле СКD-EPI [4]. ХБП диагностировали на основании ретроспективного анализа медицинской документации и показателей СКФ, ХБП со сниженной СКФ — при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (категории СКФ С3а—С5) [4].

Ультразвуковое исследование сердца и почек выполняли на ультразвуковых аппаратах Siemens Acuson S1000 (Германия) и Siemens Acuson X300 (Германия). Рассчитывали длину (l, см), толщину (s, см) (переднезадний размер), ширину (b, см) почки, затем вычисляли ее объем (V, см³) по формуле [5, 6]:

$$V = l \cdot b \cdot s \cdot 0,523.$$

Суммарный объем почек считали путем суммирования объемов двух почек. Индекс суммарного объема почек (I_с) определяли по отношению суммарного объема почек к площади тела пациента. Толщину паренхимы (S_п) измеряли в 2D-режиме в переднесредних сегментах обеих почек, полученные результаты усредняли.

Для исключения стенозов почечных артерий на экстраренальном уровне выполняли доплерографическую оценку кровотока в устьях, средней трети стволов почечных артерий, воротах почек. На интратренальном уровне оценку кровотока проводили в сегментарных и междолевых артериях в передневерхнем, переднесреднем и нижнем сегментах почек. Рассчитывали пиковую систолическую скорость кровотока, максимальную конечную диастолическую скорость кровотока, усредненную по времени максимальную скорость кровотока, индекс периферического сопротивления (резистентности, Pourcelot, RI), пульсационный индекс (Gosling, PI). Расчет индексов выполняли после трассировки доплеровского спектра кровотока по огибающей автоматически при помощи ультразвукового аппарата по формулам:

$$PI = (V_{ps} - V_{ed}) / V_{ps};$$

$$RI = (V_{ps} - V_{ed}) / TAMX,$$

где V_{ps} — пиковая систолическая скорость кровотока, см/с; V_{ed} — конечная диастолическая скорость кровотока, см/с; TAMX — усредненная по времени максимальная скорость кровотока, м/с.

Статистическую обработку показателей, характеризующих интратенальный кровоток, проводили после усреднения результатов, полученных из трех артерий одного анатомического интратенального уровня обеих почек — сегментарных и междолевых артерий.

Для осуществления поставленной цели к контрольной группе (n=32) отнесли пациентов без ХСН и ХБП; к основным, в частности к 1-й группе (n=93) — пациентов с ХСН и ХБП, имеющих нормальную и незначительно сниженную СКФ (категории С1—С2), ко 2-й (n=78) — пациентов с ХСН и ХБП, имеющих сниженную СКФ (категории С3А—С5) [4].

Для статистического анализа выполненных исследований была создана база данных в среде Microsoft Excel 2013, ее дальнейшую статистическую обработку осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (v6.0), результаты оценивали с использованием непараметрических методов.

Количественные значения изучаемых признаков представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [LQ; UQ]). Для сравнения контрольной группы и двух основных групп пациентов с ХБП выполняли ранговый анализ вариаций по Краскелу — Уоллису. Чтобы оценить зависимость между рассматриваемыми признаками, рассчитывали коэффициент корреляции по Спирмену (r). ROC-анализ использовали при разработке ультразвуковых критериев, чувствительных и специфичных для диагностики маркеров повреждения почек. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все обследованные пациенты имели эссенциальную АГ, 145 (71,4%) — хроническую ИБС, 42 (20,7%) — СД 2-го типа на стадии клинικο-метаболической компенсации, 171 (84,2%) —

клинико-диагностические признаки ХСН. Достоверных различий между пациентами контрольной и основными группами по возрасту, полу, частоте СД 2-го типа не выявлено; достоверные различия имели место по частоте ИБС ($\chi^2=32,12$, $p < 0,001$). В группах сравнения нарастали структурно-гемодинамические повреждения почек: достоверно увеличивались значения PI и RI в сегментарных артериях, уровень микроальбуминурии (МАУ) в суточной моче, снижались I_v , S_n (таблица).

По данным корреляционного анализа Спирмена, между систолическим давлением в правом желудочке, определенным при выполнении трансторакальной эхокардиографии, и PI в сегментарных артериях почек, между тяжестью ХСН, классифицированной по фракции выброса левого желудочка, и ХБП, между уровнем NT-proBNP и значениями PI выявлены умеренные статистически значимые взаимосвязи ($r=0,60$, $p < 0,001$; $r=0,65$, $p < 0,001$; $r=0,53$, $p < 0,001$ соответственно). Между уровнем триглицеридов и значениями PI определена умеренная связь ($r=0,55$, $p < 0,001$). Достоверные ассоциации выявлены между хронической ИБС и значениями PI ($r=0,53$, $p < 0,001$), степенями АГ и значениями PI в сегментарных артериях почек ($r=0,40$, $p < 0,001$), степенями АГ и категориями СКФ при ХБП ($r=0,17$, $p=0,006$), СД 2-го типа и значениями PI в сегментарных артериях почек ($r=0,28$, $p < 0,001$).

Таким образом, факторами риска повреждения почек у обследованных пациентов являются гипертриглицеридемия, ишемия вследствие ХСН с повышением давления в правых отделах сердца, ИБС, первичная АГ, СД 2-го типа; ведущим гемодинамическим механизмом развития ХБП — увеличение периферического сопротивления в сосудистом бассейне почек, вторичное по отношению с первичной АГ, ИБС, ХСН.

Характеристика групп сравнения обследованных пациентов

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	p
I_v , $\text{см}^3/\text{м}^2$	143,2 [127,6; 168,4]	139,2 [124,8; 154,0]	115,0 [104,2; 133,5]	H=27,80, $p < 0,001$
PI	1,17 [1,02; 1,44]	1,20 [1,05; 1,34]	1,75 [1,44; 2,02]	H=31,89, $p < 0,001$
RI	0,65 [0,61; 0,70]	0,66 [0,61; 0,71]	0,78 [0,72; 0,81]	H=35,49, $p < 0,001$
S_n , см	1,76 [1,49; 1,91]	1,66 [1,45; 1,84]	1,41 [1,28; 1,59]	H=29,46, $p < 0,001$
МАУ в суточной моче, мг/сут	13,2 [7,0; 29,5]	19,6 [11,3; 59,1]	23,6 [13,0; 57,5]	H=11,27, $p=0,0036$
Альбумин/креатинин в моче, мг/ммоль	1,62 [0,87; 2,73]	1,72 [1,13; 3,59]	1,82 [1,24; 3,82]	H=0,76, $p=0,68$

Между индексами, характеризующими сосудистое сопротивление в почках, и экскреторной функцией почек определены умеренные статистически значимые взаимосвязи: между RI в сегментарных артериях и показателем СКФ ($r=-0,52$, $p<0,001$), PI и СКФ ($r=-0,51$, $p<0,001$). Между значениями PI в сегментарных артериях и уровнями МАУ в суточной порции мочи выявлена умеренная статистически значимая взаимосвязь ($r=0,54$, $p=0,029$). Таким образом, повышенное периферическое сопротивление в почечном сосудистом русле является одним из патогенетических механизмов повреждения почек у обследованных пациентов.

Величина PI в сегментарных артериях почек, ассоциирующегося с развитием ХБП, составила более 1,26. Результаты проверки прогностической модели: AUC — 0,77 (95% ДИ (0,65—0,86), $p<0,001$); индекс Юдена — 0,48; чувствительность критерия — 81,8% (95% ДИ (67,3—91,8)); специфичность — 66,7% (95% ДИ (44,7—84,4)); отношение правдоподобия для положительного результата (+LR) — 2,45 (95% ДИ (1,4—4,4)), для отрицательного (–LR) — 0,27 (95% ДИ (0,1—0,5)).

Величина PI в сегментарных артериях почек, ассоциирующегося с развитием ХБП со снижением СКФ, составила более 1,55 (рис. 1, а). Результаты проверки прогностической модели: AUC — 0,79 (95% ДИ (0,68—0,88), $p<0,001$); индекс Юдена — 0,50; чувствительность критерия — 67,9% (95% ДИ (47,6—84,1)); специфичность — 82,5% (95% ДИ (67,2—92,7)); +LR — 3,88 (95% ДИ (1,9—8,0)); –LR — 0,39 (95% ДИ (0,2—0,7)).

Величина RI в сегментарных артериях почек при развитии ХБП составила более 0,68. Результаты проверки прогностической модели: AUC — 0,81 (95% ДИ (0,70—0,90), $p<0,001$); индекс Юдена — 0,55; чувствительность критерия — 84,1% (95% ДИ (69,9—93,4)); специфичность — 70,8% (95% ДИ (48,9—87,4)); +LR — 2,88 (95% ДИ (1,5—5,4)); –LR — 0,22 (95% ДИ (0,1—0,5)).

Величина RI в сегментарных артериях почек при ХБП со снижением СКФ составила более 0,75 (рис. 1, б). Результаты проверки прогностической модели: AUC — 0,82 (95% ДИ (0,71—0,90), $p<0,001$); индекс Юдена — 0,55; чувствительность критерия — 67,9% (95% ДИ (47,6—84,1)); специфичность — 87,5% (95% ДИ (73,2—95,8)); +LR — 5,43 (95% ДИ (2,3—12,8)); –LR — 0,37 (95% ДИ (0,2—0,6)).

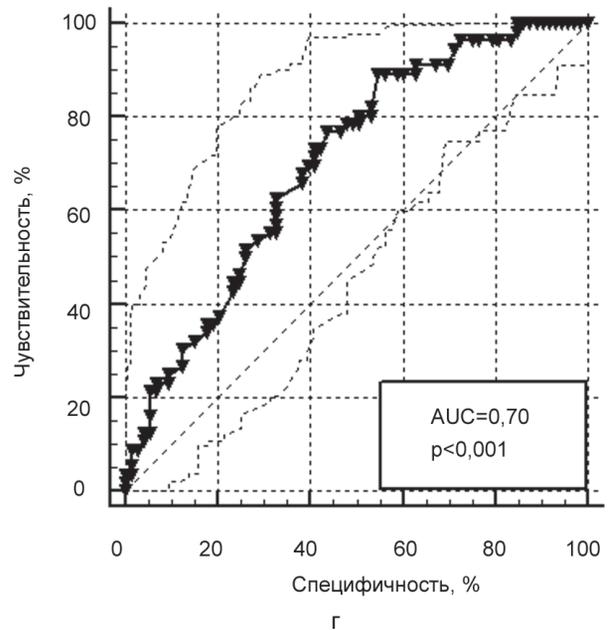
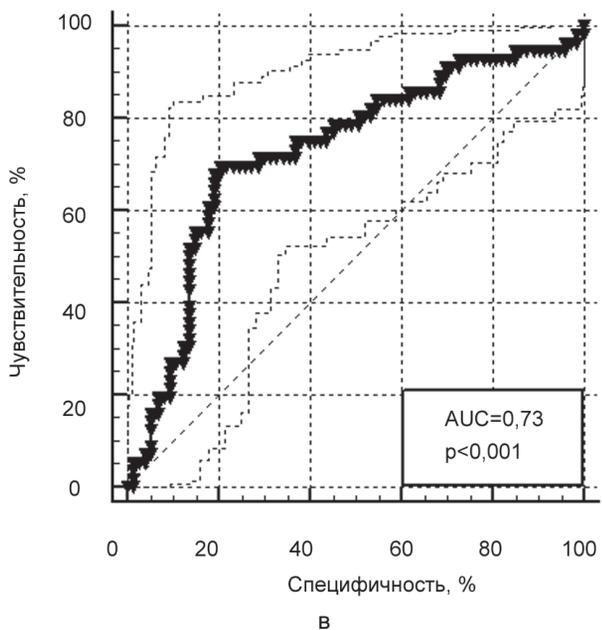
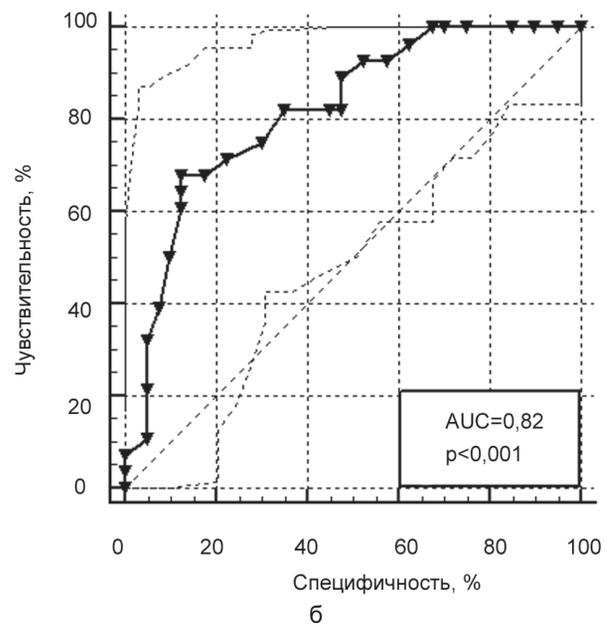
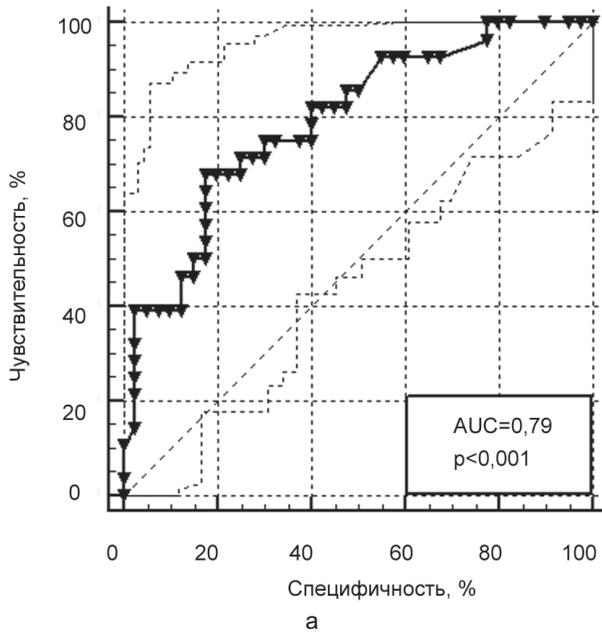
Величина RI при ХБП, в том числе со снижением СКФ, равна 126,38 см³/м² или менее. Результаты проверки диагностической ценности критерия для прогнозирования развития ХБП: AUC — 0,71 (95% ДИ (0,62—0,78), $p<0,001$); индекс Юдена — 0,37; чувствительность критерия — 50,5% (95% ДИ (40,3—60,7)); специфичность — 86,7% (95% ДИ (69,3—96,2)); +LR — 3,79 (95% ДИ (1,5—9,6)); –LR — 0,57 (95% ДИ (0,4—0,7)). Результаты проверки модели прогнозирования развития ХБП со снижением СКФ при ХСН (рис. 1, в): AUC — 0,73 (95% ДИ (0,64—0,80), $p<0,001$); индекс Юдена — 0,49; чувствительность — 69,6% (95% ДИ (55,9—81,2)); специфичность — 79,5% (95% ДИ (68,4—88,0)); +LR — 3,39 (95% ДИ (2,1—5,5)); –LR — 0,38 (95% ДИ (0,3—0,6)).

Вспомогательными ультразвуковыми критериями повреждения почек, диагностированными у пациентов с ХБП и ХСН, являются снижение S_n , потеря кортикомедуллярной дифференцировки, повышение эхогенности паренхимы, неровность контуров почек.

Величина S_n , измеренная в переднесреднем сегменте почки, ассоциирующаяся с развитием ХБП, в том числе со снижением СКФ, равна 1,68 см или менее. Результаты проверки диагностического критерия при прогнозировании развития ХБП: AUC — 0,75 (95% ДИ (0,66—0,82), $p<0,001$); индекс Юдена — 0,43; чувствительность критерия — 79,8% (95% ДИ (70,5—87,2)); специфичность — 63,3% (95% ДИ (43,9—80,1)); +LR — 2,18 (95% ДИ (1,3—3,5)); –LR — 0,32 (95% ДИ (0,2—0,5)). Результаты проверки прогностической модели для развития ХБП со снижением СКФ (рис. 1, г): AUC — 0,70 (95% ДИ (0,62—0,78), $p<0,001$); индекс Юдена — 0,34; чувствительность — 89,3% (95% ДИ (78,1—96,0)); специфичность — 45,2% (95% ДИ (33,5—57,3)); +LR — 1,63 (95% ДИ (1,3—2,0)); –LR — 0,24 (0,1—0,5)).

Выводы

1. Комплекс ультразвуковых признаков — величина PI в сегментарных артериях почек более 1,26 (чувствительность критерия — 81,8%, специфичность — 66,7%); величина RI в сегментарных артериях почек — более 0,68 (чувствительность — 84,1%, специфичность — 70,8%); индекс суммарного объема почек $\leq 126,38$ см³/м² (чувствительность — 50,5%, специфичность — 86,7%); ширина паренхимы,



Результаты проверки диагностической ценности критериев по данным ROC-анализа для прогнозирования ХБП со снижением СКФ: а — PI 1,55; б — RI 0,75; в — $I_v \leq 126,38 \text{ cm}^3/\text{m}^2$; г — $S_p \leq 1,68 \text{ cm}$

равная — 1,68 см или менее (чувствительность критерия — 79,8%, специфичность — 63,3%), — является структурно-гемодинамическим маркером повреждения почек и развития ХБП у пациентов с ХСН.

2. Комплекс ультразвуковых признаков — величина PI в сегментарных артериях почек — более 1,55 (чувствительность критерия — 67,9%, специфичность — 82,5%); величина RI в сегментарных артериях — более 0,75 (чувствительность — 67,9%, специфичность — 87,5%); индекс суммарного объема почек

$\leq 126,38$ (чувствительность — 69,6%, специфичность — 79,5%); ширина паренхимы равная 1,68 см или менее (чувствительность критерия — 89,3%, специфичность — 45,2%), — является структурно-гемодинамическим маркером повреждения почек и развития ХБП со сниженной СКФ у пациентов с ХСН.

3. Разработанный способ ультразвуковой диагностики обладает высокой чувствительностью и специфичностью, что позволяет рекомендовать его к использованию в ультразвуковой диагностике повреждения почек при ХБП

с различными категориями СКФ у пациентов с ХСН без гломерулярных, тубулоинтерстициальных заболеваний почек, обструктивных уропатий, стенозов почечных артерий, врожденных болезней почек.

Контактная информация:

Жерко Ольга Михайловна — к. м. н., доцент, зав. кафедрой ультразвуковой диагностики, Белорусская медицинская академия последипломного образования. Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск. Сл. тел. +375 17 290-00-96.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37(27): 2129—200.
2. Damman K., Valente M. A., Voors A. A. et al. Renal impairment, worsening renal function and outcome in patients

with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2014; 35(7): 455—69.

3. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation.* 2013; 128(16): 240—327.

4. Eknoyan G., Lameire N., Eckardt K. U. et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Intl. Suppl.* 2013; 3. Available at: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.

5. Кунцевич Г. И., Барабашкина А. В., Белопотко Е. А. Ультразвуковая диагностика в абдоминальной и сосудистой хирургии. Минск: Кавалер Паблшерс; 1999. 252 с. [Kuntsevich G. I., Barabashkina A. V., Belolapotko E. A. *Ultrasound diagnosis in abdominal and vascular surgery.* Minsk: Kavalier Pablishe; 1999. 252 s. (in Russian)]

6. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Ультразвуковая ангиология. Практическое пособие. 2-е изд. Москва: Реальное время; 2003. 322 с. [Lelyuk V. G., Lelyuk S. E. *Ultrasound angiology. Practical guide.* 2nd ed. Moscow: Realnoye vremya; 2003. 322 s. (in Russian)]

Поступила 10.07.2019.

Принята к печати 27.12.2019.

Читайте в следующих номерах:

Фундаментальная наука — клинической медицине

- ✓ *Потапнев М. П.* Как работает иммунная система. Часть 2. Роль Т- и В-лимфоцитов.

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ *Титов Л. П. и соавт.* Микрофлора нижних отделов дыхательных путей и резистентность к антибиотикам у детей: результаты мониторинга 2016—2017 гг.

Лекции и обзоры

- ✓ *Абаев Ю. К.* Хороший доктор. Часть 9. Термины и «терминотворчество» в медицине
- ✓ *Михайлов А. Н. и соавт.* Лучевая визуализация орбиты в норме, при травматических повреждениях и ее значимость при планировании оперативного вмешательства

Обмен опытом

- ✓ *Ниткин Д. М. и соавт.* Отдаленные результаты заместительной буккальной пластики стриктур уретры у мужчин
- ✓ *Носик А. В. и соавт.* Новые биомаркеры позднего клеточного отторжения почечного аллографта



ГЕОРГИЙ ИГНАТЬЕВИЧ ГЕРАСИМОВИЧ (К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Исполнилось 90 лет со дня рождения и 64 года врачебной, педагогической и научной деятельности заслуженного деятеля науки Республики Беларусь, академика Белорусской академии медицинских наук, доктора медицинских наук, профессора Георгия Игнатьевича Герасимовича.

Г. И. Герасимович родился 18 января 1930 г. в дер. Новый Двор Минского района в семье крестьян. В 1950 г. окончил среднюю школу, в 1956 г. — Минский медицинский институт. После окончания института в течение 3 лет работал главным врачом Ново-Быховской сельской участковой больницы Быховского района Могилевской области, где впервые проявились его организаторский и врачебный талант и гуманизм врача общего профиля. Стремление к научной работе и повышению своего профессионального уровня способствовало поступлению Г. И. Герасимовича в клиническую ординатуру, а затем в аспирантуру (1959—1963) при кафедре акушерства и гинекологии Минского медицинского института. Его формирование как акушера-гинеколога проходило под влиянием таких выдающихся ученых, как М. Л. Выдрин, Л. С. Персианинов, И. М. Старовойтов. После окончания аспирантуры он выполнил и успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Содержание некоторых элементов (цинка, меди и кобальта) у больных фибромиомой матки и их соотношения с белковыми фракциями сыворотки крови». Дальнейшая трудовая деятельность Георгия Игнатьевича была связана с Минским медицинским институтом, где он работал ассистентом, а затем доцентом кафедры акушерства и гинекологии. В 1976 г. его избрали заведующим данной кафедрой. В 1974 г. Г. И. Герасимович успешно защитил диссертацию на тему «Возможности консервативного лечения больных фибромиомой матки» на соискание ученой сте-



пени доктора медицинских наук. В 1978 г. ему присвоено ученое звание профессора.

В 1979 г. на III съезде акушеров-гинекологов Беларуси Г. И. Герасимович был избран председателем правления Белорусского республиканского научного медицинского общества акушеров, гинекологов и неонатологов. С 2002 по 2007 г. он являлся председателем Белорусской научно-практической общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов и неонатологов». Под руководством Г. И. Герасимовича проведено 5 республиканских съездов акушеров-гинекологов, 15 конференций и симпозиумов совместно с терапевтами, онкологами, эндокринологами. На съездах рассматривались актуальные проблемы, направленные на улучшение акушерско-гинекологической и неонатологической служб (развитие и совершенствование специализированной акушерско-гинекологической помощи, борьба с абортными, внедрение нового хозяйственного механизма в родовспоможение, репродуктивная функция женщин Беларуси в современных экологических условиях, пути снижения гнойно-воспалительных заболеваний у родильниц и новорожденных).

Совместные усилия всех звеньев акушерско-гинекологической и неонатологической служб под руководством органов здравоохранения с непосредственным участием Г. И. Герасимовича позволили Республике Беларусь по основным акушерско-гинекологическим и неонатологическим показателям выйти на уровень западноевропейских стран. Г. И. Герасимович был постоянным участником всесоюзных съездов и конференций, съездов союзных республик, где, выступая с докладами, достойно представлял успехи системы родовспоможения в Республике Беларусь. Им создана акушерско-гинекологическая школа Республики Беларусь, признанная в ближнем и дальнем зарубежье.

Георгий Игнатьевич — искусный хирург, он постоянно совершенствовался в технике хирургических вмешательств, осваивал новые методы оперативного лечения больных (влагищная экстирпация матки, Манчестерская операция, коррекция аномалий половых органов и др.) и широко внедрял их в клиническую практику.

Под руководством профессора Г. И. Герасимовича защищено 32 диссертации, из них 4 на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 4 кандидатских диссертации защищены иностранными гражданами (Ливан, Судан, Камерун). Научные интересы Г. И. Герасимовича чрезвычайно широки. Они касаются не только совершенствования хирургических методов лечения, но и консервативного лечения гинекологических больных, осложнений беременности и родов, профилактики тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии, генитального эндометриоза, прерываний беременности, развития детской и подростковой гинекологии, профилактики гнойно-септических заболеваний в послеродовом периоде. Научные исследования Георгия Игнатьевича направлены на

улучшение охраны здоровья матери и ребенка. Они изложены более чем в 370 научных работах, в том числе в 7 монографиях; в учебнике «Акушерство», 28 методических рекомендациях по различным лечебным и педагогическим вопросам. Под его редакцией издано 20 тематических сборников научных работ. Он является автором 6 авторских свидетельств на изобретение и 24 рационализаторских предложений, направленных на совершенствование оказания акушерско-гинекологической помощи женщинам.

Г. И. Герасимович – член редколлегии журнала «Здравоохранение», редакционного совета журналов «Аку-

шерство и гинекология», «Охрана материнства и детства», «Репродуктивное здоровье в Беларуси», член Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций в Белорусском и Витебском государственных медицинских университетах. С 1990 по 2004 г. он являлся председателем и членом экспертного совета ВАК при Совете Министров Республики Беларусь, председателем проблемной комиссии по акушерству и гинекологии и детским болезням при Министерстве здравоохранения Республики Беларусь. В 1990 г. Г. И. Герасимовичу было присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Белорусской ССР», он награжден почетной

грамотой Верховного Совета Республики Беларусь и многими грамотами Министерства здравоохранения, Белорусского государственного медицинского университета. В 1996 г. Г. И. Герасимович избран действительным членом (академиком) Белорусской академии медицинских наук.

Сотрудники кафедры акушерства и гинекологии Белорусского государственного медицинского университета, коллектив редакции журнала «Здравоохранение» сердечно поздравляют Георгия Игнатьевича со славным юбилеем и желают крепкого здоровья, творческого долголетия, неиссякаемого интереса к жизни.

Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402

220007, г. Минск

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

E-mail: zdrav@tut.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться

на сайте www.zdrav.by

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка

на «Здравоохранение» обязательна.

Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

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

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

Редакторы: Е. М. Бильдюк, Ю. В. Граховская, С. К. Совкова

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 01.04.2020. Тираж 1483 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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