

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** Лариса Александровна ФЕДОТОВА

**Редакционная коллегия:**

М. В. БЮХЛЕР (ГЕРМАНИЯ)	С. А. КРАСНЫЙ
И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ	А. И. КУБАРКО
С. ВЕКСНЕР (США)	М. И. МИХАЙЛОВ (РОССИЯ)
И. Д. ВОЛОТОВСКИЙ	Д. А. МОРОЗОВ (РОССИЯ)
А. В. ВОРОБЕЙ	Т. В. МОХОРТ
Г. И. ГЕРАСИМОВИЧ	А. Г. МРОЧЕК
Г. Л. ГУРЕВИЧ	Е. Л. НАСОНОВ (РОССИЯ)
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ	В. И. ПОКРОВСКИЙ (РОССИЯ)
И. И. ДЕДОВ (РОССИЯ)	Й. ПФАЙФЕР (АВСТРИЯ)
Л. ДУБАСКИ (США)	Е. И. СЛОБОЖАНИНА
В. В. ЕВСТИГНЕЕВ	В. Б. СМЫЧЕК
И. И. ЗАТЕВАХИН (РОССИЯ)	Н. Ф. СОРОКА
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)

**Зам. гл. редактора**  
Ю. К. АБАЕВ

**Редакционный совет:**

Н. И. БОЯРСКАЯ	Д. Л. ПИНЕВИЧ
М. Л. ВИШНЕВЕЦКИЙ	А. В. СИКОРСКИЙ
М. А. ГЕРАСИМЕНКО	В. А. СНЕЖИЦКИЙ
Н. П. ЖУКОВА	А. Г. СТАРОВОЙТОВ
Е. Н. КРОТКОВА	А. В. СУКАЛО
Н. Н. КУДЕНЬЧУК	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** Larisa A. FEDOTOVA

**Editorial board:**

M. V. BUHLER (Germany)	S. A. KRASNY
I. V. VASILEVSKIY	A. I. KUBARKO
S. VEKSNER (USA)	M. I. MIKHAYLOV (Russia)
I. D. VOLOTOVSKIY	D. A. MOROZOV (Russia)
A. V. VARABEI	T. V. MOKHORT
G. I. GERASIMOVICH	A. G. MROCHEK
G. L. GUREVICH	E. L. NASONOV (Russia)
Y. G. DZEHTSIAROU	V. I. POKROVSKIY (Russia)
I. I. DEDOV (Russia)	J. PFEIFER (Austria)
L. DUBUSKE (USA)	E. I. SLOBOZHANINA
V. V. EVSTIGNEEV	V. B. SMYCHOK
I. I. ZATEVAKHIN (Russia)	N. F. SOROKA
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)

**Deputy Chief Editor**  
Yury K. ABAYEV

**Executive Secretary**

**Editorial council:**

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

*От редакции* ..... 4

### Клиническая медицина

**Жерко О. М.** Ультразвуковая диагностика повышенного конечно-диастолического давления в левом желудочке ..... 5

### Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

**Хархаль А. Н., Титов Л. П.** Серогрупповая структура *Neisseria meningitidis*, циркулировавших на территории Республики Беларусь в довакцинальный период (2011—2019) ..... 11

**Давыдов В. В., Жаворонок С. В., Красочко П. А., Борисовец Д. С., Прокопенкова Т. М.** Вирус гепатита E — новый пищевой патоген в Беларуси ..... 19

**Максимчук В. П., Копытов А. В.** Профилактика смертности от дорожно-транспортных происшествий по вине водителей в состоянии алкогольного опьянения ..... 26

### Фундаментальная наука — клинической медицине

**Кубарко А. И.** Транспорт кровью и доставка кислорода в ткани ..... 33

### Лекции и обзоры

**Шмак А. И.** Кистозные опухоли поджелудочной железы: эпидемиология, современные подходы к диагностике и лечению. Часть 1 ..... 48

### Дискуссии

**Плоткин Ф. Б.** Профилактика наркомании в Республике Беларусь: теория и практика ..... 58

### Срочные публикации

**Объедков И. В., Скугаревская М. М.** Видеонистагмографические аспекты шизофрении в рамках современных моделей заболевания ..... 66

### Обмен опытом

**Михневич Э. А., Павлович Т. П., Хомец Д. О., Головко Т. Г., Кручина Н. А.** Счет Неймеген в диагностике подагры ..... 71

**Кузьменко-Москвина Ю. А., Бич Т. А.** Гендерные клинико-морфологические различия генитального склероатрофического лишена ..... 76

### Editorial Note

### Clinical Medicine

**Zherko O. M.** Ultrasound diagnostics of elevated end diastolic pressure in left ventricle

### Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

**Kharkhal H. N., Titov L. P.** Circulating on Belarus territory *Neisseria meningitidis* serogroups isolated in prevaccination period, 2011—2019

**Davydov V. V., Zhavoronok S. V., Krasochko P. A., Borisovets D. S., Prokopenkova N. M.** Hepatitis E virus — a new foodborne pathogen in Belarus

**Maksimchuk V. P., Kopytov A. V.** Approaches to mortality prevention in road traffic accidents while intoxicated

### Fundamental Science to Clinical Medicine

**Kubarko A. I.** Oxygen blood transport and delivery to tissues

### Lectures and Reviews

**Shmak A. I.** Cystic pancreatic tumors: epidemiology, current approaches to disease diagnosis and treatment. Part 1

### Discussions

**Plotkin F. B.** Prevention of drug addiction in Belarus: theory and practice

### Urgent Publications

**Obyedkov I. V., Skugarevskaya M. M.** Video-nystagmographic aspects of schizophrenia within framework of modern disease models

### Sharing Experience

**Mikhnevich E. A., Pavlovich T. P., Homets D. O., Golovko T. G., Cruchina N. A.** Nijmegen score in gout diagnosis

**Kuzmenka-Maskvina Yu. A., Bich T. A.** Genital lichen sclerosus clinical and morphological gender differences

### **Дорогие коллеги!**

В нашу жизнь ворвалась еще совсем недавно немыслимая беда, которая нарушила мировой порядок, вынудила человечество изменить планы и направить все силы на борьбу с невидимым врагом. Многие проблемы и новости отошли на второй план, тема номер один — коронавирус. Медицинский форс-мажор затронул Азию, Европу, Америку, Австралию. Бизнес и транспорт замерли. Люди растеряны и напуганы. Общественное мнение разделилось: одни — за жесткий карантин, другие — категорически против. Человечество вдруг ощутило себя смертным. Природа жестко встряхнула нас, очевидно для того, чтобы был выучен какой-то важный урок.

Пандемия во многом заставила организовать наш внутренний мир по-другому. Тысячи людей находятся в режиме самоизоляции. Каждый ищет, чем бы заняться. Есть интернет, домашние животные и растения, книги, телевизор, кулинария, но главное заключается в возможности подумать и пообщаться с самим собой. В каждом испытании есть смысл. Подобно тому, как коронавирус захватил весь мир в смертельные объятия, с такой же масштабностью должна произойти переоценка нашей собственной жизни. Каждый знает, что ему надо исправить, в чем покаяться. Но есть вечные вопросы: для чего дана жизнь? Правильно ли движется человечество в своем развитии? XX век не дал ответов на эти вопросы, оставив решение за XXI столетием.

Пандемия коронавируса — это не месть природы, а результат того, что мы с ней сделали. Человек должен научиться ответственности, о которой давно забыл. Изоляция, лишение привычного уклада жизни — это не состояние, а путь, который надо пройти, чтобы осознать — не следует противостоять природе и подминать ее под себя, а жить в гармонии, получая силы для своей жизни. Природа не останется в долгу и обязательно ответит. Она уже пробудилась и задышала. Первые ощутимые изменения экологической обстановки после объявления карантина замечены в Венеции: из-за отсутствия наплыва туристов вода начала очищаться, в каналах появились дельфины, в водоемах — лебеди. Сокращение мирового промышленного производства и снижение транспортного трафика способствовало улучшению качества воздуха в промышленных центрах и мегаполисах. В результате уменьшения выхлопных газов и смога в Индии стали видны Гималаи.

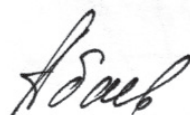
Пандемия коронавируса — возможно последнее предупреждение человечеству. Всевышний закрыл нам рты с помощью масок, потому что устал от брани, лжи, наветов и малодушия; заставил мыть руки и подносить ко рту хлеб чистыми руками; приостановил молитву в храмах — туда стали ходить для исполнения ритуалов, а не для духовного очищения. Люди позрызали в социальных сетях и перестали ценить живое общение. Вопрос шекспировского героя «быть или не быть» сейчас особенно актуален. Трагичный урок, который переживает человечество нужно усвоить и приложить максимум усилий, чтобы слово «Быть» зазвучало оптимистично и торжествующе.

После окончания пандемии мир изменится, и мы должны стать другими. Станем ли? Человек изменяет природу, но его натура не меняется. И если для природы угроза заключается в изменениях, то для человека — в его неизменности. Можно утверждать, что это не так, что людей изменяет прогресс, но где доказательства? Новые технологии увеличили производительность труда и качество продукции, но не качество производителей. Доказательством служат две последние мировые войны. Что изменилось? В XXI веке человек стал жить комфортнее, но это не принесло душевного спокойствия. Вооруженные конфликты продолжаются и ведутся более изощренными способами. Неужели, правда, что человек — сын Бога, но воспитанник дьявола и человечеству уготован апокалиптический путь?

Что еще показала пандемия коронавируса? Во всех странах медицинских работников стали больше ценить и уважать. Они как на фронте, на передовой линии обороны принимают главный удар и сами становятся жертвой COVID-19. Медиков благодарят, выражают поддержку: массовые акции в соцсетях, выступления артистов, аплодисменты с балконов, бесплатные обеды, денежные доплаты. Не скупятся на благодарности и белорусы. Останется ли таким отношение после пандемии? Известный врач Л. Рошаль на вопрос: «Каких перемен вы ожидаете после завершения пандемии?» — сказал: «Думаю, врач, как и положено, станет персоной грата, особенно, если докажет квалификацию». Квалификация белорусских врачей сомнений не вызывает, а вот все остальное...

Дорогие друзья! Поздравляем с Днем медицинского работника! Пусть этот праздник согреет вас теплом тысяч благодарных сердец. Верим, благодаря вашему мужеству и профессионализму коронавирус будет побежден. Низкий поклон и безграничная признательность. Пусть надежда и вера никогда не покидают ваши сердца. Берегите себя.

Зам. главного редактора  
профессор



Ю. К. Абеев



О. М. ЖЕРКО

## УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ПОВЫШЕННОГО КОНЕЧНО-ДИАСТОЛИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ В ЛЕВОМ ЖЕЛУДОЧКЕ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Разработать критерии ультразвуковой диагностики глобального ремоделирования сердца при повышении конечно-диастолического давления (КДД) в левом желудочке (ЛЖ).

**Материал и методы.** В 2017—2018 гг. выполнено клиничко-инструментальное обследование 303 пациентов в возрасте 40—86 лет. Критерии включения: синусовый ритм, эссенциальная артериальная гипертензия, хроническая ишемическая болезнь сердца, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Критерии исключения: первичная митральная регургитация, митральный стеноз, пластика или протезирование митрального клапана, врожденные пороки сердца. Трансторакальная эхокардиография проводилась на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson S1000 (Германия).

**Результаты.** Ультразвуковыми маркерами формирования высоких типов диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ, прогрессии ХСН, повышенного КДД в ЛЖ являются разница между длительностью ретроградной волны кровотока в легочной вене  $A_r$  и длительностью пика  $A$  трансмитрального кровотока ( $A_{dur} - A_{dur}$ ) более 32 мс, скорости позднего диастолического движения септальной и латеральной частей митрального фиброзного кольца по данным тканевой доплерографии  $a'_{septal} \leq 9$  см/с и  $a'_{lateral} \leq 11$  см/с. Повышенное КДД в ЛЖ ассоциируется с индексом массы миокарда ЛЖ более 133,9 г/м<sup>2</sup>, оперативной жесткостью ЛЖ более 0,24 мм рт. ст./мл, индексом объема левого предсердия (ЛП) более 35,7 мл/м<sup>2</sup>. Прогностическими для формирования дилатации ЛП вследствие повышения КДД при ДД ЛЖ являются скорости пиков  $a'_{septal} \leq 11$  см/с и  $a'_{lateral} \leq 11$  см/с.

**Заключение.** Повышенное КДД в ЛЖ является гемодинамическим и эхокардиографическим маркером диастолической дисфункции ЛЖ, развития и прогрессии ХСН.

**Ключевые слова:** эхокардиография, конечно-диастолическое давление, диастолическая дисфункция, левый желудочек, хроническая сердечная недостаточность.

**Objective.** The aim of the study is to develop criteria for ultrasound diagnosis of the heart global remodeling in case of an increased left ventricle (LV) end diastolic pressure (EDP).

**Materials and methods.** In 2017—2018, a clinical and instrumental examination of 303 patients aged 40—86 years was performed. Inclusion criteria: sinus rhythm, essential arterial hypertension, chronic coronary heart disease, past myocardial infarction, chronic heart failure (CHF). Exclusion criteria: primary mitral regurgitation, mitral stenosis, mitral valve repair or prosthetics, congenital heart defects. Transthoracic echocardiography was performed on a Siemens Acuson S1000 ultrasound machine (Germany).

**Results.** The ultrasound markers for formation of high types of the LV diastolic dysfunction (DD), CHF progression, and increased LV EDP are determined to be  $(A_{dur} - A_{dur}) > 32$  ms, the peak velocities of late diastolic movement of mitral fibrous ring according to tissue Doppler sonography (TD)  $a'_{septal} \leq 9$  cm/s and  $a'_{lateral} \leq 11$  cm/s. An increased LV EDP is associated with the LV myocardial mass index  $> 133.9$  g/m<sup>2</sup>, the LV operative stiffness  $> 0.24$  mm Hg/ml, the left atrial volume index (LA)  $> 35.7$  ml/m<sup>2</sup>. The peak velocities  $a'_{septal} \leq 11$  cm/s and  $a'_{lateral} \leq 11$  cm/s are the prognostic factors for formation of the left auricle dilatation due to an EDP increase in case of the LV DD.

**Conclusion.** An elevated LV EDP is the hemodynamic and echocardiographic marker of the LV diastolic dysfunction and the CHF development and progression.

**Key words:** echocardiography, end diastolic pressure, diastolic dysfunction, left ventricle, chronic heart failure.

HEALTHCARE. 2020; 6: 5—10.

ULTRASONIC DIAGNOSTICS OF ELEVATED END DIASTOLIC PRESSURE IN LEFT VENTRICLE

O. M. Zherko

Нарушение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) формируется на ранних этапах течения болезней миокарда, инфильтративных заболеваний, аномалий нагрузки (эссенциальная артериальная гипертензия, перегрузка ЛЖ объемом) [1, 2]. В общей европейской популяции частота диастолической дисфункции (ДД)

ЛЖ составляет 27,3% [3]. ДД ЛЖ является основной патофизиологической аномалией у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса [4], присутствует у большинства пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ.

Изолированное повышение конечно-диастолического давления в ЛЖ (КДД в ЛЖ), представляющего собой давление в ЛЖ после окончания его наполнения, является первой гемодинамической аномалией при ДД ЛЖ, формируется вследствие большой волны давления в левом предсердии (ЛП), при этом среднее давление в ЛП и давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) еще остаются нормальными. При тахикардии и/или повышении постнагрузки на ЛЖ, присоединении сниженной податливости ЛЖ ДЗЛК и среднее давление в ЛП увеличиваются.

Существующие алгоритмы диагностики ДД ЛЖ [1, 2, 5] направлены на определение повышенного среднего давления в ЛЖ, они не оценивают ремоделирование ЛЖ, взаимосвязанное с формированием ДД ЛЖ и повышением КДД в ЛЖ, в связи с чем представляется интересной разработка критериев ультразвуковой диагностики повышенного КДД в ЛЖ.

Цель исследования — разработать критерии ультразвуковой диагностики глобального ремоделирования сердца при повышении КДД в ЛЖ.

### Материал и методы

В 2017—2018 гг. на базе УЗ «1-я городская клиническая больница» выполнено клинко-инструментальное обследование 303 пациентов, из них 141 (46,5%) мужчина и 162 (53,5%) женщины, в возрасте 40—86 (67 [59; 76]) лет. Критерии включения в исследование: синусовый ритм, эссенциальная артериальная гипертензия (АГ), хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный в прошлом инфаркт миокарда ЛЖ, после которого прошло не менее полугода, необходимого для стабилизации структурно-функциональных показателей ЛЖ, ХСН у пациентов. Критерии исключения: первичная митральная регургитация, митральный стеноз, пластика или протезирование митрального клапана, врожденные пороки сердца, острые и хронические заболевания почек, легких.

Трансторакальную эхокардиографию выполняли на ультразвуковом аппарате Siemens Acuson S1000 (Германия). Длительность пика А ( $A_{dur}$ ) трансмитрального кровотока (МК) измеряли при установке контрольного объема импульсно-волнового доплера в апикальной четырехкамерной позиции на уровне кольца митрального клапана. Длительность волны Ar ( $Ar_{dur}$ )

определяли в режиме импульсно-волновой доплерографии в апикальной четырехкамерной позиции в правой верхней легочной вене. Показатель  $Ar_{dur} - A_{dur}$  рассчитывали как разницу длительности пиков движения септальной ( $a'_{septal}$ ) и латеральной ( $a'_{lateral}$ ) частей митрального фиброзного кольца измеряли в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии при установке контрольного объема на септальную и латеральную части митрального фиброзного кольца. Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по методике площадь — длина для 2D-режима. Индекс конечно-систолического объема левого предсердия определяли биплановой методикой дисков Simpson [6].

Оперативную жесткость миокарда ЛЖ ( $K_{LV}$ ) рассчитывали по формуле:

$$K_{LV} = [70 \text{ мс} / (DT_E - 20 \text{ мс})]^2, \text{ мм рт. ст./мл,}$$

где  $DT_E$  — время замедления пика Е МК [7].

Для достижения поставленной цели к контрольной группе (n=91) отнесли пациентов без ДД ЛЖ, к основной (n=212) — пациентов с ДД ЛЖ. Впоследствии основную группу разделили на группы сравнения, в 1-ю (n=104) включили клинко-инструментальные данные пациентов без повышения КДД в ЛЖ, во 2-ю (n=108) — с повышением КДД в ЛЖ.

Результаты выполненных исследований внесли в базу данных Excel 2013, их дальнейшую статистическую обработку осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (v6.0), результаты оценивали с использованием непараметрических методов. Для сравнения контрольной и основной групп по количественным признакам использовали U-критерий Манна — Уитни, по качественным признакам — метод Пирсона и максимального правдоподобия  $\chi^2$ . Чтобы оценить связи между рассматриваемыми признаками, рассчитывали коэффициент корреляции по Спирмену (r). ROC-анализ применяли при разработке ультразвуковых критериев, чувствительных и специфичных для диагностики повышения КДД в ЛЖ. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Пациенты контрольной и основной групп сопоставимы по таким показателям, как возраст, частота сердечных сокращений ( $U=12013,50$ ,  $p=0,36$ ), заболеваемость хронической ИБС,

степень АГ ( $\chi^2=5,04$ ,  $p=0,28$ ). В частности, у 94,4% обследованных пациентов диагностирована эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) II степени, у 5,6% — АГ III степени. Частота перенесенного в прошлом инфаркта миокарда (ИМ), заболеваемость ХСН достоверно различались во всех группах (таблица).

Допплеровские характеристики кровотока и пики движения миокарда ЛЖ в конце диастолы хорошо коррелируют с уровнем КДД в ЛЖ [1, 2]. У пациентов 2-й группы выявлены статистически значимые отличия от остальных групп в показателях  $Ar_{dur}-A_{dur}$ ,  $a'_{septal}$  и  $a'_{lateral}$ .

При нарушении релаксации и увеличении ригидности ЛЖ нарастает постнагрузка на ЛП в виде повышения КДД в ЛЖ, что приводит к уменьшению скорости и времени распространения волны А МК, одновременно повышается скорость и увеличивается длительность ретроградной волны кровотока в легочной вене ( $Ar_{dur}$ ) [1, 2, 6, 8, 9]. Снижение продолжительности волны А МК происходит в большей степени за счет уменьшения времени замедления пика А ( $DT_A$ ). Прогностическое для повышения КДД в ЛЖ значение показателя  $Ar_{dur}-A_{dur}$  составляет более 32 мс. Результаты проверки качества

прогностической модели: AUC — 0,81 (95% ДИ (0,78—0,87),  $p<0,0001$ ); индекс Юдена — 0,49; чувствительность — 78,0% (95% ДИ (64,0—88,5)); специфичность — 71,4% (95% ДИ (63,0—78,9)); отношение правдоподобия для положительного результата (+LR) — 2,73 (95% ДИ (2,0—3,7)); отношение правдоподобия для отрицательного результата (–LR) — 0,31 (95% ДИ (0,2—0,5)). Волна реверсии кровотока в легочных венах Аг отражает КДД в ЛЖ, зависит от предсердной преднагрузки и сократительной способности ЛП [1, 8, 9, 10]. Показатель имеет ограниченную предсказательную точность при систолической дисфункции ЛП, тахикардии, атриовентрикулярной блокаде [11].

Прогностическое для повышения КДД в ЛЖ значение пиковой скорости позднего диастолического движения септальной части митрального фиброзного кольца  $a'_{septal}$  определено  $\leq 9$  см/с (рис. 1, а). Результаты проверки качества прогностической модели: AUC — 0,78 (95% ДИ (0,72—0,83),  $p<0,0001$ ); индекс Юдена — 0,45; чувствительность — 67,0% (95% ДИ (57,2—75,8)); специфичность — 78,2% (95% ДИ (69,6—85,2)); +LR — 3,07 (95% ДИ (2,1—4,4)); –LR — 0,42 (95% ДИ (0,3—0,6)).

### Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Контрольная группа (n=91)	Основная группа (n=212)	p (контрольная и основная)	Группа сравнения		p (1-я и 2-я группы)
				1-я (n=104)	2-я (n=108)	
Возраст, лет	64 [55; 73]	67 [60; 76]	U=8824,0, p=0,24	64 [58; 74]	70 [64; 78]	U=38,76, p<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,8 [27,1; 34,1]	30,7 [27,1; 34,7]	U=6125,5, p=0,24	30,8 [27,1; 34,1]	30,6 [27,1; 37,1]	U=5626,5, p=0,92
АГ	91 (100%)	212 (100%)	—	104 (100%)	108 (100%)	—
ИБС	62 (68,1%)	159 (75,0%)	$\chi^2=1,52$ , p=0,22	51 (49,0%)	108 (100,0%)	$\chi^2=69,07$ , p<0,001
Перенесенный ИМ	16 (17,6%)	61 (28,8%)	$\chi^2=4,21$ , p=0,04	10 (9,6%)	51 (47,2%)	$\chi^2=37,02$ , p<0,001
ХСН	28 (30,8%)	140 (66,0%)	$\chi^2=32,06$ , p<0,001	32 (30,8%)	108 (100,0%)	$\chi^2=134,85$ , p<0,001
NT-proBNP, пг/мл	122,5 [81,4; 278,5]	345,0 [149,0; 788,0]	U=17693,0, p<0,001	108,0 [46,7; 246,0]	695,0 [336,0; 2132,0]	U=474,0, p<0,001
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	109,5 [97,6; 123,8]	129,6 [109,2; 155,6]	U=7845,0, p<0,001	124,8 [103,4; 147,9]	134,5 [112,7; 165,6]	U=4498,0, p=0,01
Жесткость ЛЖ, мм рт. ст./мл	0,16 [0,09; 0,24]	0,30 [0,22; 0,44]	U=2482,0, p<0,001	0,12 [0,08; 0,19]	0,33 [0,28; 0,44]	U=1155,0, p<0,001
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	32,2 [28,1; 37,9]	44,5 [36,8; 51,9]	U=2397,0, p<0,001	32,3 [25,8; 37,4]	46,3 [38,3; 54,3]	U=1903,0, p<0,001
$Ar_{dur}-A_{dur}$	20 [12; 22]	32 [17; 50]	U=4727,5, p=0,006	25 [9; 29]	41 [30; 62]	U=4043,0, p=0,008
$a'_{septal}$ , см/с	12 [10; 16]	10 [8; 12]	U=3291,5, p<0,001	12 [11; 14]	9 [7; 10]	U=1591,5, p<0,001
$a'_{lateral}$ , см/с	13 [10; 15]	11 [9; 13]	U=4197,0, p<0,001	13 [12; 15]	10 [8; 11]	U=2042,5, p<0,001

Прогностическое для повышения КДД в ЛЖ значение пиковой скорости позднего диастолического движения латеральной части митрального фиброзного кольца  $a'_{lateral}$  установлено  $\leq 11$  см/с (рис. 1, б). Результаты проверки качества прогностической модели: AUC — 0,73 (95% ДИ (0,67—0,79),  $p < 0,0001$ ); индекс Юдена — 0,36; чувствительность — 75,5% (95% ДИ (66,2—83,3)); специфичность — 60,5% (95% ДИ (51,1—69,3)); +LR — 1,91 (95% ДИ (1,5—2,4)); -LR — 0,41 (95% ДИ (0,3—0,6)).

Гемодинамическими факторами, влияющими на показатели пиковых скоростей движения а септальной и латеральной частей митрального кольца, являются систолическая функция ЛП и КДД в ЛЖ: повышение сократимости предсердия увеличивает скорость пиков а, при повышении КДД в ЛЖ скорость пиков а снижается [1, 8].

По данным корреляционного анализа Спирмена определены статистически значимые взаимосвязи между повышением КДД в ЛЖ и индексом массы миокарда ЛЖ ( $r=0,39$ ,  $p < 0,001$ ), оперативной жесткостью ЛЖ ( $r=0,44$ ,  $p < 0,001$ ), индексом объема ЛП ( $r=0,52$ ,  $p < 0,001$ ).

Для повышения КДД в ЛЖ прогностическое значение индекса массы миокарда ЛЖ составило более 133,9 г/м<sup>2</sup>. Результаты проверки качества прогностической модели: AUC — 0,72 (95% ДИ (0,64—0,78),  $p < 0,0001$ ); индекс Юдена — 0,42; чувствительность — 50,9% (95% ДИ

(41,1—60,7)); специфичность — 90,9% (95% ДИ (81,3—96,6)); +LR — 5,60 (95% ДИ (2,6—12,3)); -LR — 0,54 (95% ДИ (0,4—0,7)).

Прогностическое значение оперативной жесткости миокарда ЛЖ (изменение внутрижелудочкового давления для заданного изменения объема) составило более 0,24 мм рт. ст./мл. Результаты проверки качества прогностической модели: AUC — 0,74 (95% ДИ (0,68—0,80),  $p < 0,0001$ ); индекс Юдена — 0,47; чувствительность — 90,7% (95% ДИ (83,6—95,5)); специфичность — 56,7% (95% ДИ (47,3—65,7)); +LR — 2,1 (95% ДИ (1,7—2,6)); -LR — 0,16 (95% ДИ (0,09—0,3)).

Прогностическое значение индекса конечно-систолического объема ЛП для повышения КДД в ЛЖ составило более 35,7 мл/м<sup>2</sup>. Результаты проверки качества прогностической модели по данным ROC-анализа: AUC — 0,84 (95% ДИ (0,79—0,89)); индекс Юдена — 0,52; чувствительность — 90,7% (95% ДИ (83,6—95,5)); специфичность — 61,7% (95% ДИ (52,2—70,6)); +LR — 2,37 (95% ДИ (1,9—3,0)); -LR — 0,15 (95% ДИ (0,08—0,3)).

Формирование и нарастание дилатации ЛП при ДД ЛЖ и повышении КДД в ЛЖ ассоциируются со снижением пиковых скоростей позднего диастолического движения митрального фиброзного кольца  $a'$ : определены статистически значимые взаимосвязи между индексом объема ЛП и скоростями пиков  $a'_{septal}$  ( $r=-0,52$ ,  $p < 0,001$ ),  $a'_{lateral}$  ( $r=-0,44$ ,  $p < 0,001$ ).

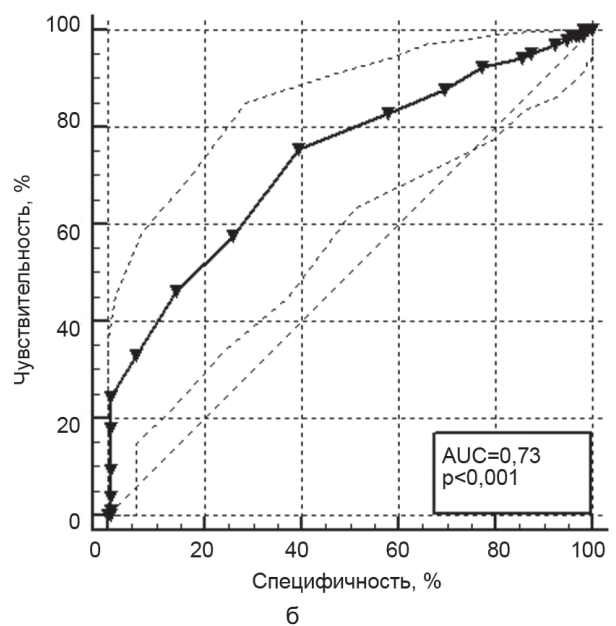
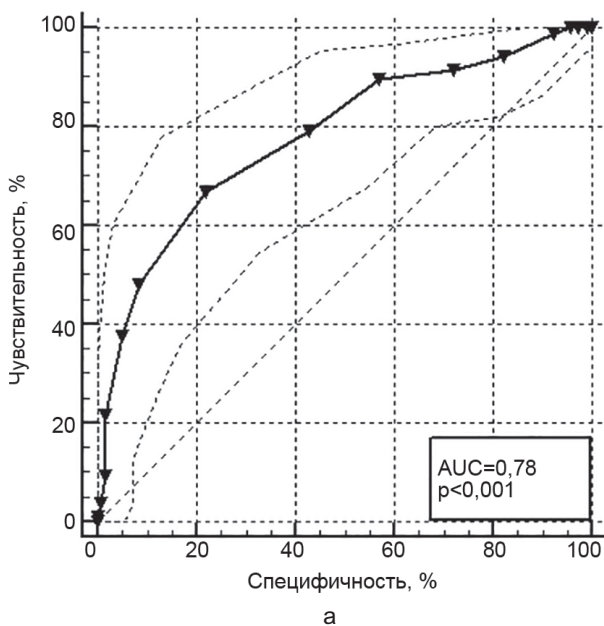


Рис. 1. Оценка диагностической ценности критериев для прогнозирования повышения КДД ЛЖ по данным ROC-анализа при пиковой скорости  $a'_{septal} \leq 9$  см/с (а) и  $a'_{lateral} \leq 11$  см/с (б)



Прогностическое для формирования дилатации ЛП при ДД ЛЖ и повышения КДД в ЛЖ значение пиковой скорости позднего диастолического движения септальной части митрального фиброзного кольца  $a'_{septal} \leq 11$  см/с. Результаты проверки качества прогностической модели по данным ROC-анализа: AUC — 0,85 (95% ДИ (0,79—0,90)); индекс Юдена — 0,53; чувствительность — 92,3% (95% ДИ (86,6—96,1)); специфичность — 61,0% (95% ДИ (47,4—73,5)); +LR — 2,37 (95% ДИ (1,7—3,3)); -LR — 0,13 (95% ДИ (0,07—0,2)) (рис. 2, а).

Прогностическое для формирования дилатации ЛП при ДД ЛЖ и повышении КДД в ЛЖ значение скорости пика движения  $a'_{lateral} \leq 11$  см/с. Результаты проверки качества прогностической модели по данным ROC-анализа: AUC — 0,76 (95% ДИ (0,70—0,82)); индекс Юдена — 0,42; чувствительность — 71,4% (95% ДИ (63,4—78,6)); специфичность — 70,5% (95% ДИ (57,4—81,5)); +LR — 2,42 (95% ДИ (1,6—3,6)); -LR — 0,41 (95% ДИ (0,3—0,5)) (рис. 2, б).

По данным корреляционного анализа Спирмена определены статистически значимые взаимосвязи:

- между тяжестью ДД ЛЖ и уровнями NT-proBNP ( $r=0,64$ ,  $p<0,001$ ), высокими функциональными классами ХСН NYHA ( $r=0,64$ ,  $p=0,001$ ), индексом объема ЛП ( $r=0,52$ ,  $p<0,001$ ), скоростью пиков  $a'_{septal}$  ( $r=-0,62$ ,  $p<0,001$ ),  $a'_{lateral}$  ( $r=-0,43$ ,  $p<0,001$ ),  $Ar_{dur}-A_{dur}$  ( $r=0,42$ ,  $p<0,001$ );

- между уровнями NT-proBNP и индексом объема ЛП ( $r=0,66$ ,  $p<0,001$ ), скоростью пиков движения  $a'_{septal}$  ( $r=-0,52$ ,  $p<0,001$ ),  $a'_{lateral}$  ( $r=-0,44$ ,  $p<0,001$ ), индексом массы миокарда ЛЖ ( $r=0,43$ ,  $p<0,001$ ), оперативной жесткостью ЛЖ ( $r=0,35$ ,  $p<0,001$ ),  $Ar_{dur}-A_{dur}$  ( $r=0,35$ ,  $p<0,001$ ).

Полученные закономерности позволяют заключить, что рассмотренные ультразвуковые показатели являются маркерами увеличения тяжести ДД ЛЖ, развития и прогрессии ХСН.

Таким образом, прогрессирующее увеличение массы и оперативной жесткости ЛЖ являются структурными аномалиями, способствующими повышению КДД в ЛЖ и формированию ДД ЛЖ II и III типов. Повышенное КДД в ЛЖ выступает как аномальная постнагрузка для сокращающегося ЛП, приводит к снижению сократительной способности и дилатации предсердия, формированию повышенного позднего диастолического трансмитрального градиента давления. Следствием этого является падение скорости и продолжительности пика А МК, увеличение длительности волны Ag в легочных венах и показателя  $Ar_{dur}-A_{dur}$ , снижение пиковых скоростей позднего диастолического движения  $a'$  митрального фиброзного кольца.

Падение скоростей пиков  $a'$  является предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с сердечной недостаточностью из-за снижения фракции выброса ЛЖ [11, 12].

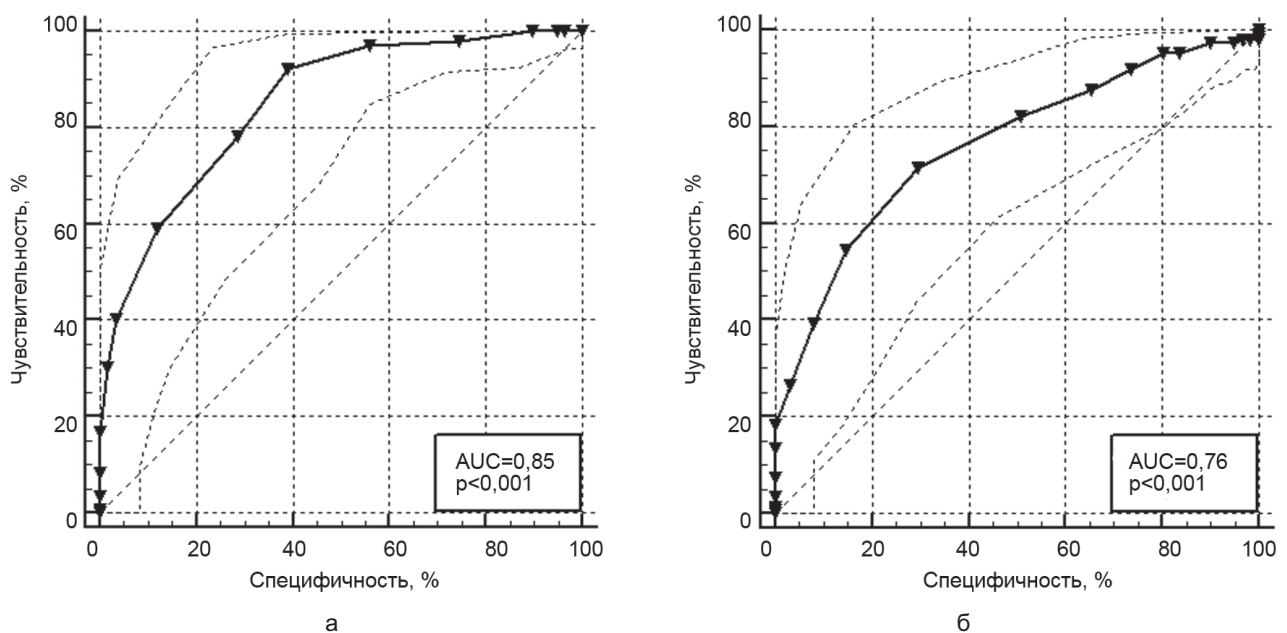


Рис. 2. Оценка диагностической ценности критериев для прогнозирования развития дилатации ЛП при ДД ЛЖ и повышении КДД в ЛЖ по данным ROC-анализа при скорости пика  $a'_{septal} \leq 11$  см/с (а) и  $a'_{lateral} \leq 11$  см/с (б)

## Выводы

1. Ультразвуковыми маркерами формирования высоких типов диастолической дисфункции левого желудочка, прогрессии хронической сердечной недостаточности, критериями диагностики повышенного конечно-диастолического давления в левом желудочке являются показатель  $A_{dur} - A'_{dur} \leq 32$  мс (чувствительность — 78,0%, специфичность — 71,4%), пиковые скорости позднего диастолического движения митрального фиброзного кольца  $a'_{septal} \leq 9$  см/с (чувствительность — 67,0%, специфичность — 78,2%),  $a'_{lateral} \leq 11$  см/с (чувствительность — 75,5%, специфичность — 60,5%).

2. Повышенное конечно-диастолическое давление в левом желудочке ассоциируется с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка более 133,9 г/м<sup>2</sup> (чувствительность — 50,9%, специфичность — 90,9%), оперативной жесткостью миокарда левого желудочка более 0,24 мм рт. ст./мл (чувствительность — 90,7%, специфичность — 56,7%), индексом конечно-систолического объема левого предсердия более 35,7 мл/м<sup>2</sup> (чувствительность — 90,7%, специфичность — 61,7%).

3. Прогностическими для формирования дилатации полости левого предсердия вследствие повышения конечно-диастолического давления при диастолической дисфункции левого желудочка являются скорости пиков позднего диастолического движения митрального фиброзного кольца  $a'_{septal} \leq 11$  см/с (чувствительность — 92,3%, специфичность — 61,0%),  $a'_{lateral} \leq 11$  см/с (чувствительность — 71,4%, специфичность — 70,5%).

## 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. Nagueh S. F., Smiseth O. A., Appleton C. P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29(4): 277—314.
2. Otto C. M., ed. *The Practice of Clinical Echocardiography. Fifth edition, Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2017. 965 p.*
3. Kloch-Badelek M., Kuznetsova T., Sakiewicz W. et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in European populations based on cross-validated diagnostic thresholds. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2012; 10: 2—9.
4. 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.
5. van Dalen B. M., Strachinaru M., van der Swaluw J., Geleijnse M. L. A simple, fast and reproducible echocardiographic approach to grade left ventricular diastolic function. *Int. J. Cardiovasc. Imag.* 2016; 32(5): 743—52.
6. Жерко О. М. Клиническая трансторакальная эхокардиография. Минск: Альфа-книга; 2016. 836 с. [Zherko O. M. *Clinical Transthoracic Echocardiography. Minsk: Alfa-kniga; 2016. 836 s. (in Russian).*]
7. Garcia M. J., Firstenberg M. S., Greenberg N. L. et al. Estimation of left ventricular operating stiffness from Doppler early filling deceleration time in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 280(2): H554—61.
8. Grant A. D., Negishi K., Negishi T. et al. Grading diastolic function by echocardiography: hemodynamic validation of existing guidelines. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2015; 13: 28.
9. Nagueh S. F., Appleton C. P., Gillebert T. C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22(2): 107—33.
10. Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т. Ультразвуковое исследование в оценке диастолического давления в левом желудочке. *Сердечная недостаточность.* 2009; 10(4): 221—36. [Ovchinnikov A. G., Ageev F. T. *Ultrasound in the evaluation of left ventricular diastolic pressure. Serdechnaya nedostatochnost.* 2009; 10(4): 221—36. (in Russian)]
11. Nagueh S. F. Non-invasive assessment of left ventricular filling pressure. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20(1): 38—48.
12. Yamamoto T., Oki T., Yamada H. et al. Prognostic value of the atrial systolic mitral annular motion velocity in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2003; 16(4): 333—9.

Поступила 05.12.2019.

Принята к печати 31.01.2020.



А. Н. ХАРХАЛЬ, Л. П. ТИТОВ

## СЕРОГРУППОВАЯ СТРУКТУРА *NEISSERIA MENINGITIDIS*, ЦИРКУЛИРОВАВШИХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ В ДОВАКЦИНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД (2011—2019)

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Установление серогрупповой принадлежности инвазивных и неинвазивных менингококков в динамике эпидемиологического процесса на территории Республики Беларусь в период 2011—2019 гг.

**Материал и методы.** Изучены 148 изолятов *N. meningitidis*: 119 инвазивных и 29 неинвазивных, выделенных от пациентов с менингококковой инфекцией, бактерионосителей и контактных лиц, из разных регионов Республики Беларусь за период 2011—2019 гг. Культивирование штаммов осуществляли на VCNT-агаре в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37°C и 5—10% CO<sub>2</sub> в течение 20—24 ч. Идентификацию и серогенотипирование проводили методом ПЦР в режиме реального времени.

**Результаты.** Менингококки, выделенные за 9 лет на территории Республики Беларусь, по серогруппам распределились следующим образом: В — 60,1%; С — 16,2%; W — 10,1%; А — 4,7%; Y — 2,0%; Z — 1,4%; другие серогруппы — 5,4%. Доля бактерий серогруппы Y выше среди неинвазивных изолятов. Менингококк серогруппы Z был выделен из отделяемого носоглотки у 2 взрослых мужчин из Могилевской области. Встречаемость менингококков серогруппы В чаще в группе детей до 5 лет, а серогруппы W — среди взрослых. Наибольшее серогрупповое разнообразие менингококков установлено у населения Минска и Могилевской области.

**Заключение.** Серогрупповая структура менингококков, циркулирующих среди населения Беларуси, разнообразна. Менингококки серогруппы В доминировали на всей территории страны. В то же время в последние годы наблюдается увеличение доли менингококков серогруппы W и снижение доли серогруппы А.

**Ключевые слова:** *Neisseria meningitidis*, менингококк, серогруппы, мониторинг, менингококковая инфекция, вакцинация.

**Objective.** Determination of *N. meningitidis* serogroups isolated on the territory of the Republic of Belarus between 2011—2019.

**Materials and methods.** 148 *N. meningitidis* strains including 119 invasive and 29 non-invasive meningococci isolated from patients with meningococcal infection, carriers and contacted people from different regions of the Republic of Belarus between 2011—2019 were studied. The strains were cultivated on the VCNT agar in a CO<sub>2</sub> incubator at 37°C and 5—10% CO<sub>2</sub> for 20—24 hours. Additional identifying as well as serogenotyping was carried out by the real-time PCR.

**Results.** The Belarussian meningococci isolated during 9 years distributed among the serogroups as follows: MenB — 60.1%, MenC — 16.2%, MenW — 10.1%, MenA — 4.7%, MenY — 2.0%, MenZ — 1.4%, other serogroups — 5.4%. The MenY proportion was higher among the non-invasive isolates. The MenZ meningococci were isolated from the nasopharynx swabs of 2 adult men from Mogilev region. The MenB meningococci occurrence was higher in the group of children under 5 and the MenW ones — among adults. The greatest serogroup variety was found in Minsk and Mogilev region.

**Conclusion.** The serogroup structure of meningococci circulating among the population of Belarus was diversified. The Men B serogroup dominated throughout the country. In the same time in recent years, the Men W proportion increased and the Men A proportion decreased.

**Key words:** *Neisseria meningitidis*, meningococcus, serogroups, surveillance, meningococcal infection, vaccination.

HEALTHCARE. 2020; 6: 11—18.

CIRCULATING ON BELARUS TERRITORY NEISSERIA MENINGITIDIS SEROGROUPS ISOLATED IN PREVACCINATION PERIOD, 2011—2019

H. N. Kharkhal, L. P. Titov

Менингококковая инфекция не утрачивает своей актуальности как в мире в целом, так и в Республике Беларусь в частности [1, 2]. Следует отметить, что за период с 1995 по 2018 г. отмечалось снижение заболеваемости генерализованной формой менингококковой инфекции (ГФМИ) с 4,02 до 0,44 случая на 100 000 насе-

ления [3, 4]. Факторы, ответственные за снижение общего показателя заболеваемости менингококковой инфекцией, неизвестны, но могут включать в себя уровень специфического популяционного иммунитета к антигенным вариантам, циркулирующим в настоящее время, а также изменения в характере поведенческих

факторов риска среди населения (скученность проживания, курение, посещение баров и др.) [5]. Все летальные случаи за этот период характеризовались развитием ГФМИ (менингококцемия, менингит). Наиболее частыми причинами, приводящими к летальному исходу, были поздние обращения за оказанием медицинской помощи и отказы от госпитализации [6].

По серологической структуре, которая детерминирована вариабельностью капсульного полисахарида, *N. meningitidis* внутри вида подразделяется на 12 серогрупп: А, В, С, Х, Y, Z, Е, W, Н, I, К и L [7]. Однако за 90% всех ГФМИ ответственны 5 серогрупп: А, В, С, W и Y [5, 7—9]. Менингококки, выделяемые от здоровых бактерионосителей, часто относятся к серогруппам Е, Х, Z [10], либо не имеют капсулы и, соответственно, являются серологически нетипируемыми [11]. Капсульные полисахариды основных серогрупп менингококка (А/В/С/W/Y) являются важными факторами вирулентности и ингибируют взаимодействие субкомпонента С1q системы комплемента с молекулами противоменингококковых антител, блокируя тем самым активацию системы комплемента по классическому пути и, соответственно, комплементзависимый киллинг бактерий [12].

Оперон биосинтеза капсульного полисахарида состоит из 3—7 генов для разных серогрупп, имеет более низкое содержание GC (гуанин — цитозин) (25—46%), чем общее содержание GC менингококковых геномов (50—55%) [13]. На экспрессию капсулы также влияет ген *KpsF* (арабинозо-5-фосфатизомераза), инактивация которого приводит к снижению синтеза сиаловых кислот капсулы [12]. В синтезе капсулы менингококка участвуют гены *cps*, регуляторный фактор *tex*, оперон *galE-rfbBAC* [12, 14, 15]. Хромосомный локус *cps* разделен на 6 регионов: А—D, D' и Е. Гены из региона А (*csaA/B/C/D*) кодируют ферменты биосинтеза и полимеризации полисахаридов; гены регионов В (*ctrE* и *ctrF*) и С (*ctrA/B/C/D*) кодируют белки, переносящие полисахариды из цитоплазмы на поверхность клетки; гены региона D вовлечены в процессы синтеза липополисахарида, а гены региона D' кодируют метилтрансферазу; функция генов региона Е не известна [15]. Специфичными для отдельных серогрупп являются гены: *csaA/B/C/D* (серогруппа А), *ctrG*, *csb*, *cssA/B/C* (серогруппа В), *ctrG*, *cssE*, *csC*, *cssA/B/C* (серогруппа С), *galU*, *ctrG*, *cssF*, *csy*, *cssA/B/C*

(серогруппа Y), *galU*, *ctrG*, *cssF*, *csw*, *cssA/B/C* (серогруппа W), *csxA/B/C* (серогруппа X) [12, 14].

Менингококковая капсула серогруппы В является слабым иммуногеном, что связано со структурной схожестью капсульного антигена серогруппы В и тканевых антигенов человека, таких как молекула адгезии нервных клеток N-CAM. В связи с этим для разработки вакцины осуществлялся поиск эффективных некапсульных мишеней в качестве новых компонентов вакцин [12]. Конъюгированные менингококковые вакцины против серогрупп А, С, W и Y развивают адаптивный иммунитет, в том числе в очень раннем возрасте [9]. Способность менингококка обмениваться генами, ответственными за синтез капсулы, может привести к ее модификации и, соответственно, смене серогруппы (switching) [16]. Вакцинация населения также является триггерным фактором для рекомбинации капсульных антигенов менингококка, что выражается в «появлении» или «исчезновении» определенных серогрупп, приводя к увеличению доли минорных серогрупп в структуре заболеваемости [5, 9, 17—20].

Цель исследования — установить серогрупповую принадлежность менингококков, выделенных от пациентов и бактерионосителей в динамике эпидемиологического процесса путем молекулярно-генетического типирования в Республиканской референс-лаборатории по диагностике инвазивных бактериальных заболеваний РНПЦ эпидемиологии и микробиологии в период 2011—2019 гг.

### Материал и методы

Материалом для исследования явились 148 изолятов *N. meningitidis*, выделенных в период с февраля 2011 по апрель 2019 г. из биологического материала 119 (80,4%) пациентов с ГФМИ и 29 (19,6%) бактерионосителей в различных регионах Беларуси: Минск — 41,2% (47 пациентов / 14 носителей); Брестская и Могилевская области — 19,6% (27/2 и 22/2 соответственно); Гродненская область — 8,1% (10/2); Витебская — 7,4% (9/2); Минская — 2,7% (3/1); Гомельская — 1,4% (1/1). Распределение по годам следующее: 2011 г. — 2,0%; 2012 г. — 2,0%; 2013 г. — 12,8%; 2014 г. — 9,5%; 2015 г. — 18,2%; 2016 г. — 16,9%; 2017 г. — 20,9%; 2018 г. — 8,7%; 2019 г. — 8,7%. Изоляты были получены от пациентов в возрасте от 1 мес до 86 лет (средний — 18 лет, межквартильный размах

1 год и 1 мес — 27 лет). Возраст бактерионосителей колебался от 5 мес до 59 лет (средний — 28,8 года, межквартильный размах 8—48 лет). Среди представителей обеих групп преобладали мужчины — 52%.

Культивирование микроорганизмов осуществляли с использованием GC-агара (Conda, Испания), с добавлением 20% лошадиной сыворотки крови («Химмедсинтез», Беларусь) и коммерческой добавки VCNT (Himedia, Индия) в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37°C и 5—10% CO<sub>2</sub> в течение 20—24 ч.

Для экстракции ДНК из культур *N. meningitidis* применяли метод кипячения. Для этого 18—24-часовую культуру суспензировали (до 3,0 McF) в 500 мкл 10 ммоль Трис-буфера (pH=8,0) (Fermentas, Латвия). Затем суспензию клеток кипятили при 100°C в течение 10 мин, после чего пробирки центрифугировали при 12 000 об/мин в течение 4 мин.

Экстракцию ДНК из образцов биологического материала (СМЖ, плазма или сыворотка крови, цельная кровь, замороженные ткани мозга) проводили коммерческими наборами innuPREP Blood DNA Mini Kit (analytic jena, Германия) и NucleoSpin® Blood MiniKit (Macherey-Nagel, Германия) согласно инструкциям производителя.

Молекулярно-генетическую идентификацию изолятов проводили методом ПЦР в режиме реального времени с детекцией гена супероксиддисмутазы *C (sodC)* в соответствии с рекомендациями ВОЗ и CDC (Центр по контролю и профилактике заболеваний, Атланта, США) [21]. Серогрупповую принадлежность штаммов *N. meningitidis* определяли методом ПЦР в режиме реального времени с детекцией генов *synD* (серогруппа В), *synE* (серогруппа С), *sacB* (серогруппа А), *xcbB* (серогруппа Х), *synG* (серогруппа W), *xcbB* (серогруппа Х) и *synF* (серогруппа Y) в соответствии с рекомендациями ВОЗ и CDC [21]. ПЦР в режиме реального времени проводили на амплификаторе Rotor-gene 3000 (Corbett Research, Австралия) с установленной программой температурных режимов: 1 цикл при 95°C в течение 10 мин, далее 45 циклов при 95°C в течение 15 с и при 60°C в течение 60 с с детекцией флуоресценции на канале FAM. Методом ПЦР с последующей детекцией результатов в агарозном геле определяли гены *IcbB* (серогруппа L), *capZC* (серогруппа Z) и *cap29EH* (серогруппа E) [22]. Последовательности использованных прайме-

ров и зондов, применяемых для идентификации и серогенотипирования менингококка, представлены в табл. 1.

Ввод, статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью программ пакета Microsoft Office version 13.0. Для статистической оценки использовали критерий  $\chi^2$ . Различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

**Серогрупповая структура популяции менингококков среди инвазивной и неинвазивной форм менингококковой инфекции.** Среди всех исследованных менингококков 119 (80,4%) изолятов были выделены от пациентов с инвазивными формами менингококковой инфекции (менингит, менингококцемия) и 29 (19,6%) — из отделяемого носоглотки бактерионосителей и контактных лиц. На рис. 1 (цвет. вклейка) представлена серогрупповая структура инвазивных и неинвазивных изолятов менингококка. Так, при ГФМИ изоляты относились к 5 серогруппам: А (4,2%), доминирующая серогруппа В (60,5%), С (17,6%), W (10,1%) и Y (0,9%). Для 8 (6,7%) из 119 изолятов серогруппа не определена. Среди неинвазивных изолятов было выделено 6 серогрупп: А (6,9%), В (58,7%), С (10,3%), W (10,3%), Y (6,9%) и Z (6,9%).

Таким образом, как среди пациентов, так и среди бактерионосителей серогруппа В является доминирующей, статистически значимых различий между долями серогрупп А, В и W не обнаружено ( $p > 0,05$ ). Однако, по данным стран Европы, с 2013 г. отмечалось увеличение доли менингококков серогруппы W, относящихся к гиперинвазивному клональному комплексу CC-11, вызывающих ГФМИ [23—26]. Доля серогруппы С преобладает в группе пациентов, однако не является статистически достоверной. Серогруппа Y выше на 6% в группе носителей ( $p = 0,038$ ). При исследовании назофарингеальных менингококков в Польше доля серогрупп Y и E достигали до 11,1 и 15,1% соответственно, в то время как процент W был достаточно низким [27]. Доля нетипируемых менингококков снизилась до 6,7%, вместе с тем в период с 2006 по 2010 г. она составляла 15,8% [28].

**Серогрупповая принадлежность менингококков в зависимости от пола и возраста пациентов и бактерионосителей.** В группе

## Праймеры для детекции и серотипирования менингококка [21, 22]

Назначение праймера / зонда	Название и нуклеотидная последовательность праймера / зонда (от 5'-конца к 3'-концу цепи)
Определение серогруппы А	sacB-F: aaaattcaatgggtatatcacgaaga sacB-R: atatggtgcaagctggttcaatag sacB-зонд: FAM-ctaaaagt-BHQ1-aggaagggcactttgtggcataat-SpC6
Определение серогруппы В	synD-F: gctacccatttcagatgattgt synD-R: accagccgaggggttattctac synD-зонд: FAM-aagagatgggyaacaact-BHQ1-atgtaatgtcttattt-SpC6
Определение серогруппы С	synE-F: ccctgagtatgcaaaaaaatt synE-R: tgctaatacccgcctgaatg synE-зонд: FAM-tttcaatgct-BHQ1-aatgaataccaccggtttttgc-SpC6
Определение серогруппы W	synG-F: tatttatggaagcagtggtgtatg synG-R: ttgccattccagaaatcacc synG-зонд: FAM-aaatatggagcgaatgattacagtaactataatgaa-SpC6
Определение серогруппы X	xcbB-F: tgtcccaaccgtttattgg xcbB-R: tgctgctatcatagccgcc xcbB-зонд: FAM-tgtttgccacatgaatggcgg-BHQ1
Определение серогруппы Y	synF-F: tccgagcaggaaattatgagaatac synF-R: ttgctaaaatcattcgtccatata synF-зонд: FAM-tatggtgt-BHQ1-acgatatccctatccttgcctataat-SpC6
Определение серогруппы E	cap29EH-F: ttggcggttgaaaccttac cap29EH-R: gcgtatcatgctccattacca
Определение серогруппы L	lcbB-F: ttggaatgtaccctctcctctg lcbB-R: taacagtcctgatatacctccgta
Определение серогруппы Z	capZC-F: tattggcctgagcaccg capZC-R: aggcgtaccgtctgtaactg
Видовая идентификация <i>N. meningitidis</i>	sodC-F: gcacacttaggtgattacctgcat sodC-R: ccaccctgtggatcataataga sodC-зонд: FAM-catgatggcacagcaacaatcctgttt-BHQ1

мужчин обнаружены менингококки серогруппы Z. Статистически значимых различий в распределении серогрупп как у мужчин (n=78), так и у женщин (n=70) не обнаружено (p>0,05): лидируют серогруппы В (55,1% мужчин и 65,8% женщин), С (14,1% мужчин и 18,6% женщин) и W (14,1% мужчин и 5,7% женщин).

Результаты исследования распределения серогрупп менингококка среди детей до 5 лет, а также лиц старше 5 лет представлены на рис. 2 (цв. вклейка). Отмечено, что, несмотря на доминирование серогруппы В в обеих группах, менингококк группы В на 23,2% чаще встречается в группе детей до 5 лет (p=0,005), в то время как серогруппы W на 9% чаще в группе лиц старше 5 лет (p=0,03). Изоляты серогруппы Z были идентифицированы у 2 мужчин в возрасте 50 и 59 лет. Статистически значимых различий между другими серогруппами не отмечено (p>0,05).

**Серогруппокартирование изолятов менингококков на территории Республики Беларусь.** Исследованные изоляты менингококков получены из всех областей Республики

Беларусь: Брестской — 19,6%; Витебской — 7,4%; Гомельской — 1,4%; Гродненской — 8,1%; Могилевской — 19,6%; Минска и Минской области — 43,9% (рис. 3, цв. вклейка).

Изоляты серогруппы В представлены на территории всей республики, средний показатель составил 63% в анализируемый период, что выше, чем в 2006—2010 гг. (45,7%) [28]. Доля менингококков серогруппы В варьирует от 42% в Могилевской области (12 / 29) до 75% в Гродненской (9 / 12). Статистически значимых различий между долями серогруппы В в областях не отмечено (p>0,05). Изоляты менингококков серогруппы А были обнаружены только на территории Брестской области и Минска — 10 и 6% соответственно. Изоляты серогруппы С выявлялись на всей территории республики, за исключением Витебской области. Их доля варьировала от 10% в Брестской и Могилевской областях, до 23% в Минске и Минской области.

Менингококки серогруппы W не обнаруживались на территории Гомельской и Гродненской областей, а их доля на территории страны в среднем достигает 15%. Однако отмечено,

что на территории Могилевской области серогруппа W встречается на 19% чаще, чем в Минске ( $p=0,005$ ), что, возможно, связано с близостью Российской Федерации, где также отмечается увеличение циркуляции возбудителя менингококковой инфекции серогруппы W [25, 29, 30]. В странах Евросоюза с 2013 г. также растет заболеваемость, вызванная менингококком серогруппы W [23].

Изоляты серогруппы Y дважды были выявлены на севере страны (в 2013 г. в Орше и в 2018 г. в Витебске), что на 16% чаще, чем в Минске ( $p=0,002$ ). Изоляты серогруппы Z также дважды обнаружены в Могилеве в 2017 г. Высокая доля менингококков серогруппы Y характерна для Скандинавских стран: в Швеции достигает 49%, Норвегии — 46%, Финляндии — 36% [31].

Штаммы менингококка, серогруппу которых не удалось установить (8 / 148, 5,4%), были выделены в Могилевской ( $n=5$ ), Брестской, Гродненской и Минской областях (по 1 в каждой области). Отмечено, что количество изолятов менингококка с неустановленной серогруппой в Могилевской области было на 16% больше, чем в Минской ( $p=0,005$ ). Из соседних стран (Россия, Украина, Польша, Литва, Латвия) наибольшая доля менингококков с неустановленной серогруппой отмечена на территории Литвы (до 32%) [31].

**Многолетняя динамика серогрупповой структуры менингококков.** Менингококки для серогенотипирования были изолированы в 2011—2019 гг. В 2012 г. в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Респуб-

лики Беларусь от 20.09.2012 № 1102 начался эпиднадзор за инвазивными бактериальными заболеваниями у детей в возрасте до 5 лет на базе Городской детской инфекционной клинической больницы г. Минска и Гродненской областной инфекционной клинической больницы (табл. 2).

Как видно из табл. 2, менингококки серогруппы B доминировали в течение всего периода наблюдения, однако в целом их доля имела тенденцию к снижению. Так, в 2010 г. доля менингококков серогруппы B составляла 68% [2], что на 30% больше, чем в 2018 г. Вместе с тем доля менингококков серогрупп C и W также возрастает с 2014 по 2019 г. Интересно отметить, что за последние 4 года не было обнаружено менингококков серогруппы A, хотя еще в 2013—2015 гг. ее доля доходила до 14,3%, а в 2010 г. составляла 16% [2, 28]. Подобная тенденция к снижению частоты встречаемости серогруппы A и к повышению W за последние годы также была отмечена в Москве [29]. В целом тенденции к увеличению в серогрупповой структуре доли циркулирующих менингококков минорных серогрупп представляют интерес и требуют дальнейшего изучения.

Возбудитель обладает кассетой капсульных генов, детерминирующих структуру серогрупповых антигенов и механизмы их переключения. Используя эти механизмы, менингококки способны избежать воздействия иммунного ответа, получая преимущества для выживания, способности распространяться и вызвать вспышку инфекции. Так, в ряде стран Европы обнаруживались штаммы с генотипом переключения серогруппы C на B,

Таблица 2

**Частота выявления серогрупп менингококка в период 2011—2019 гг.**

Серогруппа	Количество изолятов менингококка									ВСЕГО
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
A	—	—	1 (5,3%)	2 (14,3%)	4 (14,8%)	—	—	—	—	7 (4,7%)
B	3 (100%)	2 (66,7%)	13 (68,4%)	10 (71,4%)	19 (70,4%)	16 (64%)	17 (54,8%)	5 (38,5%)	4 (30,8%)	89 (60,1%)
C	—	1 (33,3%)	2 (10,5%)	1 (7,1%)	3 (11,1%)	5 (20%)	8 (25,8%)	2 (15,4%)	2 (15,4%)	24 (16,2%)
W	—	—	—	1 (7,1%)	1 (3,7%)	4 (10%)	4 (12,9%)	2 (15,4%)	3 (23,1%)	15 (10,1%)
Y	—	—	2 (10,5%)	—	—	—	—	1 (7,7%)	—	3 (2,0%)
Z	—	—	—	—	—	—	2 (6,5%)	—	—	2 (1,4%)
Не установлена	—	—	1 (5,3%)	—	—	—	—	3 (23,1%)	4 (30,8%)	8 (5,4%)
<b>ВСЕГО</b>	<b>3 (2,0%)</b>	<b>3 (2,0%)</b>	<b>19 (12,8%)</b>	<b>14 (9,5%)</b>	<b>27 (18,2%)</b>	<b>25 (16,9%)</b>	<b>31 (20,9%)</b>	<b>13 (8,8%)</b>	<b>13 (8,8%)</b>	<b>148</b>

выделенные либо после введения массовой вакцинации против менингококка серогруппы С, либо во время эпидемий. Описаны также штаммы с заменой серогрупповых антигенов в ряде стран: в Китае (серогруппа А на С), Новой Зеландии (серогруппа W на С) [12], США (серогруппа В на С) [5], Канаде (серогруппа Y на В) [32]. Капсульное переключение сопровождалось изменением структуры генов белков наружной мембраны *fetA* и *porA* [5, 18].

В настоящее время в мире в целях иммунопрофилактики менингококковой инфекции рекомендуется использовать 3 типа менингококковых вакцин: полисахаридную, конъюгированную и мультипептидную [33]. Полисахаридные вакцины представлены очищенными, теплостабильными, лиофилизированными инкапсулированными полисахаридами менингококка серогрупп А, С, W и Y (моновалентные и поливалентные формы), однако они постепенно выходят из употребления из-за низкой иммуногенности [7, 8, 33—35]. В отличие от полисахаридных, менингококковые конъюгированные вакцины имеют долгосрочные эффекты и могут обеспечить эффективную защиту населения от менингококков различных серогрупп в разных возрастных группах, что в значительной степени снижает бремя менингококковой инфекции, вызванной менингококком серогрупп А, С, W и Y [7, 12, 24, 33, 35, 36]. Мультипептидные вакцины, полученные из везикул наружной мембраны и субкапсулярных белков (fHbp 45 и fHbp 55 — вакцина Trumenba; fHbp 1, NHBA 2, NadA 8, PorA VR2:4 — вакцина Bexsero), были разработаны для борьбы с инфекцией, вызванной менингококком серогруппы В [12, 34, 36—38].

Всемирная организация здравоохранения рекомендует проведение массовой вакцинации в странах с заболеваемостью от 2 случаев на 100 000 населения, а также в странах с частыми эпидемиями инвазивных бактериальных заболеваний [33]. После внедрения конъюгированных противоменингококковых вакцин в Великобритании и Африке было отмечено снижение заболеваемости и летальности, а также числа носителей и усиление популяционного иммунитета [18, 33].

Во многих странах Европы, а также в Российской Федерации зарегистрированы и используются в программах вакцинации как моновалентные, так и поливалентные противоме-

нингококковые вакцины [24]. Так, в Польше по состоянию на 2019 г. зарегистрированы 3 вакцины — моновалентная С, моновалентная В и квадριвалентная ACYW — которые не входят в Национальный календарь профилактических прививок и доступны на платной основе [39]. Встречаемость менингококков серогрупп В, С, W и Y, выделенных от детей до 5 лет в Польше, близка к данным, полученным в нашем исследовании. В России зарегистрированы мультивалентные конъюгированные вакцины и, в соответствии с национальной стратегией, вакцинации подлежат только лица, входящие в группы риска, призывники на срочную службу в армии и в эндемичных районах [24].

В 2018 г. в Республике Беларусь зарегистрирована противоменингококковая вакцина серогруппы В [6, 40], которая не включена в Национальный календарь профилактических прививок. Вакцина содержит варианты белка fHbp подсемейства А и В и рекомбинантный липопротеин rLP2086, хорошо переносится у подростков и детей младшего возраста и вызывает длительный иммунный ответ [41].

Таким образом, для успешного проведения вакцинации и снижения заболеваемости и уровня бактерионосительства необходим постоянный мониторинг структуры популяции менингококка с определением серогруппы и субтипов белков, входящих в состав вакцин, молекулярно-генетическими методами (ПЦР, секвенирование) в рамках республиканского мониторинга за инвазивными бактериальными заболеваниями. Однако существует опасность того, что полная элиминация бактерионосительства приведет к снижению естественного иммунитета к перекрестно-реагирующим белковым антигенам менингококка [42].

## Выводы

1. Молекулярно-генетический мониторинг серогрупповой структуры популяции менингококков установил, что серогруппа В доминирует среди инвазивных (60,5%) и неинвазивных (58,7%) изолятов, а доля менингококков серогруппы Y выше среди неинвазивных менингококков на 6% ( $p=0,038$ ).

2. Распределение серогрупп менингококков в зависимости от возраста пациентов, контактных лиц и бактерионосителей свидетельствует о том, что изоляты серогруппы В у детей до 5 лет встречаются на 23,2% чаще



( $p=0,005$ ), в то время как изоляты серогруппы W на 9% чаще выявляются у лиц старше 5 лет ( $p=0,03$ ).

3. Анализ территориального распределения серогрупп менингококков показал, что на всей территории страны доминируют менингококки серогруппы B (42—75%). Наибольшая частота встречаемости менингококков серогруппы W характерна для Могилевской области (24%), а серогруппы Y — для Витебской (18%).

4. Многолетняя динамика эпидемического процесса менингококковой инфекции свидетельствует о том, что с 2014 г. наметилась тенденция к снижению доли менингококков серогруппы B с 71,4 до 30,8% и повышение доли менингококков серогрупп C и W до 7,1—15,4 и 23,1% соответственно.

#### Контактная информация:

Хархаль Анна Николаевна — аспирант лаборатории клинической и экспериментальной микробиологии. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии.

Ул. Филимонова 23, 220114, г. Минск.

E-mail: anna-madlen69@yandex.ru.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. П. Т.

Сбор и обработка материалов: А. Н. Х.

Статистическая обработка данных: А. Н. Х.

Написание текста: А. Н. Х.

Редактирование: Л. П. Т.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Титов Л. П., Давыдов А. В., Хархаль А. Н. и др. Совершенствование эпидемиологического надзора за инвазивными бактериальными заболеваниями в Республике Беларусь. В сб. науч. тр.: Здоровье и окружающая среда: Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 90-летию санитар.-эпидемиол. службы Республики Беларусь, Минск, 28 окт. 2016 г./ Минск; 2016. Т. 2: 215—9. [Titov L. P., Davydov A. V., Kharkhal A. N. i dr. Improving the epidemiological surveillance for invasive bacterial diseases in the Republic of Belarus. In: Sanitary and epidemiological service of the Republic of Belarus: history, current problems at the present stage and development prospects: International scientific-practical conference "Health and the environment" dedicated to the 90th anniversary of the sanitary-epidemiological service of the Republic of Belarus. Minsk; 2016; Vol. 2: 215—9. (in Russian)]
2. Титов Л. П. Менингококковая инфекция: современное состояние проблемы. *Здравоохранение*. 2010; 12: 15—23. [Titov L. P. Meningococcal infection: current state of the problem. *Healthcare*. 2010; 12: 15—23. (in Russian)]
3. Горбачёва Е. В. Проявления эпидемического процесса менингококковой инфекции в Республике Беларусь за 1995—2016 гг. *Фундаментальная наука в современной медицине. Материалы сателл. дистанцион. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Минск, 3 марта 2017 г. / Белорус. гос. мед. ун-т; под ред. А. В. Сикорского [и др.]. Минск; 2017: 69—74. [Gorbacheva E. V. Manifestations of the epidemic process of meningococcal infection in the Republic of Belarus for 1995—2016. In: Fundamental science in modern medicine 2017: materials of the satellite remote scientific and practical conference of students and young scientists. Minsk; 2017: 69—74. (in Russian)]*
4. Kharkhal H. N., Titov L. P. Serogroup diversity and antibiotic susceptibility of *Neisseria meningitidis*: Meningococcus infection monitoring in Belarus. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2019; 66(4): 443—57.
5. Harrison L. H. Epidemiological profile of meningococcal disease in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50(Suppl. 2): S37—44.
6. Эпидемиологическая ситуация по менингококковой инфекции в Республике Беларусь. Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/ru/novoe-na-sayte/epidemsituatsiya-po-meningokokkovoy-infektsii>. Дата доступа: 23.05.2019. [Meningococcal infection epidemiology Available at: <http://minzdrav.gov.by/ru/novoe-na-sayte/epidemsituatsiya-po-meningokokkovoy-infektsii/> (accessed 23 May 2019). (in Russian)]
7. Santos-Neto J. F., Ferreira V. M., Feitosa C. A. et al. Carriage prevalence of *Neisseria meningitidis* in the Americas in the 21st century: a systematic review. *Braz. J. Infect. Dis.* 2019; 23(4): 254—67.
8. Burman C., Serra L., Nuttens C. et al. Meningococcal disease in adolescents and young adults: a review of the rationale for prevention through vaccination. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2019; 15(2): 459—69.
9. Aga A. M., Mekonnen Y., Urga K. Epidemic risk of *Neisseria meningitidis* capsular switching between serogroups: the effect of immunological pressure. *MOJ Immunol.* 2015; 2(5): 00060.
10. Vogel U., Claus H., von Myller L. et al. Bacteremia in an immunocompromised patient caused by a commensal *Neisseria meningitidis* strain harboring the capsule null locus (cni). *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42(7): 2898—901.
11. Harrison O. B., Cole K., Peters J. et al. Genomic analysis of urogenital and rectal *Neisseria meningitidis* isolates reveals encapsulated hyperinvasive meningococci and coincident multidrug-resistant gonococci. *Sex Transm. Infect.* 2017; 93(6): 445—51.
12. Tzeng Y. L., Thomas J., Stephens D. S. Regulation of capsule in *Neisseria meningitidis*. *Crit. Rev. Microbiol.* 2016; 42(5): 759—72.
13. Harrison O. B., Claus H., Jiang Y. et al. Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(4): 566—73.
14. Hao W., Ma J. H., Warren K. et al. Extensive genomic variation within clonal complexes of *Neisseria meningitidis*. *Genome Biol. Evol.* 2011; 3: 1406—18.
15. Ispasanie E., Micoli F., Lamelas A. et al. Spontaneous point mutations in the capsule synthesis locus leading to structural and functional changes of the capsule in serogroup A meningococcal populations. *Virulence*. 2018; 9(1): 1138—49.
16. Wasko I., Hryniewicz W., Skoczynska A. Significance of meningococcal hyperinvasive clonal complexes and their influence on vaccines development. *Pol. J. Microbiol.* 2015; 64(4): 313—21.
17. Lee H., Seo Y., Kim K. H. et al. Prevalence and serogroup changes of *Neisseria meningitidis* in South Korea, 2010—2016. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 5292.
18. Wang X., Shutt K. A., Vuong J. T. et al. Changes in the population structure of invasive *Neisseria meningitidis* in the

- United States after quadrivalent meningococcal conjugate vaccine licensure. *J. Infect. Dis.* 2015; 211(12): 1887—94.
19. Maiden M. C. J. The impact of nucleotide sequence analysis on meningococcal vaccine development and assessment. *Front. Immunol.* 2019; 9: 3151.
20. Harrison L. H., Jolley K. A., Shutt K. A. et al. Antigenic shift and increased incidence of meningococcal disease. *J. Infect. Dis.* 2006; 193(9): 1266—74.
21. Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*: WHO manual, 2nd ed. Geneva : WHO Press; 2011. 323 p.
22. Zhu H., Wang Q., Wen L. et al. Development of a multiplex PCR assay for detection and genogrouping of *Neisseria meningitidis*. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50(1): 46—51.
23. Krone M., Gray S., Abad R. et al. Increase of invasive meningococcal serogroup W disease in Europe, 2013 to 2017. *Euro Surveill.* 2019; 24(14).
24. Borrow R., Alarcyn P., Carlos J. et al. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert Rev. Vaccines.* 2017; 16(4): 313—28.
25. Миронов К. О., Животова В. А., Матосова С. В. Характеристика *Neisseria meningitidis* серогруппы W, циркулирующих на территории Москвы, с помощью массового параллельного секвенирования. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 16(4): 33—8. [Mironov K. O., Zhivotova V. A., Matosova S. V. Whole genome characterization of *Neisseria meningitidis* W serogroup isolates circulating in Moscow. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika.* 2017; 16(4): 33—8. (in Russian)]
26. Knol M. J., Hahne S. J. M., Lucidarme J. et al. Temporal associations between national outbreaks of meningococcal serogroup W and C disease in the Netherlands and England: an observational cohort study. *Lancet Public Health.* 2017; 2(10): e473—82.
27. Korzeniewski K., Konior M. Evaluation of *Neisseria meningitidis* carriage with the analysis of serogroups, genogroups and clonal complexes among Polish soldiers. *Pol. J. Microbiol.* 2018; 67(4): 493—500.
28. Глазкова С. Э., Носова Е. С., Бакаева Т. Н. и др. Молекулярно-генетический мониторинг *Neisseria meningitidis* на территории Республики Беларусь (2006—2010 гг.). Здравоохранение. 2011; 11: 10—4. [Glazkova S. E., Nosova E. S., Bakayeva T. N. i dr. Molecular genetic monitoring of *Neisseria meningitidis* in the Republic of Belarus (2006—2010). *Healthcare.* 2011; 11: 10—4. (in Russian)]
29. Матосова С. В., Миронов К. О., Платонов А. Е. и др. Молекулярно-биологический мониторинг возбудителей гнойного бактериального менингита на современном этапе. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018; 7(1): 93—9. [Matosova S. V., Mironov K. O., Platonov A. E. i dr. Molecular biological monitoring of pathogens of purulent bacterial meningitis at the present stage. *Infectsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2018; 7(1): 93—9. (in Russian)]
30. Мартынова Г. П., Кутищева И. А., Дмитриева Г. М. и др. Менингококковая инфекция в Красноярском крае: проблемы и перспективы иммунопрофилактики. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение.* 2018; 7(3): 73—9. [Martynova G. P., Kutisheva I. A., Dmitrieva G. M. i dr. Meningococcal infection in the Krasnoyarsk Territory: problems and prospects of immunization. *Infectsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2018; 7(3): 73—9. (in Russian)]
31. Peterson M. E., Li Y., Bita A. et al. Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey. *J. Glob. Health.* 2019; 9(1): 010409.
32. Tsang R. S., Law D. K., Tyler S. D. et al. Potential capsule switching from serogroup Y to B: the characterization of three such *Neisseria meningitidis* isolates causing invasive meningococcal disease in Canada. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2005; 16(3): 171—4.
33. Crum-Cianflone N., Sullivan E. Meningococcal vaccinations. *Infect. Dis. Ther.* 2016; 5(2): 89—112.
34. Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Менингококковое носительство: эпидемиология, возбудитель, формирование иммунной защиты. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 5(96): 87—97. [Kostyukova N. N., Bekhalo V. A. Meningococcal carriage: epidemiology, pathogen, formation of immune defense. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika.* 2017; 5(96): 87—97. (in Russian)]
35. Rodrigues C. M. C., Maiden M. C. J. A world without bacterial meningitis: how genomic epidemiology can inform vaccination strategy. *F1000Res.* 2018; 7: 401.
36. Gottfredsson M. Commentary: unveiling new aspects of meningococcal carriage and disease prevention. *J. Clin. Microbiol.* 2016; 54(1): 2—4.
37. Tommassen J., Arenas J. Biological functions of the secretome of *Neisseria meningitidis*. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2017; 7: 256.
38. Baldovin T., Lazzari R., Cocchio S. et al. Invasive meningococcal disease in the Veneto region of Italy: a capture-recapture analysis for assessing the effectiveness of an integrated surveillance system. *BMJ open.* 2017; 7(4): e012478.
39. Drozd-Dabrowska M., Topczewska K., Korzen M. et al. Parental knowledge about meningococcal disease and vaccination uptake among 0—5 years old polish children. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019; 16(2): pii: E265.
40. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата доступа: 25 ноября 2018 года. [State Drug Register Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (accessed 25 November 2018). (in Russian)]
41. Boan P., Metasan N., Tempone S. et al. *Neisseria meningitidis* porA, fetA and fHbp gene distribution in Western Australia 2000 to 2011. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14(1): 686—92.
42. Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Современные менингококковые вакцины и бактерионосительство. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2019; 9(2): 81—9. [Kostyukova N. N., Bekhalo V. A. Modern meningococcal vaccines and bacteriocarriers. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Hot issues.* 2019; 9(2): 81—9. (in Russian)]

Поступила 11.02.2020.

Принята к печати 27.03.2020.

<sup>1</sup>В. В. ДАВЫДОВ, <sup>1</sup>С. В. ЖАВОРОНОК, <sup>2</sup>П. А. КРАСОЧКО, <sup>3</sup>Д. С. БОРИСОВЕЦ, <sup>3</sup>Т. М. ПРОКОПЕНКОВА**ВИРУС ГЕПАТИТА Е — НОВЫЙ ПИЩЕВОЙ ПАТОГЕН В БЕЛАРУСИ**<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,<sup>2</sup>Витебская орден «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины, Витебск, Беларусь,<sup>3</sup>Институт экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелесского, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Изучить эпидемический процесс гепатита Е в Беларуси и разработать рекомендации, направленные на профилактику этой инфекции.

**Материал и методы.** Исследовано 1126 образцов сывороток крови домашних свиней из 90 хозяйств Минской, Витебской, Могилевской и Гродненской областей.

**Результаты.** В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа выявляли антитела (IgG) к вирусу гепатита Е. Частота серопревалентности у домашних свиней по изученным регионам в среднем составила 33,7 на 100 исследований. Доля свиноводческих хозяйств, в которых были выявлены животные, содержащие антитела к вирусу гепатита Е, в том числе предприятия агропромышленного комплекса и частные подворья в разных регионах республики, варьировала от 59,1 до 68,4%.

**Заключение.** Вирус гепатита Е достаточно широко распространен на территории Беларуси. Значительную роль в качестве источника возбудителя для человека играют домашние свиньи. Обоснована необходимость внесения изменений и дополнений в санитарные нормы и правила, регламентирующие вопросы профилактики вирусных гепатитов. Даны предложения по профилактике гепатита Е.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит Е, серопревалентность антитела к вирусу гепатита Е, домашние свиньи.

**Objective.** To study the epidemic process of hepatitis E in Belarus and to develop anti-epidemic recommendations aimed at preventing this infection.

**Materials and methods.** 1126 blood serum samples of domestic pigs from 90 farms in 4 regions (Minsk, Vitebsk, Mogilev, Grodno) of Belarus were examined.

**Results.** Antibodies (IgG) to hepatitis E virus (HEV) were detected in the blood serum by ELISA. The average domestic pigs' seroprevalence against anti-HEV IgG in the studied regions was 33.7 per 100 samples. The rate of the pig farms where animals containing HEV antibodies were detected, including agricultural enterprises and private farmsteads in different regions of the Republic, ranged from 59.1% to 68.4%.

**Conclusion.** The results obtained testify to the HEV rather wide spread on the Belarus territory and determine the domestic pigs' significant role as a source of hepatitis E pathogen for humans. The necessity of making changes and additions to the sanitary norms and rules governing the viral hepatitis prevention is justified. Proposals for the preventing hepatitis E have been made.

**Key words:** viral hepatitis E, seroprevalence of anti-HEV IgG, domestic pigs.

HEALTHCARE. 2020; 6: 19—25.

HEPATITIS E VIRUS — A NEW FOODBORNE PATHOGEN IN BELARUS

V. V. Davydov, S. V. Zhavoronok, P. A. Krasochko, D. S. Borisovets, T. M. Prokopenkova

Вспышки гепатита сопровождали человека на протяжении всей его истории. Гипотеза о вирусной этиологии острого гепатита была высказана в 1931 г. [1], а представление о том, что человека могут заражать несколько гепатотропных вирусов, имеющих разные пути передачи, возникло еще в 1960-х гг. [2]. В 1970—1980-е гг. в Южной Азии в период наводнений и сезон дождей часто возникали эпидемии гепатита, что доказывает водный путь заражения им и его эндемичность. В связи с отсутствием серологических признаков заражения гепатитом А у лиц, перенесших острый гепатит во время этих вспышек, возникло предположение о существовании нового заболевания — гепатита «ни А ни В» [3]. Впервые вирус гепатита Е (ВГЕ)

был описан академиком РАМН М. С. Балаяном в 1981 г. После экспериментального самозаражения материалом, полученным из экстракта фекалий военнослужащих, проходивших службу в Афганистане, у него развился острый гепатит. Электронно-микроскопическое исследование содержимого его стула выявило сферические вирусоподобные частицы размером 27—30 нм [4]. Впоследствии, после секвенирования частичной последовательности кДНК, полученной из этих вирусных частиц, возбудитель был идентифицирован как новый вирус гепатита Е [5].

ВГЕ принадлежит к семейству *Hepeviridae* рода *Orthohepevirus*, который разделен на 4 вида — *Orthohepevirus A—D*. *Orthohepevirus A*

включает ВГЕ, инфицирующий людей. ВГЕ содержит 8 генотипов (ВГЕ1—8) [6], которые идентифицируются на основе филогенетического анализа генома вируса. ВГЕ1 и ВГЕ2 специфичны для людей, эти вирусы часто являются причиной вспышек гепатита Е (ГЕ), передающегося через воду в странах с низким уровнем развития инфраструктуры. ВГЕ3 и ВГЕ4 инфицируют широкий спектр хозяев, включая домашних и диких свиней, оленей, приматов и кроликов. Эти штаммы вызывают зоонозные инфекции у людей в промышленно развитых странах, после употребления зараженного мяса или в результате прямого контакта с животными [7].

По оценкам ВОЗ, ежегодно происходит 20 млн случаев инфицирования, что приводит к 3 млн симптоматических случаев заболевания и около 70 000 смертей, связанных с ВГЕ [8].

Главной объединяющей чертой вирусов, передающихся фекально-оральным путем, является то, что они представляют собой безоболочечные структуры, то есть лишенные липидной оболочки, которую вирусы могут приобретать в момент выхода из клетки-хозяина. К безоболочечным вирусам относятся норовирусы, саповирусы, вирус гепатита А и др. Эти вирусы, как правило, устойчивы к воздействию факторов окружающей среды, таким как температура, экстремальные значения рН, влажность и т. д. Это позволяет вирусу без оболочки сохранять инвазивные свойства в течение длительного периода, находясь в продуктах питания и окружающей среде. Стабильность вирусов без оболочки также делает их более устойчивыми к обычным технологиям производства пищевых продуктов. ВГЕ, выделяющийся с желчью из печени и фекалиями из организма хозяина, не содержит иной оболочки, кроме капсида, в то время как вирусные частицы, выделенные из клеток печени или клеточной культуры, а также из крови, имеют дополнительную липопротеиновую мембрану наподобие мембраны экзосом, то есть ВГЕ является квазиоболочечным вирусом [9]. Уникальность ВГЕ по сравнению с другими безоболочечными вирусами состоит также в его зоонозном характере и наличии животных — резервуаров инфекции.

ВГЕ имеет широкий эпидемический потенциал, обусловленный большим разнообразием путей распространения инфекции. Фекаль-

но-оральный механизм передачи инфекции является наиболее значимым, поскольку обуславливает развитие обширных эпидемий в развивающихся странах [10]. Передача ВГЕ пищевым путем происходит в результате употребления продуктов питания, не прошедших термическую обработку, содержащих мясо или печень зараженных животных, как правило домашних или диких свиней [11]. Однако не только мясные продукты могут быть источником заражения ВГЕ, учитывая, что РНК вируса также была обнаружена на зелени и выращенной в открытом грунте клубнике, что, вероятно, вызвано использованием для полива загрязненной воды или навоза, полученного от зараженных свиней [12]. Вертикальная передача от матери ребенку является своеобразной «визитной карточкой» ГЕ. Заражение беременных инфекцией, вызванной 1-м генотипом ВГЕ, опасно для жизни как самой женщины, так и ее плода. Смертность у беременных от ГЕ, достигает 25% и вызвана молниеносной печеночной недостаточностью или акушерскими осложнениями в III триместре [13]. Наконец, заражение ГЕ при переливании крови документально подтверждено в ряде европейских стран, таких как Великобритания, Германия, Франция, а также в Японии, Канаде и США [14].

Являясь гепатотропным вирусом, ВГЕ в то же время может поражать и другие органы, включая мозг, нервы, почки, плаценту и др., что обуславливает возможность развития внепеченочных осложнений ГЕ [15]. У молодых людей ВГЕ 1-го, 2-го и 3-го генотипов обычно вызывают быструю самоограничивающуюся инфекцию, клинически неотличимую от гепатита А. ГЕ, вызванный этими генотипами, обычно не переходит в хроническую стадию заболевания. Однако у пациентов пожилого возраста и иммунокомпрометированных лиц инфекция ВГЕ 3-го генотипа часто протекает иначе, и в 30—50% случаев заболевание может перейти в хроническую форму с большой вероятностью развития острой печеночной недостаточности и летального исхода. Смертность пациентов с хроническим заболеванием печени, заразившихся ВГЕ, может достигать 70% [16].

Клинические проявления ВГЕ-инфекции охарактеризованы не в полной мере, в большинстве случаев заболевание ГЕ остается

нераспознанным или неправильно диагностированным. В странах с развитой инфраструктурой, в том числе и в Беларуси, многие годы считалось, что ГЕ клинически неотличим от гепатита А и им болеют только туристы, возвращающиеся из эндемичных районов Азии и Африки [17]. Эта точка зрения подкреплялась многочисленными негативными серологическими исследованиями, не имеющими необходимой специфичности, что приводило к пропущенным диагнозам и снижению уровня инцидентности ГЕ [18]. До недавнего прошлого в промышленно развитых странах ГЕ считался малозначимой нозологией, а в Беларуси эта точка зрения преобладает и до настоящего времени. Система санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и распространения ГЕ в Беларуси, не учитывает зоонозный характер ВГЕ и не в полной мере соответствует реально существующему эпидемическому процессу возбудителя. ГЕ имеет широкий диапазон клинических проявлений, эпидемиологические особенности и разнообразные пути передачи. Это создает значительные проблемы для понимания и оценки угрозы, которую ВГЕ представляет для здоровья человека.

За последние 5 лет представления о ГЕ полностью переосмыслены. В настоящее время известно, что ГЕ эндемичен для многих стран с высоким уровнем развития здравоохранения и представляет собой зоонозную инфекцию, основным резервуаром которой являются свиньи [19]. Аутохтонные случаи заражения ВГЕ зарегистрированы почти во всех странах Европы [20], в Северной Америке [21], Австралии [22] и Японии [23]. Новая парадигма в представлении о ГЕ предписывает данному патогену главную роль в распространении острого вирусного гепатита [24].

Изучение серопревалентности антител к ВГЕ (анти-ВГЕ) у домашних свиней проводилось в ряде стран Европы. Результаты исследований, полученные во Франции в 2008—2009 гг., показывают, что антитела были обнаружены в 65% обследованных хозяйств. В среднем 31% изученных сывороток (1069 из 6565) были сероположительными [25]. Исследования, проведенные в 2011 г. в северной Италии, выявили 50,21% голов скота (714 из 1422) положительных по антителам класса IgG к ВГЕ (анти-ВГЕ IgG) [26].

Исследование в 6 странах Европы (Великобритания, Чешская Республика, Италия, Португалия, Испания и Нидерланды) показало, что у свиней в период откорма распространенность РНК ВГЕ варьирует от 8 до 73% [27]. Однако наибольший интерес представляет информация о наличии ВГЕ в организме свиней в момент забоя и, особенно, в продуктах питания, содержащих печень и мясо свиней. В исследовании продуктов, содержащих сырую печень свиньи, продаваемых во Франции, 68 (17,3%) из 394 образцов дали положительный результат на РНК ВГЕ. Вирус был обнаружен в 3% образцов сушеной соленой печени, 10% фрикаделек, 28% сушеных колбасок из печени, 30% колбасок фигателли [28]. Количество РНК, содержащейся в продуктах, варьировало от  $10^2$  до  $10^6$  копий в 1 г продукта. Поскольку Французское национальное агентство по контролю в области санитарной безопасности продуктов питания, окружающей среды и труда (French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES), 2009) рекомендовало для оценки использовать усредненную инфицирующую дозу для человека в количестве  $10^{5,5}$  копий, данное исследование подтвердило, что при употреблении пищевых продуктов, содержащих свиную печень, не прошедшую термическую обработку, возникает высокий риск заражения ВГЕ.

Республика Беларусь не является эндемичной по ГЕ. Проведенные нами исследования свидетельствуют о принадлежности ВГЕ, циркулирующего в организме людей и животных на территории Беларуси, к 3-му генотипу [29]. Так, анализ геномной последовательности РНК ВГЕ, выделенной из кала пациентки, проходившей лечение в Минской городской клинической инфекционной больнице с подтвержденным диагнозом ГЕ, употреблявшей в пищу сырую свиную печень, показал ее принадлежность к 3-му генотипу ВГЕ и сходство на 91% с последовательностями РНК ВГЕ, выделенными из фекалий домашних свиней на территории Республики Беларусь, что свидетельствует о зооантропонозной природе аутохтонного ВГЕ, выявленного в Беларуси [30].

Целью настоящего исследования явилось изучение эпидемического процесса ГЕ в Беларуси и разработка противоэпидемических рекомендаций, направленных на профилактику данной инфекции.

### Материал и методы

Сбор образцов биологического материала и их исследование осуществляли на протяжении 2016—2018 гг. Для выявления анти-ВГЕ IgG исследовано 1126 образцов сыворотки крови свиней 38 сельхозпредприятий агропромышленного комплекса (АПК) и 52 личных подворных хозяйств (ЛПХ) Минской, Витебской, Могилевской и Гродненской областей. Определение анти-ВГЕ IgG в сыворотке крови проводили с помощью коммерческого набора «ДС-ИФА-Анти-HEV-G» (НПО «Диагностические системы», Россия) в сочетании с пероксидазным конъюгатом белка А стафилококка («Имтек», Россия). Кроме того, использовали разработанную нами новую тест-систему для выявления анти-ВГЕ IgG в сыворотке крови свиней, основанную на использовании непрямого варианта иммуноферментного анализа. В качестве антигена применяли рекомбинантные белки ORF2 и ORF3 генома ВГЕ, являющихся синтетическими аналогами фрагментов капсида вируса, предоставленные Научно-исследовательским институтом вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова Российской академии медицинских наук.

Полученные результаты обрабатывали с использованием методов вариационной статистики. Для качественных переменных определяли абсолютную частоту на 100 исследований и относительную частоту (%) от общего

числа случаев в исследуемой группе. Оценку достоверности разности сравниваемых величин проводили на основании критерия Стьюдента ( $t$ ), для чего рассчитывали частоту встречаемости признака, средние значения и значения ошибки репрезентативности. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В 380 ( $33,7 \pm 1,41$  на 100 исследований) из 1126 исследованных образцов сывороток крови домашних свиней из 90 хозяйств различных регионов Беларуси были обнаружены анти-ВГЕ IgG, что свидетельствует о значительной роли домашних свиней как резервуара ВГЕ на территории Республики Беларусь и в полной мере соответствует результатам европейских исследований. Результаты изучения серопревалентности домашних свиней в различных регионах Беларуси представлены в таблице.

Частота встречаемости анти-ВГЕ IgG в сыворотке крови, полученной у свиней в Могилевской и Витебской областях, составила соответственно  $26,1 \pm 2,70$  и  $28,3 \pm 2,06$ , что достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем аналогичные показатели в Минской и Гродненской областях, в которых серопревалентность анти-ВГЕ домашних свиней составила  $41,2 \pm 2,76$  и  $67,2 \pm 5,74$  соответственно. Возможно, достоверно более низкая зараженность домашних свиней ВГЕ в северо-восточных регионах страны является

#### Серопревалентность анти-ВГЕ IgG в сыворотке крови свиней в различных регионах Беларуси

Регион и тип хозяйства	Число исследований	Анти-ВГЕ IgG+	Частота (на 100 исследований)	Ошибка
Минская область:	318	131	41,2	$\pm 2,76$
предприятия АПК	191	55	28,8	$\pm 3,28$
ЛПХ	127	76	59,8	$\pm 4,35$
Витебская область:	477	135	28,3	$\pm 2,06$
предприятия АПК	201	38	18,9	$\pm 2,76$
ЛПХ	276	97	35,1	$\pm 2,87$
Могилевская область:	264	69	26,1	$\pm 2,70$
предприятия АПК	80	10	12,5	$\pm 3,70$
ЛПХ	184	59	32,1	$\pm 3,44$
Гродненская область	67	45	67,2	$\pm 5,74$
Всего по Беларуси:	1126	380	33,7	$\pm 1,41$
предприятия АПК	472	103	21,8	$\pm 1,90$
ЛПХ	587	232	39,5	$\pm 2,02$

результатом более жесткого климата этих мест и может быть обусловлена вовлечением в процесс циркуляции возбудителя этапа, на котором вирус находится во внешней среде.

Зараженность свиней ВГЕ в значительной степени зависит от технологии их содержания. Полученные результаты свидетельствуют о наличии достоверных различий анти-ВГЕ IgG животных, выращиваемых на предприятиях АПК республики и на ЛПХ во всех изученных регионах Беларуси. Установлено, что серопревалентность животных к ВГЕ, выращиваемых в ЛПХ, является достоверно более высокой ( $p < 0,05$ ) по сравнению с серопревалентностью свиней, разведение которых осуществляется на предприятиях АПК. Наиболее выраженные отличия выявлены в Минской области, где показатель серопревалентности свиней ЛПХ превышал встречаемость анти-ВГЕ IgG свиней АПК более чем в 2 раза ( $59,8 \pm 4,35$  и  $28,8 \pm 3,28$  на 100 исследований соответственно). Вероятно, установленные различия являются результатом с одной стороны устоявшегося уклада ведения домашнего хозяйства в ЛПХ, предполагающего использование свиного навоза в качестве органического удобрения без предварительного компостирования, и с другой — относительно эпидемически благополучного состояния процесса обращения с отходами жизнедеятельности свиней на предприятиях АПК республики.

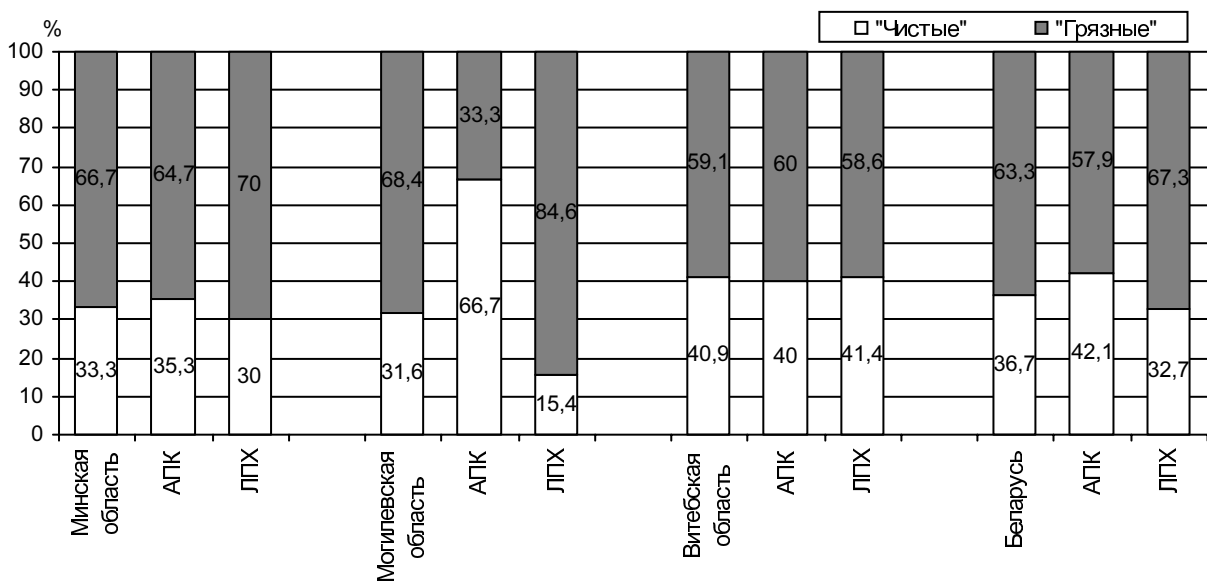
В 57 (63,3%) из 90 обследованных хозяйств Беларуси были выявлены животные, в образцах сыворотки крови которых содержались

анти-ВГЕ IgG (рисунок). Наиболее высокий показатель зараженности ВГЕ получен в хозяйствах Минской (18 (66,7%) хозяйств из 27 обследованных) и Могилевской (13 (68,4%) из 19) областей. Более высокая зараженность животных в ЛПХ по сравнению с АПК была зарегистрирована также в Минской и Могилевской областях. Наиболее выраженные различия этого показателя установлены в Могилевской области, где выявлены 11 (84,3%) из 13 «грязных» ЛПХ и только 2 (33,3%) из 6 предприятий АПК, в которых были выявлены животные, не содержащие в крови анти-ВГЕ IgG.

Полученные результаты свидетельствуют о широком распространении ВГЕ в поголовье свиней, выращиваемых на территории Беларуси, и обуславливают острую необходимость проведения дальнейших исследований для установления роли продуктов питания, содержащих мясо и печень домашних свиней, в заражении человека ВГЕ.

Таким образом, высокие уровни серопревалентности анти-ВГЕ IgG в стадах свиней АПК и на личных подворьях Беларуси свидетельствуют о широком распространении ВГЕ на территории республики и обуславливают значительную роль домашних свиней в распространении возбудителя ГЕ.

Наличие мощного резервуара ВГЕ-инфекции в виде поголовья домашних свиней, способствующего широкому распространению заболевания в популяции человека, диктует необходимость разработки дополнений к санитарным



Зараженность ВГЕ свиней, выращиваемых в регионах Беларуси

нормам и правилам «Требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и распространения вирусных гепатитов», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 февраля 2013 г. № 11, которые должны учитывать зооантропонозный характер ГЕ.

Нормативные правовые акты, регламентирующие вопросы профилактики вирусных гепатитов, в части гепатита Е необходимо дополнить мероприятиями, направленными на информирование лиц, занятых в сельскохозяйственном производстве, о возможности заражения ГЕ и мерах по его профилактике, полном исключении ВГЕ из производства свинины путем отбора и разведения ВГЕ-негативных животных и их вакцинации, о зоогигиеническом содержании свиней на свиноводческих предприятиях и частных подворьях.

Мероприятия, направленные на пути и факторы передачи ВГЕ: соблюдение противоэпидемических правил работы с животными, автоматизация рабочих мест работников свиноводческих ферм, контроль за утилизацией промышленных и хозяйственных стоков, содержащих продукты жизнедеятельности свиней, соблюдение требований противоэпидемического режима утилизации фекалий свиней лицами, выращивающими свиней на частных подворьях, создание технологий по полной переработке отходов свиноводческих предприятий, недопущение попадания стоков в водоемы без их очистки, создание условий, гарантирующих соблюдение санитарных правил и требований, предъявляемых к технологии производства продуктов питания, содержащих мясо и печень домашних и диких свиней, отказ от употребления пищевых продуктов, содержащих мясо и печень домашних свиней, не прошедших термическую обработку (до 70°C), изготовленных на частных подворьях.

Мероприятия по защите населения, восприимчивого к ВГЕ: вакцинация населения, относящегося к группам риска по ГЕ; санитарно-просветительная работа, информирование об основных клинических симптомах ГЕ, мерах его профилактики, например, соблюдение режимов приготовления свиной печени и мясных продуктов.

#### Контактная информация:

Давыдов Владимир Витольдович — к. б. н., доцент, зав. кафедрой биологии.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.  
Сл. тел. +375 (17) 271-94-13.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С. В. Ж., В. В. Д., П. А. К.  
Сбор информации и обработка материала: С. В. Ж., В. В. Д., Т. М. П., Д. С. Б.  
Статистическая обработка данных: В. В. Д.  
Написание текста: В. В. Д., С. В. Ж.  
Редактирование текста: В. В. Д., С. В. Ж., П. А. К.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Findlay G. M., Dunlop J. L., Brown H. C. Observations on an epidemic of catarrhal jaundice. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1931; 25(1): 7—28.
2. Krugman S., Giles J. P., Hammond J. Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection. *JAMA.* 1967; 200(5): 365—73.
3. Wong D. C., Purcell R. H., Sreenivasan M. A. et al. Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a nonA, nonB hepatitis virus etiology. *Lancet.* 1980; 2: 876—9.
4. Balayan M. S., Andjaparidze A. G., Savinskaya S. S., Ketiladze et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology.* 1983; 20(1): 23—31.
5. Reyes G. R., Purdy M. A., Kim J. P. et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science.* 1990; 247: 1335—9.
6. Purdy M. A., Harrison T. J., Jameel S. et al. ICTV virus taxonomy profile: hepeviridae. *J. Gen. Virol.* 2017; 98(11): 2645—6.
7. Yugo D. M., Cossaboom C. M., Meng X. J. Naturally occurring animal models of human hepatitis E virus infection. *ILAR J.* 2014; 55(1): 187—99.
8. World Health Organization. Hepatitis E: fact sheet. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/> (2018, accessed 29 October 2018).
9. Nagashima S., Takahashi M., Kobayashi T. et al. Characterization of the quasi-enveloped hepatitis E virus particles released by the cellular exosomal pathway. *J. Virol.* 2017; 91(22): e00822—17.
10. Yugo D. M., Meng X. J. Hepatitis E virus: foodborne, waterborne and zoonotic transmission. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2013; 10(10): 4507—33.
11. Meng X. J. Zoonotic and foodborne transmission of hepatitis E virus. *Semin. Liver Dis.* 2013; 33(1): 41—9.
12. Brassard J., Gagne M. J., Genereux M., Cote C. Detection of human food-borne and zoonotic viruses on irrigated, field-grown strawberries. *Appl. Environ. Microbiol.* 2012; 78(10): 3763—6.
13. Kumar A., Beniwal M., Kar P. et al. Hepatitis E in pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2004; 85(3): 240—4.
14. Engle R. E., Bukh J., Alter H. J. et al. Transfusion-associated hepatitis before the screening of blood for hepatitis risk factors. *Transfusion.* 2014; 54(11): 2833—41.
15. Pischke S., Hartl J., Pas S. D. et al. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? *J. Hepatol.* 2017; 66(5): 1082—95.
16. Kumar Acharya S., Kumar Sharma P., Singh R. et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is



associated with rapid decompensation and death. *J. Hepatol.* 2007; 46(3): 387—94.

17. Aggarwal R., Naik S. R. *Epidemiology of hepatitis E: past, present and future.* *Trop. Gastroenterol.* 1997; 18(2): 49—56.

18. Kmush B. L., Labrique A. B., Dalton H. R. et al. Two generations of “gold standards”: the impact of a decade in hepatitis E virus testing innovation on population seroprevalence. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2015; 93(4): 714—7.

19. Kamar N., Dalton H. R., Abravanel F., Izopet J. *Hepatitis E virus infection.* *Clin. Microbiol. Rev.* 2014; 27(1): 116—38.

20. Lapa D., Capobianchi M. R., Garbuglia A. R. *Epidemiology of hepatitis E virus in European countries.* *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16(10): 25711—43.

21. Tsang T. H., Denison E. K., Williams H. V. et al. *Acute hepatitis E infection acquired in California.* *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30(3): 618—9.

22. Yapa C. M., Furlong C., Rosewell A. et al. *First reported outbreak of locally acquired hepatitis E virus infection in Australia.* *Med. J. Aust.* 2016; 204(7): 274.

23. Mizuo H., Yazaki Y., Sugawara K. et al. *Possible risk factors for the transmission of hepatitis E virus and for the severe form of hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Japan.* *J. Med. Virol.* 2005; 76(3): 341—9.

24. Adlhoch C., Avellon A., Baylis S. A. et al. *Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15.* *J. Clin. Virol.* 2016; 82: 9—16.

25. Rose N., Lunazzi A., Dolenlor V. et al. *High prevalence of hepatitis E virus in French domestic pigs.* *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2011; 34(5): 419—27.

26. Martinelli N., Luppi N., Cordioli P. et al. *Prevalence of hepatitis E virus antibodies in pigs in Northern Italy.* *Infect. Ecol. Epidemiol.* 2011; 1(1): 10.3402/iee.v1i0.7331.

27. Berto A., Backer J. A., Mesquita J. R. et al. *Prevalence and transmission of hepatitis E virus in domestic swine populations in different European countries.* *BMC Res. Notes.* 2012; 5(1): 190.

28. Pavio N., Merbah T., Thebault A. *Frequent hepatitis E virus contamination in food containing raw pork liver, France.* *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20(11): 1925—7.

29. Жаворонок С. В., Карпов И. А., Михайлов М. И. и др. *Интенсивность эпидемического и эпизоотического процессов инфекции, вызванной вирусом гепатита Е, на территории Республики Беларусь. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2019; 8(1): 11—22. [Zhavoronok S. V., Karpov I. A., Mikhailov M. I. i dr. *The intensity of the epidemic and epizootic processes of infection caused by hepatitis E virus in the Republic of Belarus.* *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2019; 8(1): 11—22. (in Russian)]

30. Жаворонок С. В., Давыдов В. В., Арабей А. А. и др. *Механизмы передачи и пути заражения человека гепатитом Е в неэндемичном регионе. Клиническая инфектология и паразитология.* 2019; 8(3): 322—36. [Zhavoronok S. V., Davydov V. V., Arabey A. A. i dr. *Transmission mechanisms and ways of human infection with hepatitis E in a non-endemic region.* *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya.* 2019; 8(3): 322—36. (in Russian)]

Поступила 06.02.2020.

Принята к печати 27.03.2020.

<sup>1</sup>В. П. МАКСИМЧУК, <sup>2</sup>А. В. КОПЫТОВ

## ПРОФИЛАКТИКА СМЕРТНОСТИ ОТ ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНЫХ ПРОИСШЕСТВИЙ ПО ВИНЕ ВОДИТЕЛЕЙ В СОСТОЯНИИ АЛКОГОЛЬНОГО ОПЬЯНЕНИЯ

<sup>1</sup>РНПЦ психического здоровья, Минск, Беларусь,<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Проанализировать число дорожно-транспортных происшествий (ДТП), произошедших по вине водителей, находившихся в состоянии алкогольного опьянения, и разработать подходы к профилактике таких ДТП.

**Материал и методы.** Изучена статистика ДТП в Республике Беларусь за последние 10 лет. Статистическая обработка данных выполнена с помощью SPSS 17.0.

**Результаты.** Проведен анализ числа погибших и получивших ранения в ДТП, а также наблюдающихся в Республике Беларусь тенденций в области разработки профилактических мероприятий по снижению количества ДТП, происходящих по вине водителей, находящихся в состоянии алкогольного опьянения. Установлено, что уровень потребления алкогольных напитков в литрах абсолютного алкоголя на душу населения коррелирует с общим числом совершенных ДТП, количеством раненых и погибших в них людей.

**Заключение.** Предложен комплекс мероприятий по последовательному снижению уровня автодорожного травматизма, связанного с употреблением алкогольных напитков и других психоактивных веществ.

**Ключевые слова:** дорожно-транспортные происшествия, раненые, погибшие в дорожно-транспортных происшествиях, профилактика.

**Objective.** To analyze the number of car accidents committed in the state of intoxication, to develop approaches to the preventing car accidents in the state of intoxication.

**Materials and methods.** The car accident statistics in the Republic of Belarus had been studied over the past 10 years. The statistical data was processed using SPSS 17.0.

**Results.** The analysis of the number of dead and injured in road accidents as well as the analysis of the trends observed in the Republic of Belarus in the development of preventive measures aimed at reducing the number of road traffic accidents associated with driving while intoxicated was carried out. It was found that the level of alcohol consumption (in liters of absolute alcohol per capita) correlated with the road traffic accidents total number as well as with the number of people wounded and killed in them.

**Conclusion.** A set of measures is proposed to consistently reduce the level of road traffic injuries associated with the alcoholic beverages and other psychoactive substances use.

**Key words:** traffic accidents, wounded, killed in traffic accidents, prevention.

HEALTHCARE. 2020; 6: 26—32.

APPROACHES TO MORTALITY PREVENTION IN ROAD TRAFFIC ACCIDENTS WHILE INTOXICATED

V. P. Maksimchuk, A. V. Kopytov

По данным международной транспортной статистики, наиболее аварийным и травматичным во всем мире является автомобильный транспорт. По различным оценкам, в мире ежегодно происходит около 20 млн дорожно-транспортных происшествий (ДТП). В дорожных авариях ежегодно погибают 1,2 млн человек и около 50 млн получают травмы, многие из которых приводят к инвалидности. ДТП являются одной из частых причин смерти детей и молодых людей в возрасте 5—29 лет.

Согласно прогнозам специалистов, эти цифры могут увеличиться примерно на 65% за следующие 20 лет, если не будут приняты решительные системные меры по предупреждению травматизма на дорогах [1].

ДТП обходятся большинству стран в 3% их валового внутреннего продукта. Более половины погибших на дорогах мира принадлежат к «уязвимым пользователям дорог» — пешеходам, велосипедистам и мотоциклистам. 93% случаев смерти на дорогах происходит в странах с низким и средним уровнем доходов, хотя на эти страны приходится примерно 60% от всех транспортных средств в мире.

Лица, пострадавшие в результате ДТП, их семьи и страны в целом несут значительные экономические убытки, связанные со стоимостью лечения, а также с утраченной продуктивностью тех, кто погиб или стал инвалидом из-за полученных травм, а также членов их семей, которым необходимо время, свободное

от работы или учебы для ухода за родственниками, получившими травмы [5].

В России ежегодное число жертв ДТП многократно превышает количество погибших и раненых в стихийных бедствиях и техногенных катастрофах. Более 30% погибших в ДТП составляют люди наиболее активного трудоспособного возраста (26—41 год), из числа раненых более 10 000 становятся инвалидами (это более 15% от всех лиц, признаваемых в России инвалидами из-за травм) [4].

Алкогольное опьянение является значимой причиной возникновения ДТП. Согласно данным Министерства внутренних дел России, около 15% ДТП совершаются по вине пьяного водителя [4].

В Республике Беларусь только за 7 мес 2019 г. в результате ДТП, произошедших по вине нетрезвых водителей, погибло 38 человек, более 160 получили травмы.

Ежегодно около 20% происшествий происходят из-за нарушений правил дорожного движения водителями, находившимися в состоянии опьянения. Особую тревогу вызывает тот факт, что за последние годы в 3—4 раза возросло количество водителей, управляющих автотранспортными средствами в состоянии наркотического опьянения и под действием иных психоактивных веществ. Своевременное выявление у водителей автотранспортных средств физиологических и функциональных отклонений, возникающих при потреблении различных алкогольных и психоактивных веществ, является одной из важнейших задач в обеспечении безопасности дорожного движения [2].

Основной причиной гибели и травм людей на дорогах специалисты признают несоблюдение правил дорожного движения: превышение скорости; проезд на красный свет; вождение автомобиля в нетрезвом состоянии; непристегнутый ремень безопасности; переход улицы в неположенном месте и на красный свет и т. д.

Наибольшее количество ДТП происходит летом и в первые месяцы осени. ДТП учащаются в последние дни недели и во второй половине дня. В городах основной причиной транспортного травматизма считается наезд на пешеходов, преимущественно легковыми автомобилями, на автотрассе преобладают столкновения автомобильного транспорта. В сельской местности ДТП больше связаны с мотоциклетным и грузовым транспортом.

Смертность от ДТП можно предупредить. В различных странах разработаны меры по снижению ДТП и предотвращению наиболее тяжелых последствий ДТП. Меры, направленные на ужесточение ответственности за употребление алкоголя водителями, способствуют снижению тяжести последствий дорожно-транспортного травматизма.

Если не предпринимать соответствующих действий, то к 2020 г. дорожно-транспортный травматизм может стать третьим ведущим компонентом глобального бремени болезней и травм [5].

Несмотря на большое число исследований, посвященных ДТП, до настоящего времени еще мало данных о частоте употребления алкоголя водителями, а также о влиянии распространенности алкоголизма на уровень ДТП, отсутствует «дорожная карта» профилактических мероприятий по снижению частоты случаев смертности при ДТП, произошедших по вине водителей, находящихся в состоянии опьянения.

Алкоголь также является одним из важных факторов преждевременной смертности населения. Пьянство и алкоголизм приводят к целому ряду социальных проблем нашего общества, когда более 50% преступлений, совершенных в состоянии алкогольного опьянения, содеяны лицами, не вовлеченными в трудовые и образовательные процессы.

Цель исследования — на основании статистических данных о смертности при ДТП, произошедшего по вине водителя, находившегося в состоянии алкогольного опьянения, обосновать рекомендации по подходам к профилактике для повышения ее эффективности.

Задачи исследования: изучить динамику совершенных ДТП в состоянии алкогольного опьянения за последние 10 лет; изучить динамику изменения числа раненых и погибших при ДТП; изучить корреляционную зависимость ряда показателей алкогольных проблем от количественных показателей ДТП; обосновать рекомендации по подходам к профилактике ДТП, произошедшего по вине участника, находившегося в состоянии алкогольного опьянения.

### Материал и методы

Изучена динамика числа проведенных медицинских освидетельствований для установления факта употребления алкоголя в Республике

Беларусь за 10 лет, числа совершенных ДТП, количества раненых и погибших при ДТП.

Для проведения статистической обработки полученных данных использовали методы описательной статистики, корреляционного анализа с расчетом коэффициента Пирсона. Различия между группами по статистическим показателям считали значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка данных выполнена с помощью SPSS 17.0.

### Результаты и обсуждение

Проанализированы общее количество ДТП, совершенных за последние 10 лет, связанные с ним общее число лиц, получивших дорожно-транспортные травмы (далее — травмы), и число погибших при ДТП (далее — погибшие).

Дорожно-транспортными являются травмы, нанесенные различного вида транспортными средствами при их использовании (движении) в случаях, не связанных с производственной деятельностью пострадавших, независимо от нахождения пострадавшего в момент происшествия в транспортном средстве (водитель, пассажир) или вне его (пешеход). Транспортным средством считается любое средство, используемое для транспортировки грузов, предметов, людей (автомобиль, мотоцикл, велосипед, самолет, паром, троллейбус, трамвай, железнодорожный, гужевого транспорт и др.). Травматизм при ДТП обусловлен большим комплексом причин. Каждый год в России на дорогах гибнет около 40 000 человек, около 300 000 получают травмы и нередко становятся инвалидами. В Республике Беларусь гибнет от 600 до

1000 человек в год и получают ранения от 4000 до 8000 человек.

Для установления состояния опьянения в организациях здравоохранения Республики Беларусь проводится медицинское освидетельствование лиц для установления факта употребления алкоголя или наркотических средств.

В 2018 г. выполнено 150 417 медицинских освидетельствований для установления факта употребления алкоголя и наркотических средств, из них 137 916 освидетельствований на предмет установления факта употребления алкоголя и 12 501 — факта употребления наркотических средств и токсикоманических веществ. За 9 мес 2019 г. проведено 106 562 освидетельствования, из них 98 090 для установления факта употребления алкоголя и 8472 — факта употребления наркотических средств и токсикоманических веществ.

Динамика за 2009—2018 гг. общего количества совершенных ДТП, получивших травмы, погибших, а также число проведенных медицинских освидетельствований, число лиц, поступивших в организации здравоохранения республики в состоянии алкогольного опьянения, уровень потребления алкоголя в литрах абсолютного алкоголя на душу населения представлены в таблице.

Анализ представленных данных показал, что уровень потребления алкоголя на душу населения за 10 лет уменьшился на 29,8% и достиг на начало 2019 г. 8,4 л абсолютного алкоголя на душу населения. Общее количество пациентов с синдромом зависимости от алкоголя

### Количество совершенных ДТП, связанных с ними последствий и уровни употребления алкоголя в 2009—2018 гг.

Год	Общее к-во лиц с АЗ	Уровень потребления алкоголя на 1 человека в год, л	К-во лиц, поступивших в ПОСС в АО	К-во МО на предмет АО	К-во ДТП	Ранено при ДТП	Погибло при ДТП
2009	181 197	11,97	86 327	256 932	6739	7198	1322
2010	179 871	12,22	81 474	271 579	6363	6832	1190
2011	178 608	12,95	80 660	262 146	5897	6334	1200
2012	176 647	12,57	73 303	170 522	5187	5589	1039
2013	174 812	11,14	64 570	156 886	4720	5033	894
2014	171 702	10,47	65 033	144 007	4558	4864	757
2015	167 581	9,3	64 648	142 759	4151	4424	857
2016	164 243	9,05	67 345	147 691	3864	3923	761
2017	161 834	8,1	71 038	157 624	3418	3620	779
2018	158 909	8,4	76 773	150 417	3399	3680	810

П р и м е ч а н и я. АЗ — алкогольная зависимость; АО — алкогольное опьянение; ПОСС — приемные отделения соматических стационаров; МО — медицинское освидетельствование.

уменьшилось по сравнению с 2009 г. на 12,3% и достигло 158 909 человек по состоянию на 01.01.2019, а на 01.07.2019 — 156 986. Количество лиц, поступивших в приемные отделения организаций здравоохранения за 10 лет уменьшилось на 11,1%. Число проведенных медицинских освидетельствований для установления состояния опьянения уменьшилось на 41,5%. В среднем ежегодно в Республике Беларусь совершается 4829 ДТП, получают ранения 5149 человек, погибают в среднем за 960 человек. Количество погибших по сравнению с 2009 г. уменьшилось на 38,7%. Число ДТП, совершенных водителями, находившимися в состоянии алкогольного опьянения, в среднем составляет 10,5% от общего числа ДТП.

За период с 2009 по 2018 г. ежегодное количество ДТП, совершенных водителями, находившимися в состоянии опьянения, уменьшилось в 1,9 раза (с 6739 до 3399 человек), количество погибших в этих ДТП — в 1,6 раза (с 1322 до 810 человек), а количество получивших в них травмы — в 1,9 раза (с 7198 до 3680 человек).

Количество погибших при ДТП в среднем составило 17,8% от общего числа ДТП за год. По сравнению с 2009 г. оно уменьшилось на 17,9%.

После статистической обработки данных, представленных в таблице, с использованием метода корреляционного анализа установлены некоторые закономерности. Одним из актуальных показателей, косвенно отражающих наличие алкогольных проблем, является потребление алкоголя на душу населения. Установлено, что уровень потребления алкоголя на душу населения имеет сильную прямую корреляционную связь с совершенными ДТП ( $r=0,85$ ,  $p<0,05$ ), количеством полученных ранений в ДТП ( $r=0,87$ ,  $p<0,05$ ) и погибших ( $r=0,89$ ,  $p<0,05$ ). По данным регрессионного анализа, уровень потребления алкоголя на душу населения оказывает наиболее существенное влияние (среди других факторов) на общее количество ДТП ( $R^2=0,73$ ;  $b=0,854$ ;  $t=4,6$ ;  $p<0,01$ ), количество раненых и погибших в ДТП.

С учетом абсолютных значений коэффициента Нэйджелкерка количество потребляемых алкогольных напитков на душу населения является приоритетным фактором, влияющим на количество совершаемых ДТП. Следует пояснить, что в формуле расчета количества по-

требления алкоголя на душу населения одним из главных показателей является количество реализованного в стране алкоголя. Следовательно, можно констатировать, что количество совершенных ДТП напрямую связано с количеством реализованного в стране алкоголя.

Уровень потребления алкоголя на душу населения имеет сильную прямую корреляционную связь с количеством проведенных медицинских освидетельствований на предмет установления факта употребления алкоголя и алкогольного опьянения ( $r=0,72$ ,  $p<0,05$ ).

Не выявлено корреляционной связи между количеством пациентов наркологического профиля, состоящих на учете у врачей психиатров-наркологов, с представленными выше актуальными показателями ДТП (количество ДТП и медицинских освидетельствований, погибших, получивших травмы).

Общее количество лиц, не страдающих алкогольной зависимостью, с различной соматической патологией, доставленных в приемные отделения организаций здравоохранения в состоянии алкогольного опьянения, коррелирует с числом проведенных медицинских освидетельствований ( $r=0,864$ ,  $p<0,01$ ), а также с общим числом ДТП ( $r=0,688$ ,  $p<0,05$ ), получивших ранения ( $r=0,696$ ,  $p<0,05$ ) и числом погибших ( $r=0,709$ ,  $p<0,05$ ).

Система организации медицинского обеспечения безопасности дорожного движения предусматривает проведение комплекса мероприятий, включающих как медицинскую профилактику ДТП, так и оказание медицинской помощи при их совершении.

Суровые законы об отстранении водителей за управление автомобилем в нетрезвом состоянии принимались в недалеком прошлом во многих странах. В Финляндии при содержании алкоголя в крови 0,5% водитель подвергался штрафу или 3-месячному тюремному заключению, а при 1,5% и выше — штрафу в размере двойного месячного оклада или 2 годам тюрьмы. В Норвегии при содержании алкоголя в крови более 0,5% водителям грозило 3-недельное тюремное заключение, в течение которого они были заняты тяжелым физическим трудом. Во Франции нетрезвый водитель подвергался тюремному заключению от 2 мес до 2 лет или штрафу от 2000 до 230 000 франков. В Болгарии пьяного водителя штрафовали на сумму до 500 левов и лишали права садиться за руль

автомобиля на 5 лет. В Канаде за управление автомобилем в состоянии алкогольного опьянения водитель лишался водительского удостоверения на срок до 3 мес и его автомобиль конфисковывали на срок до 1 года. В Японии минимальное наказание составляло 30 000 иен и 3 мес тюремного заключения. Но это только в том случае, если была установлена небольшая доза принятого алкоголя. При больших дозах и нарушении ПДД штраф увеличивался вдвое, а срок заключения — до 2 лет.

Одним из основополагающих факторов обеспечения безопасности дорожного движения является состояние здоровья водителя. Высокая интенсивность дорожного движения за счет значительного роста количества автотранспортных средств предъявляет к водителям повышенные требования в плане состояния здоровья. Своевременно определить нарушения и отклонения в состоянии здоровья водителей возможно лишь при регулярном прохождении ими медицинских осмотров. Правильная организация проведения предрейсовых медицинских осмотров является одним из ключевых звеньев профилактики ДТП.

Основной задачей предрейсовых медицинских осмотров является выявление у водителей донологических признаков различных заболеваний и состояний, симптомов интоксикации и отмены вследствие употребления алкоголя, наркотиков, запрещенных лекарственных средств, переутомления. В случае выявления указанных признаков водители не допускаются к управлению транспортными средствами.

Медицинские работники осуществляют контроль за состоянием здоровья водителей, ведут учет результатов осмотров, участвуют в служебном расследовании ДТП с целью выявления медицинских аспектов состояния здоровья водителя как вероятных факторов, повлекших за собой совершение ДТП. Они работают в тесном контакте с руководителем организации и другими специалистами, работа которых связана с обеспечением безопасности движения.

На основе анализа причин отстранения водителей от работы по состоянию здоровья медики формируют так называемые группы риска, в которые включают водителей, склонных к злоупотреблению алкоголем и психоактивными веществами, а также длительно и ча-

сто болеющих (страдающие хроническими заболеваниями) и водителей старше 55 лет.

Борьба с дорожно-транспортным травматизмом и его последствиями — одна из наиболее острых проблем современности. В нашей стране предусмотрены осуществление общегосударственных мероприятий, направленных на предотвращение ДТП; совершенствование государственной системы оказания медицинской помощи пострадавшим при ДТП и расширение научных исследований в области безопасности дорожного движения.

Ответственность за управление транспортным средством в состоянии опьянения предусмотрена статьей 18.16 Кодекса Республики Беларусь об административных правонарушениях, в том числе:

- управление транспортным средством лицом, находящимся в состоянии алкогольного опьянения или в состоянии, вызванном потреблением наркотических средств, психотропных веществ, их аналогов, токсических или других одурманивающих веществ, либо передача управления транспортным средством такому лицу, а равно отказ от прохождения в установленном порядке проверки (освидетельствования) на предмет определения состояния алкогольного опьянения либо состояния, вызванного потреблением наркотических средств, психотропных веществ, их аналогов, токсических или других одурманивающих веществ, — влекут наложение штрафа в размере от 50 до 100 базовых величин с лишением права управления транспортными средствами сроком на 3 года;

- за действия, совершенные повторно в течение 1 года после наложения административного взыскания за нарушения, указанные выше, предусмотрено наказание в виде штрафа в размере от 2 до 15 базовых величин или административный арест.

По инициативе ГАИ Республики Беларусь планируется ужесточение ответственности за управление транспортным средством в состоянии алкогольного опьянения. В частности, предлагается ввести градацию по степени опьянения и ужесточение ответственности за управление транспортным средством нетрезвым водителем. Предлагается утвердить следующие степени опьянения: первая степень — от 0,3 до 0,79 промилле алкоголя, вторая степень — от 0,8 промилле и более. Соответственно, предлагают повысить штраф за первую степень до

100 базовых величин, при второй степени — до 200 базовых величин и лишения водительских прав на 5 лет.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно констатировать, что число совершенных ДТП в Республике Беларусь постепенно уменьшается. По сравнению с 2009 г. их количество уменьшилось на 49,6% и составило в 2018 г. 3399 случаев, а количество лиц, получивших ранения в результате ДТП за этот же период времени, уменьшилось на 48,9% (3680 случаев). Количество погибших по сравнению с 2009 г. уменьшилось на 38,7% и составило в 2018 г. 810 человек. Несмотря на положительную динамику приведенных статистических показателей, данная проблема остается крайне актуальной для современного общества. В результате совершенных ДТП лицами, находящимися в состоянии алкогольного опьянения, погибают либо теряют здоровье сотни граждан, среди которых, кроме взрослых, есть и дети, и старики.

Проведенное исследование выявило следующие характерные закономерности:

- уровень потребления алкогольных напитков в литрах абсолютного алкоголя на душу населения коррелирует с общим числом совершенных ДТП, количеством раненых и погибших в них людей, общим количеством проведенных медицинских освидетельствований для установления состояния опьянения;

- общее количество лиц, не страдающих алкогольной зависимостью, с различной соматической патологией, доставленных в приемные отделения организаций здравоохранения в состоянии алкогольного опьянения, коррелирует с общим числом ДТП, получивших ранения и числом погибших.

В целях уменьшения случаев ДТП, происходящих по вине водителей, находящихся в состоянии алкогольного опьянения, целесообразно проводить следующие мероприятия:

- во взаимодействии с государственными органами власти и заинтересованными ведомствами разработать соответствующий комплекс мер по предупреждению случаев управления транспортным средством в нетрезвом состоянии, при этом ключевая роль лидирующего менеджера должны быть закреплена за органами внутренних дел. Остальные ведомства должны выполнять специализированные,

прикладные задачи в рамках своих компетенций;

- предусмотреть наложение на виновных крупных материальных санкций, а по опыту некоторых стран в качестве меры наказания рекомендовать тюремное заключение;

- постоянно проводить работу по уменьшению уровня потребления алкоголя на душу населения, который оказывает наиболее существенное влияние на общее количество ДТП, полученных ранений и погибших в ДТП.

В качестве основных подходов к профилактике ДТП, происходящих по вине водителей, находящихся в состоянии алкогольного опьянения, можно предложить следующие:

1. Своевременное выявление работниками ГАИ в транспортном потоке водителей, находящихся в нетрезвом состоянии. Для нетрезвого водителя характерна чрезмерно лихая и резкая езда, вихляющая траектория движения, резкое торможение, частая смена полосы движения, превышение скорости, частые опасные обгоны, несоблюдение дистанции, проезд на запрещающие сигналы, а иногда чрезмерно осторожная езда — крадучись, вдоль тротуара. Адекватность восприятия у водителей транспортных средств своих действий тем меньше, чем больше он выпил.

2. Информирование всех водителей, что управление транспортным средством в состоянии опьянения административно наказуемо: денежный штраф, лишение права управлять транспортным средством на срок от 1,5 до 3 лет, конфискация автомобиля.

3. В плане предупреждения совершения ДТП целесообразно повышение штрафов за нарушение правил дорожного движения; постоянное проведение профилактической работы среди водителей; использование видеофиксации нарушения правил дорожного движения.

Повышение наказания водителя за управление транспортным средством в нетрезвом состоянии может являться сдерживающим фактором управления транспортным средством в состоянии опьянения.

4. Существенную роль в предупреждении случаев ДТП в состоянии алкогольного опьянения могут играть и меры морального воздействия. Так, в Эстонии, если водитель был задержан при управлении своим автомобилем в нетрезвом состоянии, то его номерной знак заменялся другим, который начинается с буквы

«О» (первая буква эстонских слов «пьяница», «опасный»). Эта мера позволила через год снизить количество пьяных водителей за рулем автомобиля на 20%.

**Контактная информация:**

Максимчук Владимир Петрович — к. м. н., доцент, зав. отделом наркологии.  
Республиканский научно-практический центр психического здоровья.

Долгиновский тракт, 152, 220053, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 289-81-09.

E-mail: belnarkolog@tut.by

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: В. П. М., А. В. К.

Сбор и обработка материалов: В. П. М.

Статистическая обработка данных: В. П. М., А. В. К.

Написание текста: В. П. М.

Редактирование: В. П. М., А. В. К.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Global status report on road safety. Geneva: World Health Organization. 2018.*

2. Копытов А. В., Максимчук В. П. *Диагностика и освидетельствование состояния опьянения психоактивными веществами. Минск; 2016. 195 с. [Kopytov A. V., Maksimchuk V. P. Diagnostics and examination of the state*

*of intoxication with psychoactive substances. Minsk; 2016. 195 s. (in Russian)]*

3. Копытов А. В., Максимчук В. П. *Новые законодательные подходы к проведению медицинского освидетельствования для установления состояния алкогольного опьянения в Республике Беларусь. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2012. Приложение: 159—62. [Kopytov A. V., Maksimchuk V. P. New legislative approaches to medical examination for establishing the state of alcohol intoxication in the Republic of Belarus. Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya. 2012. Appendix: 159—62. (in Russian)]*

4. Сошников С. С. *Роль алкогольного фактора в формировании потерь здоровья населения в результате дорожно-транспортных происшествий (на примере Москвы): автореф. дис. канд. мед. наук: 28.03.2008. Москва; 2008. 27 с. [Soshnikov S. S. The role of the alcohol factor in the formation of the loss of health of the population as a result of road accidents (on the example of Moscow): author. dis. cand. med. sci.: 28.03.2008. Moscow; 2008. 27 s. (in Russian)]*

5. *Saving Lives: a Road Safety Package of Technical Measures. Geneva: World Health Organization. 2007.*

Поступила 18.11.2019.

Принята к печати 31.01.2020.





А. И. КУБАРКО

## ТРАНСПОРТ КРОВЬЮ И ДОСТАВКА КИСЛОРОДА В ТКАНИ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Рассматриваются конвективный транспорт кислорода кровью и диффузионный путь его доставки из крови в ткани и их связи. Обсуждается роль скорости диссоциации оксигемоглобина в обеспечении потребности тканей в кислороде при различной интенсивности метаболических процессов. Приводятся данные о величинах напряжения кислорода в крови, значениях продольных и радиальных градиентов в различных сосудах и во внесосудистых пространствах различных тканей. Обсуждается роль кислорода в диффузии его из крови в ткани артериол и капилляров, а также обмена кислородом между сосудами микроциркуляторного русла и его потребления клетками различных слоев стенки артериол. Изложены некоторые базисные аспекты регуляции процессов транспорта кислорода кровью и его диффузии из крови в ткани.

**Ключевые слова:** конвективный транспорт кислорода, диффузия кислорода, скорость диссоциации оксигемоглобина, напряжение кислорода, продольный градиент напряжения кислорода, радиальный градиент напряжения кислорода, сосуды микроциркуляторного русла.

*The convective transport of oxygen by blood and the diffusion path of its delivery from blood to tissue are considered. The role of the oxyhemoglobin dissociation rate in providing the oxygen demand for tissues at different intensities of metabolic processes is discussed. Data on the magnitude of the oxygen tension in the blood, the longitudinal and radial gradients values in various vessels and extravascular spaces of various tissues are provided. The arterioles and capillaries role in the oxygen diffusion in the tissues and between the vessels of the microvasculature and the oxygen consumption by cells of various layers of the arteriole wall is discussed. Some basic aspects of regulating the oxygen blood transport and diffusion from blood to tissue are described.*

**Key words:** oxygen convective transport, oxygen diffusion, rate of oxyhemoglobin dissociation, oxygen tension, longitudinal gradients of oxygen tension, radial gradients of oxygen tension, microvasculature.

HEALTHCARE. 2020; 6: 33—47.

OXYGEN BLOOD TRANSPORT AND DELIVERY TO TISSUES

A. I. Kubarko

Доставка кровью кислорода, питательных веществ в ткани, поддержание водно-электролитного баланса между кровью и тканями, удаление метаболитов, транспорт сигнальных молекул, перенос тепла, участие в осуществлении специфической и неспецифической защиты организма являются важнейшими функциями кровообращения. Для доставки кислорода в ткани высших организмов требуется согласованная работа двух насосов: легочного, обеспечивающего доставку кислорода с потоком атмосферного воздуха в кровь, и сердечного, обеспечивающего доставку кислорода с потоками крови в ткани [1].

При этом доставка кислорода в ткани кровью осуществляется по сосудам с помощью конвективных потоков самой крови и с помощью диффузии кислорода из крови в ткани. Под конвективной доставкой кислорода понимают перемещение определенного объема кислорода с движущейся артериальной кровью.

### Конвективный транспорт кислорода артериальной кровью и его зависимость от гемодинамических параметров

Общее содержание кислорода в артериальной крови, оттекающей из малого круга кровообращения,

представлено примерно 98,5% связанного кислорода в составе оксигемоглобина, который создает кислородную емкость артериальной крови (около 200 мл/л), и 1,5% растворенного кислорода в плазме артериальной крови (~ 3 мл/л).

Доставка кислорода из крови в ткани является результатом баланса между скоростью, с которой он движется (доставляется) с потоком крови (конвективный поток кислорода) и скоростью, с которой кислород выходит из сосудов (диффузионный поток кислорода). Выход кислорода из артериальных сосудов осуществляется всюду в сосудистой системе, так как в ней нет специфических, непреодолимых барьеров для пересечения молекулами кислорода стенок сосудов, кроме тех, которые ограничивают скорость его выхода путем диффузии, зависящей от проницаемости и площади поверхности сосудов [2].

Конвективный поток кислорода в циркуляторном русле напрямую зависит от сердечного выброса или минутного объема кровотока (МОК), кислородной емкости крови (КЕК) и сатурации гемоглобина кислородом ( $SaO_2$ ), которая определяется напряжением кислорода в крови ( $PaO_2$ ). Между этими параметрами

крови имеются сложные взаимосвязи и зависимости. Так, по данным 256 прямых независимых измерений,  $PaO_2$  крови внутри артериол коррелирует с измеряемой в них линейной скоростью ( $V$ ) кровотока и описывается выражением [3]:

$$PO_2 \text{ мм рт. ст.} = 30 + 2,5 \times V \text{ мм/с.}$$

Из этой связи вытекает ряд важных следствий. Одно из них заключается в том, что изменение МОК пропорционально влияет на конвективный поток кислорода и содержание кислорода в крови всех частей сосудистого дерева. Важное значение для  $PO_2$  и конвективного транспорта кислорода играет вязкость крови в сосудах микроциркуляторного русла (МЦР), зависящая от величины гематокритного отношения. Последнее определяется числом эритроцитов в крови, влияющим на КЕК. Поскольку КЕК зависит от содержания в крови гемоглобина, то на  $PaO_2$  оказывает влияние и КЕК.

Уменьшение КЕК, вызванное снижением уровня гемоглобина при нормальном содержании эритроцитов, не сопровождается снижением вязкости, но может сопровождаться увеличением МОК, скорости кровотока, и  $PaO_2$  крови при этом может оставаться нормальным. При высоком  $PaO_2$ , нормальной кислородной емкости и увеличении скорости кровотока конвективный поток и доставка кислорода в сосуды МЦР возрастают.

Конвективный поток кислорода не является равномерным ни в крупных артериальных сосудах, ни в сосудах МЦР. В крупных сосудах это обусловлено тем, что эритроциты в движущемся потоке крови занимают более центральное положение, обеспечивая здесь наибольший конвективный поток кислорода. В пристеночных областях, представленных в основном плазмой крови, этот поток минимален. Гетерогенность конвективного транспорта кислорода кровью имеет место на уровне сосудов МЦР. Она оказывает существенное влияние на равномерность сатурации гемоглобина кислородом в эритроцитах, что показано результатами микроспектрометрии [4].

Одной из особенностей транспорта кислорода в сети сосудов МЦР является то, что процессы обмена кислородом осуществляются не только между кровью сосудов и интерстициальным внесосудистым пространством тканей, но между соседними сосудами, включая капилляры. Между ними происходит постоянная диффузия кислорода вследствие того, что в любой момент времени между кровью этих сосудов имеется градиент  $PO_2$ . Одной из важных причин возникновения гетерогенности  $SO_2$  и локальных градиентов  $PO_2$  является пространственная и временная гетерогенность скорости движения эритроцитов [5], создающая различные интервалы между движущимися эритроцитами. Наличие градиентов  $PO_2$  между сосудами МЦР и постоянно протекающая диффузия кислорода между ними, выявленные методом микроспектрометрии, объясняют, что нередко вместо ожи-

даемого снижения  $PO_2$  крови между началом и окончанием капилляров, наоборот, наблюдается прирост  $PO_2$  [6]. Оказалось, что эритроциты, перемещающиеся в капиллярах, могут приобретать кислород посредством его диффузии из артериолы, которая располагается в непосредственной близости или пересекает капилляры [7].

Как внутри, так и снаружи сосудов МЦР, в том числе капилляров, имеется сопротивление, влияющее на конвективный транспорт кислорода и на его диффузию в ткани [8], причиной чего являются сами эритроциты и размер сосудов МЦР. Эритроциты, переносящие почти весь кислород, занимают около 1/2 объема крови и вследствие близких размеров с диаметром капилляров перемещаются по ним друг за другом в один ряд, замедляя линейную скорость их движения и конвективный поток кислорода. Промежутки, разделяющие соседние эритроциты, заняты плазмой, содержащей малое количество кислорода вследствие его низкой растворимости в воде.

Как следствие неравномерного движения эритроцитов и наличия промежутков плазмы между ними в крови сосудов МЦР имеются существенные, изменяющиеся различия  $PO_2$ : более высокое в эритроцитах и низкое в плазме [9]. Эти флуктуации  $PO_2$  были названы эритроцитассоциированными. Они являются причиной внутрисосудистого сопротивления транспорту кислорода и факторами, ограничивающими его выход из крови в ткани и поглощение клетками [10].

Существование флуктуации  $PO_2$  в крови сосудов МЦР брыжейки, мышц и обонятельной луковицы животных подтверждено результатами измерений динамики  $PO_2$  методом фосфоросценции с временным разрешением 100 мс и пространственным 1 мкм [11]. На рис. 1 приведены данные о динамике  $PO_2$  в проксимальном и дистальном участках капилляра [12, 13], в которых выявлены флуктуации напряжения

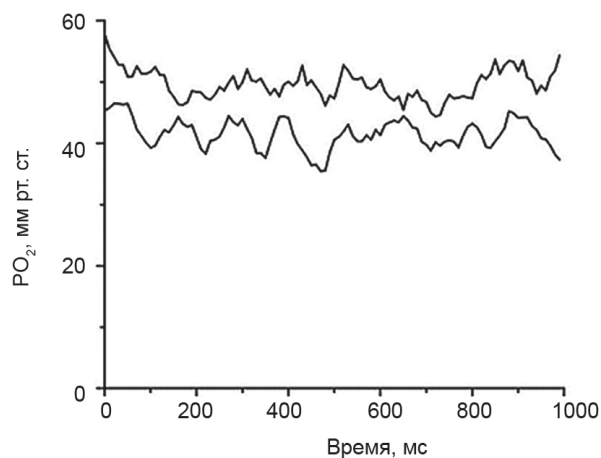


Рис. 1. Флуктуации  $PO_2$  в проксимальном (верхняя кривая) и дистальном (нижняя кривая) участках одного капилляра, формирующие продольный градиент  $PO_2$  крови вдоль капилляра. Амплитуда флуктуаций больше в дистальном участке капилляра [12]

кислорода, проявляющиеся продольным градиентом  $PO_2$ .

Величина продольного градиента  $PO_2$  является показателем объема кислорода, который путем диффузии вышел из крови в ткани в определенном участке сосуда.

#### **Диссоциация оксигемоглобина как связующий механизм между конвективным и диффузионным транспортом кислорода**

Промежуточным процессом между конвективной доставкой кислорода, главным образом в составе оксигемоглобина, в сосуды, через стенку которых осуществляется диффузионный транспорт свободного кислорода в ткани, является диссоциация оксигемоглобина. Высвобожденный при этом свободный кислород, диффундируя по его градиенту напряжения в ткани для достижения им митохондрий клеток, где он потребляется, должен преодолеть в крови и сосудах ряд диффузионных и гемодинамических барьеров. Это барьеры, возникающие между эритроцитами в микрососудах и люминальной поверхностью эндотелия (слой гликокаликса) [14], а также свободный слой плазмы между колонкой эритроцитов и гликокаликсом [15]. Толщина этих барьеров и их сопротивление транспорту кислорода могут варьировать в соответствии с локальными, зависимыми от времени, условиями гемодинамики [14, 16]. Их влияние на оксигенацию тканей пока мало изучено.

Важной составляющей барьеров для транспорта кислорода является отношение времени, затрачиваемого на его высвобождение из оксигемоглобина в эритроцитах, ко времени нахождения эритроцитов в сосудах МЦР и, в частности, в капилляре [17]. Имеется линейная связь между скоростью кровотока и потреблением кислорода в ходе сокращения скелетных мышц, поэтому определение скорости кровотока в мышце является хорошим и доступным показателем интенсивности аэробного метаболизма мышц при физических нагрузках и движении [18]. В условиях покоя и при умеренных нагрузках диссоциация оксигемоглобина успевает осуществляться за время нахождения эритроцита в капилляре. Но скорость высвобождения кислорода из оксигемоглобина не может обеспечить его возрастающее потребление скелетными мышцами при тяжелой физической нагрузке или в других тканях при повышенных функциональных нагрузках. Одной из причин возникновения такого несоответствия является увеличение линейной скорости движения эритроцитов и уменьшение времени их пребывания в сосудах МЦР, когда оно становится недостаточным, чтобы обеспечить высвобождение кислорода в возросших количествах. Это состояние может усугубляться при снижении плотности сети капилляров при артериальной гипертензии, отеках тканей, гипертрофии миокарда. При этом уменьшение количества высвобождаемого кислорода может обусловить увеличение  $PO_2$  и сатурации гемоглобина

в венозной крови, что наблюдалось в трапециевидной мышце спонтанно гипертензивных крыс [19, 20].

Между концентрацией свободного растворенного кислорода, создающего его напряжение в крови, связыванием кислорода гемоглобином и диссоциацией оксигемоглобина имеется тесная связь, описываемая кривой, отражающей связывание кислорода с гемоглобином и диссоциацию оксигемоглобина.

Реакция связывания гемоглобином кислорода обратима и зависит от сродства гемоглобина к кислороду. Это сродство является высоким при повышенном парциальном давлении кислорода в альвеолах и  $PO_2$  в крови сосудов малого круга кровообращения, в которую диффундирует кислород из альвеол. В условиях дыхания при нормальном атмосферном давлении (760 мм рт. ст.) и содержании в атмосферном воздухе около 21% кислорода,  $PO_2$  в крови артериальных капилляров достигает около 100 мм рт. ст., что обеспечивает быстрое связывание кислорода гемоглобином, образование оксигемоглобина и 100%-е насыщение (сатурацию) гемоглобина кислородом. Из-за наличия анастомозов (шунтов) между сосудами малого и большого кругов кровообращения оксигенация гемоглобина в крови, оттекающей из сосудов малого круга кровообращения, снижается и в артериях большого круга составляет около 95—98%.

Клетки тканей могут использовать только свободный, растворенный кислород и его первыми потребителями из ударного объема артериальной крови, поступившей в артерии во время систолы, являются клетки миокарда, к которым он доставляется кровью интрамуральных коронарных сосудов МЦР, клетки стенок аорты и крупных артериальных сосудов большого диаметра. Эритроциты, будучи переносчиками кислорода, практически не используют его, получая энергию в ходе анаэробного расщепления глюкозы. По некоторым данным, клетки эндотелия, непосредственно контактирующие с кровью, потребляют кислород в ограниченных количествах [21]. Однако прямые микроэлектродные измерения  $PO_2$  в артериальной крови и стенке крупных сосудов показывают (рис. 2), что эндотелиальные клетки, вероятно, активно потребляют кислород, так как в слое эндотелия наблюдается снижение  $PO_2$  с 90 до 40 мм рт. ст. и формируется градиент  $PO_2$  около 50 мм рт. ст.

Потребление кислорода другими клетками стенки аорты обуславливает дальнейшее снижение  $PO_2$  с 40 до 20 мм рт. ст., однако диффузия кислорода из крови собственных сосудов (*vasa vasorum*) самой стенки аорты ведет к последующему повышению напряжения кислорода в адвентициальной оболочке стенки до 60 мм рт. ст.

Доставка кислорода клеткам стенок аорты и других крупных сосудов осуществляется кровью через сосуды сосудов (*vasa vasorum*), что надежно обеспечивает доступность молекул кислорода для клеток за счет уменьшения диффузионных расстояний [23].

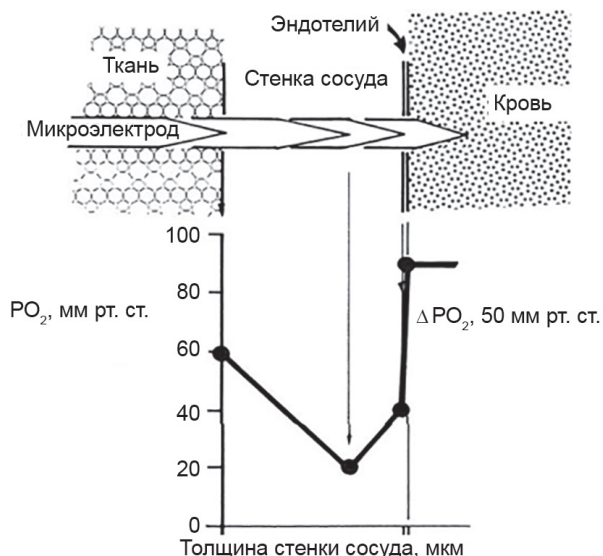
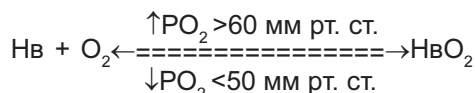


Рис. 2. Напряжение кислорода в слоях стенки аорты кролика [22]

Достижение молекулами кислорода клеток стенок сосудов и прилежащих тканей без участия *vasa vasorum* становится возможным при его диффузии через стенку артериол, толщина которой составляет 4—10 мкм [24].

При активном потреблении кислорода клетками тканей его напряжение внутри них снижается вплоть до 1 мм рт. ст. и растворенный кислород из межклеточных пространств, где его напряжение составляет 20—40 мм рт. ст., диффундирует в клетки по градиенту  $PO_2$ . Между кровью артериол, артериальных капилляров и интерстицием формируется радиальный градиент  $PO_2$  около 15—20 мм рт. ст., под действием которого растворенный кислород диффундирует из крови в области его более низкого напряжения в интерстиции и клет-

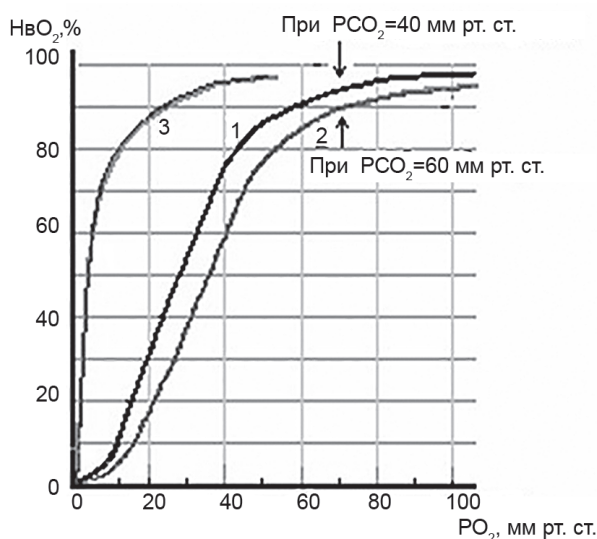
ках. В результате перехода кислорода из артериальных сосудов МЦР в ткани его напряжение в крови и цитоплазме эритроцитов уменьшается, что сопровождается снижением сродства гемоглобина к кислороду и диссоциацией оксигемоглобина. Таким образом, если в крови сосудов МЦР легких, где напряжение кислорода в нормальных условиях достигает 100 мм рт. ст., идет процесс образования оксигемоглобина, то в крови сосудов МЦР тканей отмечается обратный процесс — диссоциация оксигемоглобина.



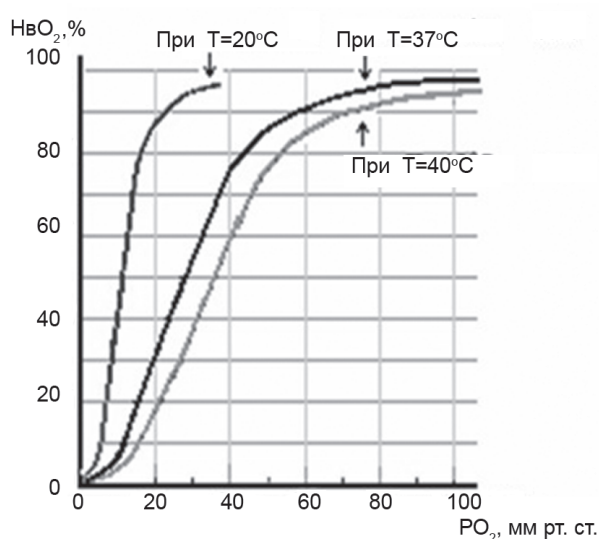
На каждый мм рт. ст. снижения  $PO_2$  деоксигенируется большое число молекул  $HbO_2$  и высвобождаемые молекулы кислорода растворяются и диффундируют из крови в ткани. Процессы деоксигенации и диффузии кислорода в ткани осуществляются постоянно, а их скорость определяется величиной  $PO_2$  в крови тканевых сосудов, метаболическими потребностями клеток тканей и рядом других факторов, влияющих на сродство гемоглобина к кислороду (рис. 3).

Сродство гемоглобина к кислороду характеризуется напряжением кислорода, при котором наблюдается полунасыщение гемоглобина кислородом (напряжение полунасыщения) —  $P_{50}$ . Исходя из существующих представлений о кинетике диссоциации оксигемоглобина высока вероятность того, что при  $P_{50}$  все молекулы оксигемоглобина содержат не по 4, а по 2 молекулы кислорода [25, 26].

Однако  $P_{50}$  обычно трактуют как то значение  $PO_2$ , при котором с кислородом связано 50% молекул гемоглобина. Для венозной крови  $P_{50}$  близко к 27 мм рт. ст., а для артериальной — к 26 мм рт. ст. Увеличение  $P_{50}$  свидетельствует о снижении сродства гемоглобина



а



б

Рис. 3. Зависимость диссоциации оксигемоглобина от напряжения кислорода в различных условиях:  
 а: 1 — в нормальных условиях ( $PCO_2 = 40$  мм рт. ст.,  $T = 37^\circ C$ ); 2 — при  $PCO_2 = 60$  мм рт. ст.;  
 б — при различной температуре и постоянном  $PCO_2$  (40 мм рт. ст.)

к кислороду, а снижение  $P_{50}$  — о возрастании этого сродства. На уровень  $P_{50}$  влияют многие факторы (см. рис. 3).  $P_{50}$  увеличивают, способствуя диссоциации оксигемоглобина и отдаче кислорода, такие факторы активно функционирующих тканей, как повышение температуры, снижение рН (эффект Бора), повышение  $P_{CO_2}$ , повышение содержания в эритроците 2,3-дифосфоглицерата [27]. Противоположные изменения перечисленных факторов вызывают уменьшение  $P_{50}$ , увеличение сродства гемоглобина к кислороду, снижение скорости диссоциации оксигемоглобина.

#### Объемы крови, необходимые для конвективной доставки кислорода тканям

Доставка кровью необходимого объема кислорода ( $VO_2$ ) в органы и ткани зависит от содержания кислорода в артериальной крови ( $CO_2$  артер.), которое определяется концентрацией в ней гемоглобина, от объема крови ( $Q$  или МОК), протекающей через данную ткань или орган:

$$VO_2 = CO_2 \text{ артер.} \cdot Q.$$

Для доставки 250 мл кислорода, потребляемого организмом за 1 мин в покое, МОК рассчитывается с учетом содержания кислорода в артериальной и венозной крови, которое зависит от содержания гемоглобина и его насыщения кислородом:

$$Q \text{ (МОК)} = VO_2 / CO_2 \text{ артер.} - CO_2 \text{ венозн.} = 250 / 0,2 - 0,15 = 5 \text{ л/мин,}$$

где  $V_{O_2}$  — потребление кислорода за 1 мин (в покое 250 мл);  $CO_2$  артер. — содержание кислорода в 1 мл артериальной крови (0,2 мл при условии содержания в ней 150 г/л гемоглобина и его полного насыщения кислородом, когда 1 г гемоглобина связывает 1,34 мл кислорода);  $CO_2$  венозн. — содержание кислорода в смешанной венозной крови (0,15 мл при условии, что сатурация гемоглобина кислородом осталась 75%, так как ткани потребили 25% кислорода артериальной крови из оксигемоглобина).

Так, объем артериальной крови, который должен протекать через коронарные сосуды за 1 мин ( $Q$  коронар.), чтобы доставлять 30 мл кислорода, потребляемых сердцем в покое за это время, должен составлять около 200 мл.

$Q$  коронар. =  $30 / 0,2 - 0,05 \sim 200$  мл/мин, где 0,05 — содержание кислорода в смешанной венозной крови венозного синуса, в которой сатурация гемоглобина кислородом составляет 25%, поскольку миокард потребил около 75% кислорода артериальной крови из оксигемоглобина.

Примечательно, что диффузия кислорода из сосудов МЦП миокарда осуществляется при наиболее высоком градиенте  $PO_2$  в сравнении с другими тканями, так как через коронарные сосуды, являющиеся первыми ветвями аорты, протекает кровь с  $PaO_2$  кислорода, близким к 100 мм рт. ст. С одной стороны, это обеспечивает более эффективную диффузию кислорода к кардиомиоцитам [1], а с другой — в условиях высокой оксигенации миокарда выше вероятность образования большего количества свободных радикалов кислорода и риска повреждения кардиомиоцитов [28]. С возрастом напряжение кислорода в артериальной крови уменьшается, его градиент снижается, что ухудшает диффузию кислорода к клеткам миокарда [29].

Кровоток в целостном организме через отдельные органы и ткани тесным образом связан с интенсивностью метаболических процессов и потреблением кислорода. Зависимость кровотока и потребления кислорода от мощности выполняемой физической нагрузки, полученная путем прямых измерений у человека, представлена на рис. 4, а.

Из графиков (см. рис. 4, а) видно, что до определенной мощности физической нагрузки, выполняемой человеком (до 250 ватт на рис. 4, а), между ней, потреблением кислорода и МОК имеется прямая зависимость. Существование прямой зависимости объемного кровотока в отдельных органах и тканях от потребления ими кислорода при возрастающей двигательной активности подтверждено в экспериментах на животных (рис. 4, б). Эта зависимость может

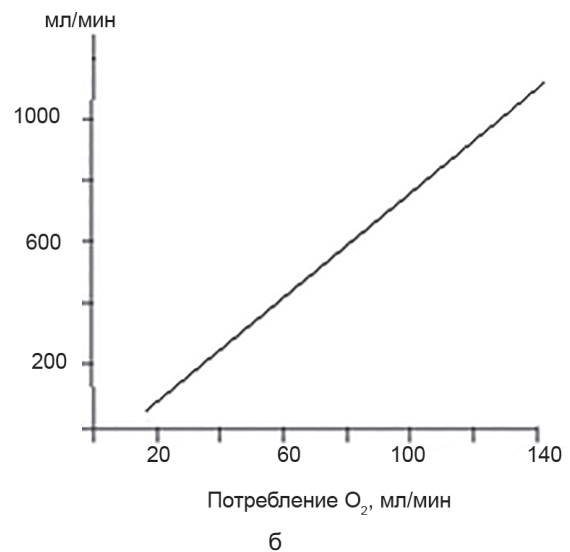
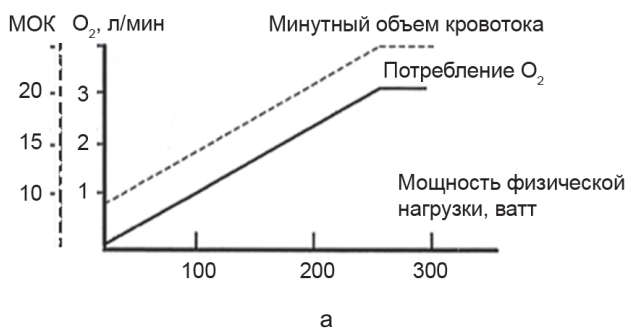


Рис. 4. Зависимость МОК и потребления кислорода при выполнении физической нагрузки возрастающей мощности: а — организмом человека [27]; б — мышцами конечности кролика [30]

изменяться при нарушении механизмов регуляции кровотока в сосудах МЦР в результате повреждения эндотелия, например, при септическом шоке [30].

Таким образом, как в состоянии покоя, так и при увеличении функциональной активности целостного организма или отдельных органов и тканей для удовлетворения метаболических потребностей клеток необходима постоянная доставка кислорода, которая обеспечивается изменяющимся конвективным транспортом кислорода, реализуемым через объемный кровоток. Так, из рис. 4, а видно, что при увеличении потребления кислорода при физической нагрузке до 3 л/мин объемный кровоток, необходимый для конвективной доставки этого количества кислорода, должен увеличиться у здорового человека примерно до 20 л/мин.

#### Диффузионный транспорт кислорода из крови сосудов МЦР в ткани

Независимо от органа или ткани, доставка кислорода к их потребителям (клеткам) тесно связана со скоростью его диффузии ( $dV/dt$ ) из крови, описываемой уравнением:

$$dV/dt = k[(S\alpha \times \Delta PO_2/x)],$$

где  $k$  — постоянная, характеризующая среды диффузии;  $S$  — площадь поверхности диффузии, создаваемая сосудами МЦР;  $\alpha$  — растворимость кислорода;  $\Delta PO_2$  — разность напряжений кислорода между кровью и интерстициальной жидкостью;  $x$  — расстояние диффузии.

Скорости диссоциации оксигемоглобина и диффузии высвобождаемого кислорода из крови в ткани, вероятно, близки к скоростям диффузии кислорода из альвеол в кровь и образования оксигемоглобина в эритроцитах. При этом скорости диссоциации оксигемоглобина и диффузии кислорода являются потоковзависимыми. В условиях более низкой скорости кровотока в покое диссоциация оксигемоглобина и диффузия кислорода осуществляются примерно за 0,5 с, то есть примерно за половину времени нахождения эритроцита в капилляре (рис. 5). В условиях физической нагрузки, когда градиент  $PO_2$  между кровью и тканями увеличивается, скорость диссоциации оксигемоглобина и диффузии кислорода возрастает и диф-

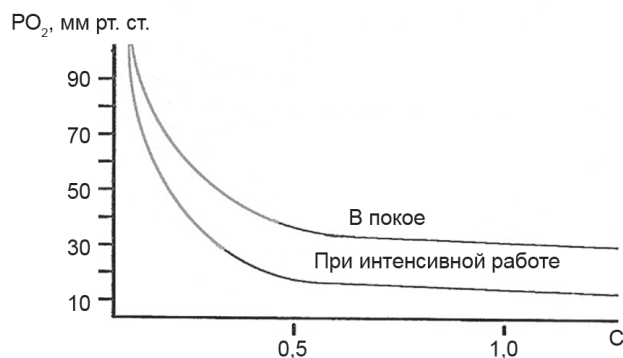


Рис. 5. Зависимость скорости диффузии кислорода от скорости кровотока в сосудах МЦР мышцы [31]

фузия кислорода в ткани осуществляется за время около 0,3 с, то есть примерно за 1/3 часть времени нахождения эритроцита в капилляре.

Согласно классической, 2-мерной модели строения сосудов МЦР, диффузия кислорода осуществляется из крови в ткани через стенки артериальных капилляров [32]. При этом допускается, что свободный кислород с одинаковой скоростью диффундирует из капилляра в различных направлениях в тканевое цилиндрическое пространство, где скорость его потребления клетками также близка к постоянной. В этих условиях в потоке крови по ходу капилляров происходит линейное снижение  $PO_2$  (рис. 6).

В соответствии с предложенной моделью, А. Крог считал, что при повышении функциональной активности ткани, например при выполнении физической нагрузки, скорость снижения градиента  $PO_2$  между кровью и тканями возрастает, диффузия кислорода по ходу капилляра в ткани уменьшается и для удовлетворения их метаболических потребностей в кислороде необходимо увеличивать площадь диффузионной поверхности [32]. Это может быть достигнуто путем увеличения числа открытых капилляров. Другими словами, предполагалось, что плотность функционирующих капилляров должна активно регулироваться в ответ на изменение потребности метаболизма в кислороде. Справедливость предположения А. Крога была подтверждена многими исследователями, и оно было положено в основу представлений о метаболической регуляции локального кровотока [33].

Из модели тканевого цилиндра видно, что содержание в крови тканевых капилляров кислорода и, следовательно, его напряжение уменьшаются в направлении от артериального к венозному концу капилляра (см. рис. 6). Это уменьшение должно сопровождаться снижением разницы между  $PO_2$  в крови и интерстиции, что будет вести к уменьшению расстояний, на которые может диффундировать кислород из крови в ткани. С учетом этого обстоятельства модель диффузии кислорода в пределах тканевого цилиндра дополнилась моделью тканевого усеченного конуса (рис. 7) [27]. Из этой модели видно, что диффузия кислорода из крови должна осуществляться на большие расстояния в области артериального конца капилляра и на меньшие — в области конца венозного капилляра. При этом вероятность доставки должного количества кислорода клеткам, расположенным

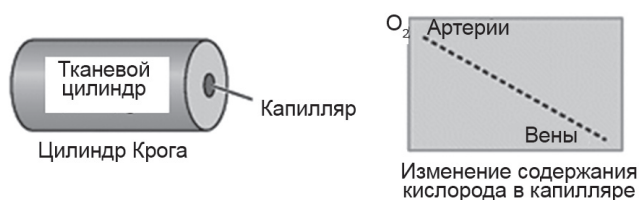


Рис. 6. Схематическое представление о диффузии кислорода в ткань в соответствии с моделями тканевого цилиндра А. Крога [32]

в области конца венозного капилляра, меньше, чем клеткам в области артериальной части капилляра. Такая вероятность оказаться в состоянии гипоксии возрастает у клеток, находящихся в области конца венозного капилляра, при выполнении интенсивной физической работы (см. рис. 7).

Однако последующие исследования показали, что сосуды МЦР русла формируют сложную 3-мерную сеть (рис. 8) и движение крови в них не всегда имеет равномерный, поступательный, однонаправленный характер [5].

Оказалось, что кислород диффундирует в ткани не только через стенки 3-мерной сети капилляров, но и через стенки *vasa vasorum*, стенки артериол и венул [34]. Эти данные расширяют классические представления об обменных сосудах, обеспечивающих доставку кислорода в ткани и удаление углекислого газа. Классические представления о диффузии кислорода через стенки сосудов дополнены данными о роли в ней гликокаликса люминальной поверхности эндотелия, различных типов самого эндотелия и дру-

гих особенностей строения и свойств стенки сосудов. Процессы диффузии кислорода,  $\text{CO}_2$ , обмена водой и питательными веществами имеют более сложный, чем относительно упорядоченный характер, как это было принято описывать, основываясь на классических представлениях [1, 35]

#### Особенности диффузии кислорода в ткани через различные сосуды МЦР

Результаты прямых измерений  $\text{PO}_2$  в крови сосудов МЦР и непосредственно у внешней поверхности стенок этих сосудов подтверждают сложный характер диффузии кислорода в 3-мерной сети тканевых сосудов и неодинаковый вклад в транспорт кислорода в ткани различных сосудов МЦР [34] (рис. 9).

Из данных рис. 9 о распределении  $\text{PO}_2$  в крови сосудов МЦР и ткани непосредственно у внешней поверхности стенки сосудов видно, что между ними отмечается существенный радиальный градиент  $\text{PO}_2$ . В крови относительно крупных артериол (средний диаметр 85 мкм)  $\text{PO}_2$  составляет лишь около 57 мм рт. ст., а  $\text{PO}_2$  у внешней поверхности стенки артериолы — около 40 мм рт. ст. Продольный градиент  $\text{PO}_2$  крови на участке между крупными артериями и артериолами 1-го порядка составляет около 40 мм рт. ст. Эти данные свидетельствуют о том, что еще до уровня артериол произошла диффузия существенной части кислорода из артериальной крови в ткани стенки крупных сосудов через *vasa vasorum*, и на уровне артериол происходит диффузия в другие ткани через стенку самих артериол. Полученные различными исследователями относительно большой

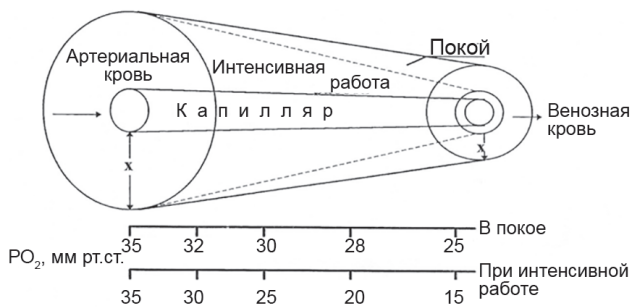


Рис. 7. Схематическое представление о диффузии кислорода в ткань в условиях покоя и при физической нагрузке в соответствии с моделью тканевого усеченного конуса:  $x$  — расстояние диффузии кислорода [27]

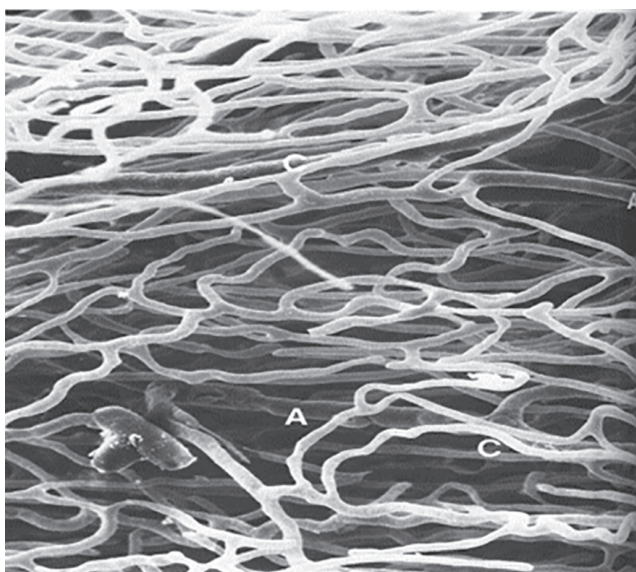


Рис. 8. Микрофотография интрамуральных микроциркуляторных сосудов миокарда, заполненных контрастным веществом: А — артериола, С — капилляр

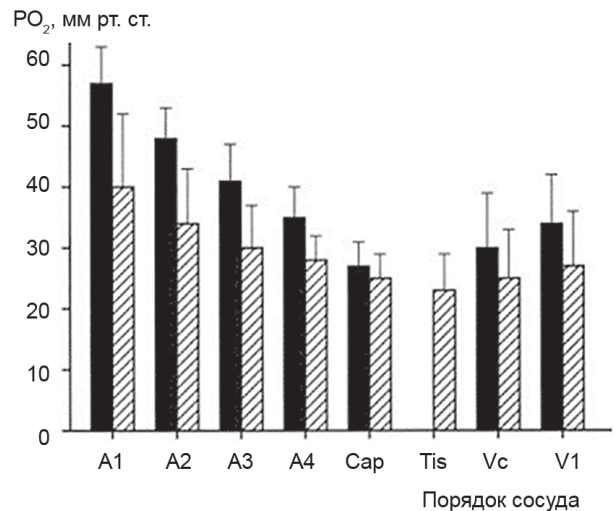


Рис. 9. Распределение  $\text{PO}_2$  в крови сосудов МЦР и в интерстициальном пространстве кожной складки хомячка. Черными столбиками отмечены внутрисосудистые пространства, заштрихованными — внесосудистые непосредственно у стенки сосуда. Диаметр сосудов для каждого порядка ветвления: A1 —  $85,1 \pm 23,1$ ; A2 —  $28,4 \pm 11,7$ ; A3 —  $9,8 \pm 3,2$ ; A4 —  $6,4 \pm 2,1$ ; Vc —  $21,0 \pm 5,9$ ; V1 —  $88,7 \pm 34,5$ ; Cap — капилляры; Tis — ткань; Vc — собирательные вены; V1 — крупные вены [34]

радиальный градиент  $PO_2$  величиной 17 мм рт. ст. между кровью у внутренней поверхности артериол и периартериолярным пространством непосредственно у внешней поверхности артериол, вероятно, обусловлен высокими потребностями в кислороде эндотелия и гладких миоцитов мышечного слоя стенки этих сосудов [34].

Этот градиент  $PO_2$  обеспечивает диффузию кислорода на расстояния, достаточные для достижения им клеток тканей и близлежащих к артериолам капилляров и часть кислорода, содержащегося в таких капиллярах, поступает в них не с конвективным потоком из артериол, а путем диффузии из артериол через межкапиллярные пространства. Несмотря на дополнительную возможность пополнения капиллярной крови кислородом, в них регистрируется наименьший радиальный градиент  $PO_2$  — около 2 мм рт. ст., так как  $PO_2$  составляет в крови капилляров примерно 27 мм рт. ст. и около 25 мм рт. ст. в межкапиллярном пространстве.

Далее радиальный градиент  $PO_2$  вновь увеличивается до 8 мм рт. ст. в собирательных венах и более крупных веноулярных сосудах, где  $PO_2$  крови достигает примерно 35 мм рт. ст., а в интерстиции — 27—28 мм рт. ст. Увеличение  $PO_2$  в венах и в ткани между ними свидетельствует о том, что часть кислорода из артериол и артериальных капилляров, вероятно, диффундирует в прилежащие к ним межвенулярные интерстициальные пространства тканей и в кровь венул, содержание оксигемоглобина в которой может увеличиваться примерно до 50% [36]. Столь сложные процессы диффузии кислорода в 3-мерном пространстве сосудов МЦР обеспечивают близкое к равномерному распределение  $PO_2$  в интерстициальном пространстве тканей между артериолами и венами, благодаря которому снижается вероятность развития гипоксии в клетках, расположенных в непосредственной близости к венозным капиллярам [34].

Относительно высокие значения  $PO_2$  в крови артериол и проницаемости их стенки для  $O_2$  и  $CO_2$  создают условия для диффузии кислорода и достижения им гладкомышечных клеток артериол, перicyтов, интерстиция и тканевых клеток и, возможно, гладкомышечных клеток венул. Часть кислорода сбрасывается в вены через артериоло-венулярные шунты.

С учетом высокой растворимости углекислого газа в тканях представляется вполне вероятной возможность диффузии некоторой части  $CO_2$  из интерстиция не только в кровь артериальных капилляров, но и артериол, что может способствовать диссоциации  $HbO_2$  и диффузии кислорода (см. рис. 3). Таким образом, в 3-мерной сети сосудов МЦР осуществляются более сложные процессы диффузионного транспорта кислорода и обмена газами, водой и, вероятно, другими веществами (рис. 10), чем при поступательном движении крови из артериол в капилляры и далее в вены в соответствии с классической моделью А. Крога.

Измерения  $PO_2$  с использованием полярографического, флуоресцентного, спектрометрического методов показали, что продольные градиенты напряжения кислорода и насыщения гемоглобина кислородом в артериальной крови медленно снижаются вплоть до концевых участков малых артерий и их снижение увеличивается в артериолах [38, 39].

Измерения содержания кислорода в крови и в интерстиции вне сосудов позволили рассчитать изменения продольного градиента кислорода в сосудах и диффузию кислорода в ткани [40]. Снижение сатурации гемоглобина, рассчитанное по градиенту  $PO_2$ , составило 2,4% на 100 мкм длины артериолы брыжейки диаметром 23 мкм при скорости кровотока 1,5 мм/с.  $PO_2$  крови в сосуде было 43 мм рт. ст. и разница между внутрисосудистым  $PO_2$  и  $PO_2$  в периваскулярном интерстиции составила 18 мм рт. ст. Средняя скорость выхода кислорода из движущейся крови сосуда составила  $2,4 \cdot 10^{-5}$  мл/с на  $1 \text{ см}^2$  [40].

Для сравнения: выход кислорода из крови артериол сетчатки, характеризующейся высокими уровнями кровотока и потребления кислорода, почти на порядок меньше, чем в брыжейке, и составляет около  $2,4 \cdot 10^{-6}$  мл/с на  $1 \text{ см}^2$ , что, вероятно, является достаточным для обеспечения потребления кислорода сетчаткой у человека, составляющего в темноте 9,7 мл/100 г ткани/мин [41]. При этом потребление кислорода наружными фоторецепторными слоями сетчатки происходит настолько активно, что  $PO_2$  вблизи внутренних сегментов фоторецепторов близко к нулю и фоторецепторы функционируют на грани ишемии [42, 43].

На рис. 11 показано изменение  $PO_2$  в крови, стенке артериол и во внесосудистом пространстве.

Из рис. 11 видно, что наибольшее снижение  $PO_2$  наблюдается между кровью в артериоле и интерстицием у внешней поверхности этого сосуда, то есть в самой стенке артериолы. Дальнейшее снижение  $PO_2$  в интерстиции зависит от расстояния и на расстоянии от сосуда 90—100 мкм разница напряжений кислорода крови у внутренней поверхности стенки и в интерстиции стремится к нулю. Это означает, что градиент

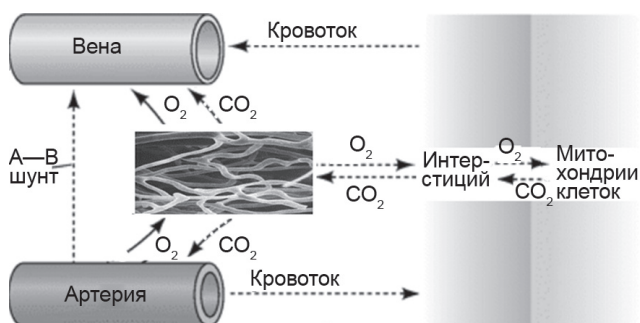


Рис. 10. Схематическое представление процессов доставки кислорода в ткани и удаления углекислого газа 3-мерной сетью сосудов МЦР [37, с изменениями].



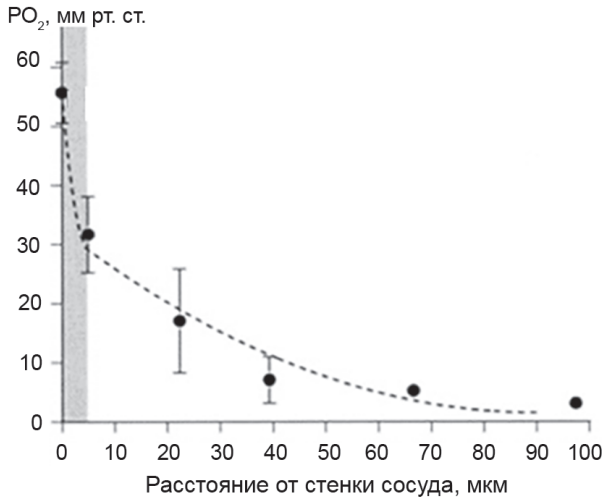


Рис. 11. Изменение напряжения кислорода в стенке артериолы, толщина которой условно обозначена вертикальной серой полосой, и во внесосудистом пространстве в зависимости от расстояния от наружной поверхности стенки [40]

PO<sub>2</sub> между интерстицием у стенки сосуда и клеткой, расположенной на этом расстоянии от одиночного сосуда, не сможет обеспечить достаточный объем диффузии кислорода в клетку. Подобные ограничения доставки кислорода клеткам еще более возрастают на уровне капилляров, PO<sub>2</sub> в крови которых падает до 27 мм рт. ст. Вероятность снижения доставки кислорода в клетки, расположенные на удалении от капилляров, возрастает при уменьшении их плотности (разрежении), например при артериальной гипертензии, при увеличении межкапиллярных расстояний при гипертрофии миокарда, сепсисе, отеках тканей. Однако эти ограничения в доставке кислорода клеткам, вероятно, могут отчасти компенсироваться за счет его диффузии из соседних сосудов 3-мерной сети МЦР.

Расчеты показывают, что потребление кислорода структурами стенки самой артериолы, исходя из найденного градиента кислорода в стенке артериол брыжейки диаметром 30—50 мкм, составляет 3,9 мл O<sub>2</sub>/мин на 1 г ткани стенки [40]. С использованием такой же техники измерения скорости поглощения кислорода тканями брыжейки, прилежащими к артериолам, найдено, что они поглощают 1,4·10<sup>-2</sup> мл O<sub>2</sub>/мин на 1 г массы, что обеспечивается скоростью диффузии кислорода из сосудов брыжейки, равной 2,2—2,4·10<sup>-5</sup> мл O<sub>2</sub>/с/см<sup>2</sup> на уровне артериол 23 мкм при 37 °С [40]. Для обеспечения такой скорости диффузии необходим продольный градиент PO<sub>2</sub> 2,4% на 100 мкм длины сосуда и радиальный градиент PO<sub>2</sub> между кровью сосудов во внесосудистом пространстве 18 мм рт. ст. при скорости кровотока 1,5 мм/с [44].

Результаты этих измерений привели к заключению, что относительно большие потери кислорода кровью в концевых участках артерий и артериолах частично

обусловлены их собственной высокой скоростью потребления кислорода, которая в 100—200 раз больше, чем во всех других тканях. Подсчитано, что малые артерии и артериолы в интервале диаметров <600—>10 мкм занимают около 5% от общего объема сосудов. Так как толщина стенки этих сосудов по отношению к их диаметру составляет около 20%, то реальный объем их стенок составляет около 40% от общего объема этих сосудов, а их расчетная масса в циркуляторном русле составляет около 2% от общей массы сосудов [45].

Поскольку масса сосудов у большинства животных составляет около 8%, то на массу артериол в организме приходится около 0,16% от общей массы тела [46]. С учетом того, что артериолы потребляют примерно в 150 раз больше кислорода, чем другие ткани в покое, они могут потреблять до 24% кислорода от его общего потребления организмом или около 60 мл O<sub>2</sub> в 1 мин. Такое высокое потребление кислорода стенками мелких артерий и артериол при относительно небольшой плотности митохондрий в клетках эндотелия предполагает, что в их стенках осуществляются весьма активные, энергозависимые физиологические процессы и множественные функции, требующие существенных затрат кислорода [47, 48]. Это инициирование процессов ангиогенеза и поддержание целостности сосудов МЦР, зависящих от метаболизма эндотелиоцитов [49—51]; синтез и секреция сосудодилататорных веществ (оксида азота, простагландинов, эндотелинов, простагландина, превращение ангиотензина I в ангиотензин II, разрушение брадикинина); образование интерлейкинов, факторов роста, адгезионных молекул; синтез белков-переносчиков, рецепторов, коллагена; участие в осуществлении функций свертывающей системы крови, липопротеинов; участие в механизмах потокозависимой и миогенной регуляции просвета (тонуса) артериол, вазомоций и др. [52—54].

Потребителями кислорода являются также гладкие миоциты мышечного слоя стенок артериол, на сокращение которых затрачивается 0,02—0,1 мл O<sub>2</sub> мин/1 г ткани [55]. Объем выходящего в ткани кислорода из крови сети артериол зависит также от метаболической активности тканей. Градиент напряжения кислорода является большим в органах и тканях с низкой скоростью метаболизма, в то время как в тканях с высоким метаболизмом и соответствующей ему высокой скоростью кровотока в сети артериол наблюдается относительно небольшой градиент напряжения кислорода.

Сопоставление топографии участков малых артериальных сосудов МЦР с неустойчивым равновесием реакции оксигенации и деоксигенации гемоглобина крови с данными об иннервации этих участков стенок мелких артерий и артериол показывает, что именно они характеризуются наибольшей плотностью постганглионарных нервных волокон симпатической

нервной системы (рис. 12). Эти факты дают основание для предположений о том, что симпатическая нервная система играет важную роль не только в регуляции системного (регуляции АД крови) и микроциркуляторного кровотока (регуляция просвета артериол), но и в регуляции распределения  $PO_2$  в сосудах МЦР и тем самым в регуляции его конвективных и диффузионных потоков доставки к определенным участкам ткани и клеток.

Действительно, электрическая стимуляция постганглионарных волокон симпатической нервной системы, иннервирующих артериолы портняжной мышцы kota, сопровождается сужением сосудов, уменьшением кровотока, снижением  $PO_2$  крови в артериолах 4-го порядка примерно с 36 мм рт. ст. до 25 мм рт. ст. и в периартериолярном пространстве с 28 мм рт. ст. до 20 мм рт. ст. [56].

Расположение изгиба (колена) кривой диссоциации оксигемоглобина крови, находящейся в сосудах с наибольшей плотностью иннервации волокнами симпатической нервной системы, предполагает [34, 57, 58], что специфическое распределение  $PO_2$  в артериолах может иметь сигнальное значение для реакции эритроцитов на снижение  $PO_2$  и контроля ими микроциркуляции [59, 60].

По изменению продольного градиента — разности в  $PO_2$  или разности в насыщении гемоглобина кислородом в крови проксимальной и дистальной части одного сосуда или между проксимальным и дистальным сосудами различного типа (например, артериолой и венулой) можно оценить диффузионные потоки кислорода и его потребленные объемы тканями на уровне сосудов, обеспечивающих наибольший объем его доставки в ткани. Известно, что  $PaO_2$  в крупных артериальных сосудах человека близко к 100 мм рт. ст. и зависимое от него насыщение гемоглобина кислородом, составляющее в крови этих сосудов 95—97%, сохраняется на этом уровне в крови, по данным пульсоксиметрии, вплоть до уровня более мелких артерий дистальных фаланг пальцев и мочки уха.

В крови бедренных артерий хомяка сатурация гемоглобина кислородом составляет 87%, в артериолах первого порядка (диаметром 60 мкм) — 71% и  $PO_2$  — 43 мм рт. ст., а в крови артериол 4-го порядка — 60% и  $PO_2$  — 33 мм рт. ст. [61]. Расчеты показывают, что насыщение кислородом гемоглобина уменьшается на 2%/мм длины сосуда в артериолах 1-го порядка и на 18%/мм длины сосуда в артериолах 4-го порядка.

В капиллярной крови кожи щечного мешка хомяка отмечается самое низкое, относительно постоянное значение  $PO_2$  — 30 мм рт. ст., десатурация гемоглобина составляет 67% и  $PO_2$  в межкапиллярном пространстве ткани — 25 мм рт. ст. Продольный градиент напряжения кислорода на коротком отрезке сосудов, между артериолами 1-го порядка и входом в артериальные капилляры составляет 20 мм рт. ст. и градиент десатурации гемоглобина — около 40%. При средней длине капилляра 412 мкм (0,4 мм) расчетная скорость

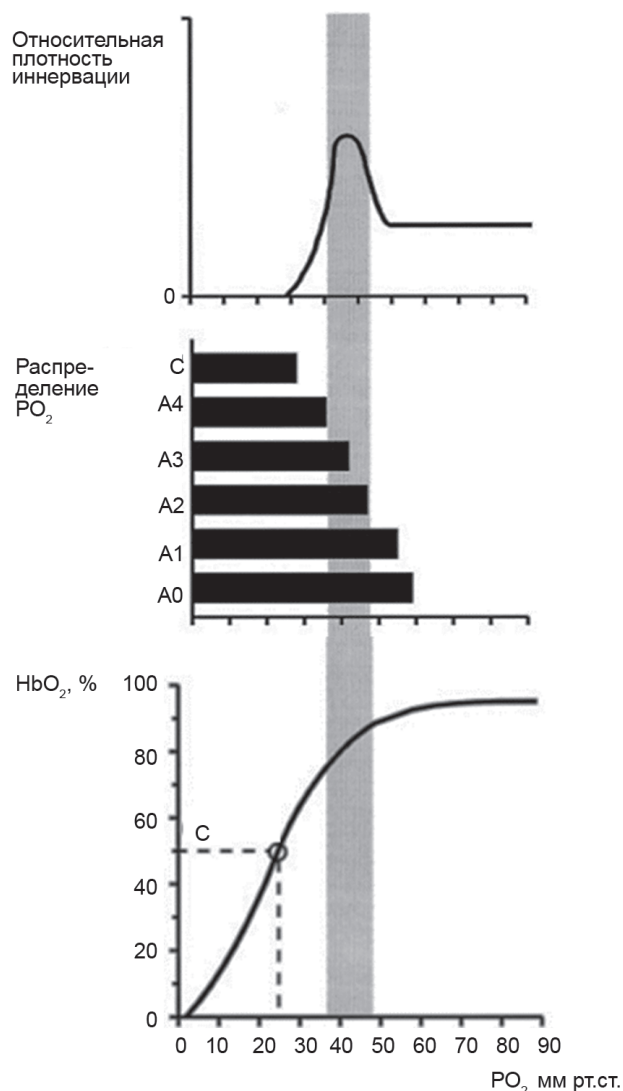


Рис. 12. Участки артериальных сосудов скелетных мышц (A0—A4), содержащие кровь с напряжением кислорода в диапазоне 36—47 мм рт. ст., в котором отмечается неустойчивое равновесие реакции оксигенации и деоксигенации гемоглобина (вертикальная серая полоса) и высокая плотность иннервации этих участков постганглионарными волокнами симпатической нервной системы (верхний график). A0—A4 — порядок ветви сосуда, отходящей от материнского. Диаметр сосуда (мкм): A0 > 100; A1 — 85,1±23,1; A2 — 28,4±11,7; A3 — 9,8±3,2; A4 — 6,4±2,1; C — капилляры [58].

потери кислорода на единицу длины капилляра составляет 0,051% от сатурации гемоглобина [62, 63].

Приведенная динамика изменений уровней  $PO_2$  и  $HbO_2$  наблюдается в крови сосудов МЦР и других животных. Так,  $PaO_2$  в артериолах 1-го порядка (A1) *m. spinotrapezius* крысы составляет 50 мм рт. ст., что соответствует 72% насыщения гемоглобина кислородом. В артериолах среднего диаметра (около 41 мкм)  $PaO_2$  снижается до 46 мм рт. ст. и насыщение гемоглобина кислородом — до 61%, а в мелких артериолах (A4) диаметром 11 мкм  $PO_2$  падает до 31 мм рт. ст. и насыщение гемоглобина — до 40% [64].

Таким образом, среднее значение продольного градиента  $PaO_2$  между артериями и наиболее крупными артериолами 1-го порядка составляет около 37 мм рт. ст. и градиент десатурации оксигемоглобина — около 23—25%. Из графических данных, представленных на рис. 13, видно, что еще до уровня артериол происходит снижение  $PaO_2$  артериальной крови, отчасти обусловленное его диффузией в ткани стенок сосудов через *vasa vasorum*. Однако это снижение  $PO_2$ , как видно на кривой зависимости сатурации гемоглобина от напряжения кислорода (нижний график), еще не сопровождается существенной диссоциацией  $HbO_2$  и высвобождением свободного кислорода. Дальнейшее снижение  $PO_2$  примерно до 57 мм рт. ст. в артериолах 1-го порядка создает условия для ускорения диссоциации  $HbO_2$  и диффузии высвобождаемого свободного кислорода через стенку артериол в другие ткани. Эти процессы наиболее интенсивно протекают в артериолах более высоких порядков и капиллярах МЦР и их выраженность в артериолах или капиллярах зависит от типа ткани [65].

Функциональное значение высокой метаболической активности клеток стенки артериол требует дополнительных исследований, но очевидно, что использование клетками стенки артериол части кислорода артериальной крови может играть роль барьера, предотвращающего негативное влияние высокого уровня кислорода в крови на ткани в виде снижения образования свободных радикалов кислорода в периваскулярных тканях [28].

Транспорт кислорода из крови в ткани на уровне капилляров может снижаться в условиях наличия

больших промежутков, заполненных плазмой крови между эритроцитами. При этом градиент  $PO_2$  между плазмой и эритроцитом может достигать 4 мм рт. ст./мкм. Этот сравнительно большой градиент  $PO_2$  создает дополнительное сопротивление диффузии кислорода и может быть одним из факторов, ограничивающих извлечение кислорода из эритроцитов в сокращающейся мышце [66]. Кислород крови, текущей через артериоло-венулярные шунты, а также кислород, диффундирующий из артериол и капилляров в венулы, ведут к повышению в крови венул его напряжения до 36 мм рт. ст., что на 6 мм рт. ст. выше, чем  $PO_2$  в капиллярной крови.

Анализ результатов измерений продольных градиентов кислорода в различных сосудах показывает, что в крови сосудистых сетей тканей с низким уровнем кровотока на единицу массы ткани (1 г) и метаболизма (например, скелетные мышцы в покое) имеется значительный продольный градиент  $PO_2$  и насыщенность оксигемоглобина в крови артериол. И наоборот, градиент  $PO_2$  меньше в тканях с более высокими кровотоком и метаболической потребностью (мозг, кишечник). Так как стенки артериол потребляют большое количество кислорода, особенно в условиях высокого тонуса гладких миоцитов [34], то снижение потребления ими кислорода при расширении (расслаблении гладких миоцитов), например, при сокращении мышц, может играть роль механизма компенсации более высокой потребности мускулатуры в кислороде в условиях физической нагрузки. Такая возможность подтверждается данными о снижении продольного градиента в крови сосудов сокращающейся мышцы [64]. По данным измерений продольных градиентов, вклад капилляров в процесс диффузии кислорода является самым низким для скелетных мышц в покое и высоким для тканей с интенсивным метаболизмом (мозг, миокард).

#### Взаимодействие конвективных, диффузионных и других путей доставки кислорода в ткани

Как обсуждалось выше, объем доставляемого конвективным путем кислорода  $VO_2$  к ткани зависит от содержания кислорода в артериальной крови и объемного кровотока через данный участок ткани.

Для нормального обеспечения потребности клеток ткани в кислороде  $VO_2$  доставки должен превышать или быть равным объему потребляемого кислорода. При увеличении потребности ткани в кислороде, например, в условиях повышения функциональной активности, физической нагрузки, необходимо увеличение доставки  $VO_2$ , что достигается путем увеличения  $Q$  — объемного кровотока через ткань.

В нормальных условиях для обеспечения метаболических потребностей тканей в кислороде кровотоки регулируются не только с помощью локальных, но и системных механизмов. Так, при физической нагрузке эти механизмы обеспечивают перераспределение сердечного выброса, в результате чего существенно увеличивается кровотоки в сосудах работающих мышц

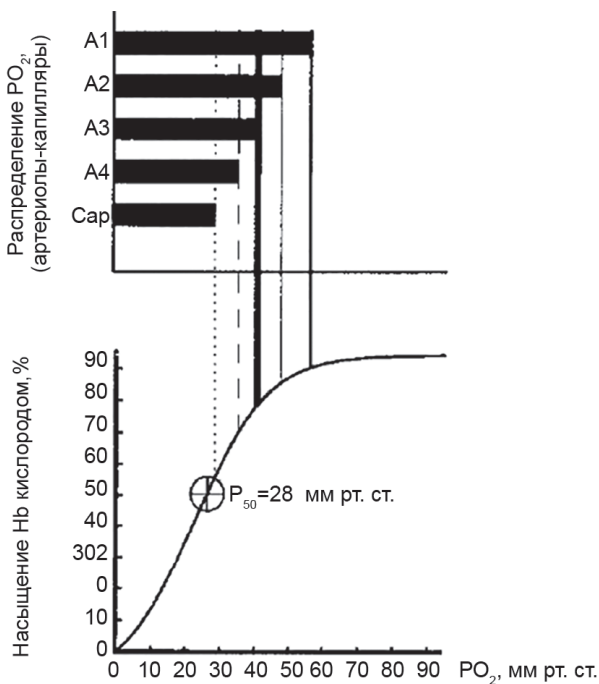


Рис. 13. Зависимость диссоциации оксигемоглобина от напряжения кислорода в различных сосудах МЦР: A1—A4 — артериолы 1 — 4-го порядков; Cap — капилляры [34]

при одновременном его уменьшении в сосудах органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Механизм перераспределения кровотока в основном реализуется путем расширения артериол мышц под действием метаболитов (повышение  $PCO_2$ , снижение pH, повышение уровня лактата, внеклеточного калия и др.) и одновременного сужения артериол органов ЖКТ под действием медиатора симпатической нервной системы — норадреналина, стимулирующего  $\alpha$ -адренорецепторы гладких миоцитов стенки малых артериальных сосудов.

Расширение артериол, с одной стороны, уменьшает потребление ими кислорода, увеличивает их собственную поверхность для диффузии кислорода в межклеточные пространства, с другой — сопровождается увеличением числа открытых капилляров и их площади поверхности для диффузии кислорода [67]. Увеличение поглощения кислорода клетками способствует в условиях достаточного локального притока артериальной крови и доставки кислорода увеличению радиального градиента напряжения кислорода  $\Delta PO_2$ , равного  $PO_2$  артериальной крови, —  $PO_2$  интерстиция и тем самым его диффузии к клеткам.

Скорость диффузионной доставки кислорода из крови в ткани описывается уравнением:

$$dV/dT = k\alpha S(PO_2 \text{ артер.} - PO_2 \text{ интерст.})/x,$$

где  $dV/dT$  — объем кислорода  $V$ , продиффундировавшего за время  $T$ ;  $k$  — постоянная диффузии, близкая по величине для крови и мягких тканей;  $\alpha$  — коэффициент растворимости кислорода в средах диффузии;  $S$  — площадь поверхности сосудов МЦР, через которые осуществляется диффузия;  $PO_2 \text{ артер.} - PO_2 \text{ интерст.}$  — разность напряжений кислорода между кровью и интерстицием внесосудистого пространства ткани;  $x$  — расстояние от стенки сосуда.

Сопряжение процессов транспорта кислорода движущейся кровью и его диффузии из крови в ткани приводит к возникновению продольного градиента кислорода, проявляющегося постепенным снижением его содержания в крови артериальных сосудов и обусловленного его диффузией из крови, зависимой от радиального градиента, который является функцией количества кислорода, приносимого артериальной кровью и потребляемого в данном участке ткани. Таким образом, скорость кровотока, продольные и радиальные градиенты взаимосвязаны, относительно устойчивы в нормальных базальных условиях и являются характеристикой каждой ткани и органа [40, 62]

Важность механизмов регуляции доставки кислорода путем его диффузии через стенки артериол вытекает из сводных данных о величинах градиентов кислорода в сосудах МЦР различных тканей, полученных разными авторами и представленных на рис. 14. Эти данные свидетельствуют о том, что доставка кислорода клеткам не обязательно осуществляется преимущественно капиллярами, а в некоторых тканях доставка кислорода артериолами не менее значительна, особенно артериолами 3 — 4-го порядков (см. рис. 14). В большинстве тканей доставка кислорода артериолами осуществляется под его более высоким градиентом напряжения, чем при доставке кислорода капиллярами. Но при этом не весь объем диффундирующего из артериол кислорода достигает клеток, так как значительное его количество потребляется клетками самой стенки артериол.

Из рис. 14 видно, что в некоторых тканях доставка кислорода капиллярами является дополнением к той, которая осуществляется артериолами. В таких тканях капилляры в некоторой степени освобождаются

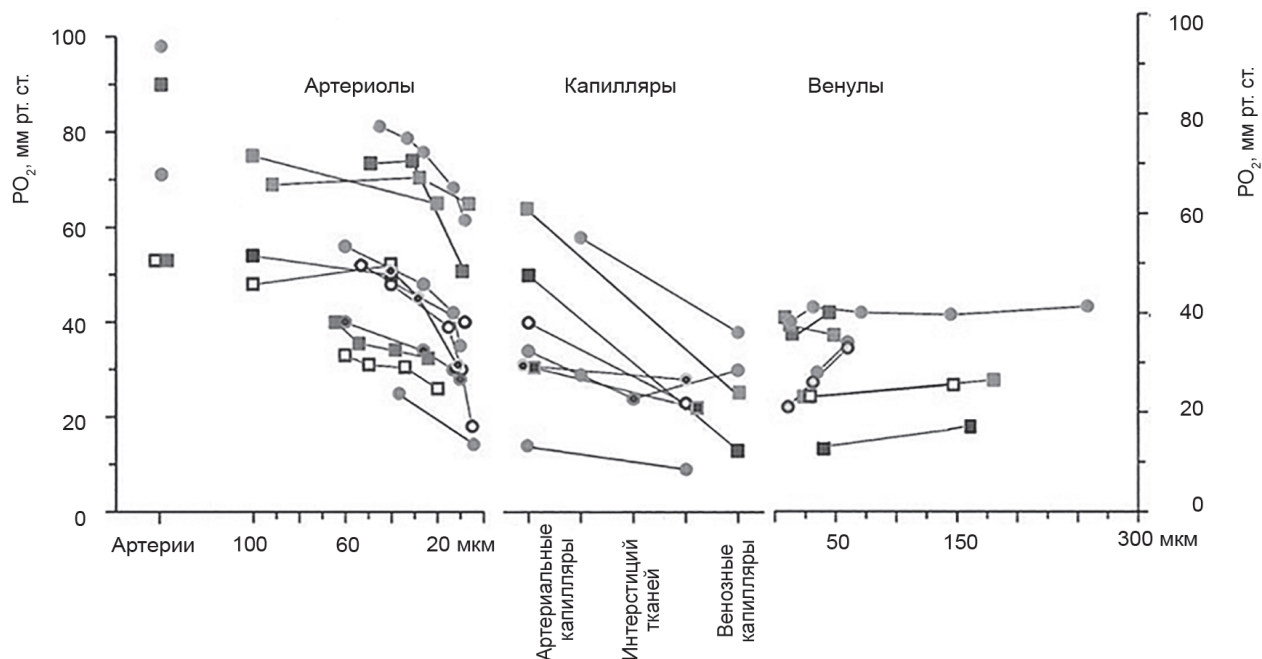


Рис. 14. Распределение напряжений кислорода в сосудах МЦР тканей различных животных [40]

от их роли единственных поставщиков кислорода в ткани.

Действительно (см. рис. 9), когда градиенты  $PO_2$  вычисляются из разницы между  $PO_2$  в непосредственной близости от капилляров и  $PO_2$  в межкапиллярных пространствах, разница  $PO_2$  между капиллярами и тканью составляет лишь около 2 мм рт. ст. Такой радиальный градиент  $PO_2$  может быть недостаточным для обеспечения эффективной диффузии кислорода в ткани сетью капилляров. Это подтверждается также малыми значениями продольного градиента  $PO_2$  между прекапиллярными артериолами и венозными капиллярами или посткапиллярными венулами. Обширная сеть капилляров, пронизывающая все ткани, вероятно, может выполнять кроме доставки кислорода и другие функции, которые непосредственно связаны с метаболизмом и биохимической активностью капиллярного эндотелия.

Таким образом, доставка кислорода клеткам тканей обеспечивается сложными системными и локальными механизмами. Они включают перекачивание сердцем объема крови, который способен связать и доставить конвективным путем в ткани количество кислорода, требуемое в данный момент времени для удовлетворения метаболических потребностей. Объем сердечного выброса зависит от кислородной емкости крови, определяемой содержанием и сатурацией гемоглобина кислородом. Определенную и пока недостаточно изученную роль играет величина артериального давления крови. От его градиента зависят объемная и линейная скорости кровотока в артериальных сосудах и, следовательно, конвективный поток кислорода.

От величины артериального и коллоидно-осмотического давлений крови зависят фильтрация воды в сосудах МЦР и в почечных клубочках, с которой осуществляется перенос растворенного кислорода из крови в ткани, а в почках — в капсулу Шумлянского — Боумена. Объем фильтруемой воды в почках достигает 180 л/сут и в нормальных условиях (при растворении кислорода в воде 3 мл/л) в почках из крови выносятся около 540 мл кислорода, который, вероятно, используется эпителием почечных канальцев. Объем воды, фильтрующейся через межэндотелиальные щели почти 10 млн капилляров, образующих поверхность диффузии около 500—700 м<sup>2</sup> в тканях организма [33], составляет около 300 мл за 1 мин на 100 г массы ткани. Высокая эффективность механизмов трансакапиллярного обмена водой обеспечивается несмотря на то, что суммарная площадь межэндотелиальных промежутков составляет лишь около 1/1000 площади стенок капилляров и межэндотелиальные щели содержат белковые мостики, с помощью которых соединяются соседние эндотелиоциты. По данным А. С. Guyton и J. E. Hall, скорость трансакапиллярного перемещения молекул воды почти в 80 раз больше, чем скорость движения плазмы крови в капилляре. Потоки воды, растворенных в ней веществ и кислорода через стенки сосудов МЦР примерно в 40 раз превышают минутный объем крово-

тока, равный 5000 мл/мин у человека с массой тела 70 кг [68]. Таким образом, при содержании в 1 л воды 3 мл кислорода, вместе с потоком воды через стенки капилляров за 1 сут перемещается из крови в ткани и обратно около 960 л кислорода. Какой объем кислорода из рассчитанного диффундирует к клеткам тканей, неизвестно, но он, вероятно, является значительным.

Остается неизвестным непосредственное влияние на перенос кислорода величины артериального давления крови. В соответствии с законом растворимости газов, при повышении давления увеличивается количество растворенного в крови и воде кислорода и тем самым объемы его конвективного и диффузионного потоков. Ранее упоминалось о влиянии на эти процессы вязкости крови, при увеличении которой возрастает сдвиговое напряжение, образование оксида азота эндотелием и расширение артериол.

Влияние оксигемоглобина и восстановленного гемоглобина на скорость разрушения оксида азота в крови сосудов МЦР свидетельствуют не только о его ключевой роли в связывании, транспорте и отдаче кислорода для последующей диффузии в ткани, но и о непосредственном участии в процессах регуляции локальной гемодинамики, обеспечивающей доставку кислорода в те участки тканей, где имеется наибольшая в нем необходимость. Это реализуется таким образом, что метаболиты активно функционирующих клеток, испытывающих недостаток кислорода, ускоряют диссоциацию оксигемоглобина, сдвигая кривую диссоциации вправо, и способствуют увеличению образования восстановленного гемоглобина. Последний, в отличие от оксигемоглобина, не ускоряет, а замедляет разрушение оксида азота, способствуя расширению артериол и увеличению диффузии кислорода в ткани. Одновременно эритроциты, ограничивая доступность гемоглобина для оксида азота, также несколько замедляют скорость его разрушения, увеличивают время полужизни и способствуют поддержанию релаксации сосудов. При гемолизе эритроцитов разрушение оксида азота ускоряется [69].

Эритроцитам отводится роль не только в транспорте кислорода, но и точечной локальной регуляции доставки кислорода в микроучастки тканей, клетки которых испытывают гипоксию. Механизм этой регуляции подробно описан в ряде публикаций [60] и рассмотрен нами ранее [23]. Вкратце он сводится к способности эритроцитов реагировать на снижение  $PO_2$  и сатурации гемоглобина высвобождением АТФ, молекулы которой взаимодействуют с пуринергическими рецепторами эндотелия, приводя к образованию медиаторов, расширяющих сосуды МЦР. При этом волна вазодилатации проводится в ретроградном направлении к проксимально расположенным сосудам, приводя к увеличению притока крови (доставки кислорода) в участок ткани с возросшей потребностью в  $O_2$ . Участие эритроцитов в регуляции локального кровотока является частью фундаментального механиз-

ма мониторинга и регуляции доставки кислорода в ткани на завершающем этапе выполнения кровью ее важнейшей дыхательной функции. Адекватная доставка кислорода в ткань в соответствии с ее потребностью невозможна без наличия механизма, воспринимающего потребность в кислороде, и механизма изменения кровотока для достижения их соответствия, которые должны быть достаточно гибкими, чтобы компенсировать изменения как конвекционного, так и диффузионного транспорта кислорода. Благодаря наличию и функционированию таких механизмов в органах, где кислород диффундирует из артериол и является главным источником тканевого кислорода, имеется очевидный баланс между его поглощением стенкой и доставкой в ткани, в которые не доставляются объемы кислорода, создающие в них  $PO_2$  на уровне, выявляемом в просвете артериол. В то же время формируемый в тканях  $PO_2$  оказывается достаточным, чтобы поддерживать на нормальном уровне окислительные процессы в клетках.

Текущие представления о механизмах, обеспечивающих соответствие между доставкой кислорода тканям и его потреблением клетками, требуют дальнейшего уточнения. В ряде случаев данные по градиентам кислорода в сосудах МЦР, полученные в небольшом числе наблюдений, требуют уточнения. Как следствие, многие важные факты относительно базисных механизмов, от которых зависят радиальные градиенты в тканях во время нормальной активности, остаются недостаточными. Учитывая большую важность доставки кислорода в ткани, восполнение этих пробелов в знаниях может стимулировать новые усилия для получения более полного понимания в этой области и разрешения имеющихся противоречий.

Одним из вопросов, на который необходимо искать ответ исследователям, это — какие биохимические и физиологические механизмы лежат в основе существенного поглощения кислорода стенками артериол и какова потенциальная роль этих механизмов в развитии гипоксии ткани, например в условиях низкого кровотока?

Описанные в настоящей публикации сложные процессы связывания кровью, транспорта и доставки кислорода клеткам в нормальных условиях тонко сбалансированы, но этот баланс может быть легко нарушен в условиях патологии.

#### Контактная информация:

Кубарко Алексей Иванович — д. м. н., профессор кафедры нормальной физиологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Держинского, 83, 220016, г. Минск. Сл. тел. +375 17 277-17-39.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tsai A. G., Johnson P. C., Intaglietta M. Oxygen gradients in the microcirculation. *Physiol. Rev.* 2003; 83: 933—63. 10. 1152/physrev.00034. 2002.

2. Mirhashemi S., Ertefai S., Messmer K., Intaglietta M. Model analysis of the enhancement of tissue oxygenation by hemodilution due to increased microvascular flow velocity. *Microvasc. Res.* 1987; 34: 290—301.

3. Kerger H., Saltzman D. J., Menger M. D. et al. Systemic, subcutaneous microvascular oxygen tension dissociation during 4-hour hemorrhagic shock in conscious hamsters. *Am. J. Physiol.* 1996; 270: H827—36.

4. Ellsworth M. L., Popel A. S., Pittman R. N. Assessment and impact of heterogeneities of convective oxygen transport parameters in capillaries of striated muscle: experimental and theoretical. *Microvasc. Res.* 1988; 35: 341—62.

5. Иванов К. П. Современные медицинские проблемы микроциркуляции и гипоксического синдрома. *Вестник ПАМН.* 2014; 1—2: 57—63 [Ivanov K. P. Modern medical problem of microcirculation and hypoxic syndrome. *Vestnik RAMS.* 2014; 1—2: 57—63. (in Russian)]

6. Ellsworth M. L., Pittman R. N. Arterioles supply oxygen to capillaries by diffusion as well as by convection. *Am. J. Physiol.* 1990; 258: H1240—3.

7. Secomb T. W., Hsu R. Simulation of  $O_2$  transport in skeletal muscle: diffusive exchange between arterioles and capillaries. *Am. J. Physiol.* 1994; 267: H1214—21.

8. Hellums J. D. The resistance to oxygen transport in the capillaries relative to that in the surrounding tissue. *Microvasc. Res.* 1977; 13: 131—6.

9. Federspiel W. J., Popel A. S. A theoretical analysis of the effect of the particulate nature of blood on oxygen release in capillaries. *Microvasc. Res.* 1986; 32: 164—89.

10. Homer L. D., Weathersby P. K., Kiesow L. A. Oxygen gradients between red blood cells in the microcirculation. *Microvasc. Res.* 1981; 22: 308—23.

11. Golub A. S., Pittman R. N. Erythrocyte-associated transients in  $PO_2$  revealed in capillaries of rat mesentery. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 288: H2735—43.

12. Pittman R. N. Oxygen gradients in the microcirculation. *Acta Physiologica.* 2011; 202: 311—22.

13. Lecoq J., Parpaleix A., Roussakis E. et al. Simultaneous two-photon imaging of oxygen and blood flow in deep cerebral vessels. *Nat. Med.* 2011; 17: 893—8.

14. Pries A. R., Secomb T. W., Gaetgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers. Arch.* 2000; 440: 653—66.

15. Kim S., Kong R. L., Popel A. S. et al. Temporal and spatial variations of cell-free layer width in arterioles. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 293: H1526—35.

16. Kim S., Ong P. K., Yalcin O. et al. The cell-free layer in microvascular blood flow. *Biorheology.* 2009; 46: 181—9.

17. Gutierrez G. The rate of oxygen release and its effect on capillary  $O_2$  tension: a mathematical analysis. *Respir. Physiol.* 1986; 63: 79—96.

18. Marsh R. L., Ellerby D. J. Partitioning locomotor energy use among and within muscles. Muscle blood flow as a measure of muscle oxygen consumption. *J. Experim. Biol.* 2006; 209: 2385—94. doi:10.1242/jeb.02287.

19. Lash J. M., Bohlen H. G. Excess oxygen delivery during muscle contractions in spontaneously hypertensive rats. *J. Appl. Physiol.* 1995; 78: 101—11.

20. Smith L. M., Barbee R. W., Ward K. R., Pittman R. N. Prolonged reduction of tissue  $PO_2$  in the spinotrapezius muscle of spontaneously hypertensive rats following contraction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287: H401—7.

21. Guy E., de Zeeuw P, Simons M., Carmeliet P. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature. *Circ. Res.* 2015; 116: 1231—44. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302855.

22. Santilli S. M., Tretinyak A. S., Lee E. S. Transarterial wall gradients at the development site of an intra-arterial stent in the rabbit. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000; 279: H1518—25.

23. Кубарко А. И. Микроциркуляция: регуляция кровотока в малых сосудах здравоохранение. 2019; 9: 11—25 [Kubarko A. I. Microcirculation: regulation of blood flow in small vessels. *Healthcare.* 2019; 9: 11—25. (in Russian)]

24. Козлов В. И. Организация путей микроциркуляторного кровотока. Физиология кровообращения: физиология сосуди-

стой системы. Л.: Наука. 1984. 652 с. [Kozlov V. I. Organization of Pathway of Microcirculatory Blood Flow. Physiology of Blood Circulation: Physiology of the Vascular System. L.: Science. 1984. 652 s. (in Russian)]

25. Северин Е. С., Алейникова Т. Л., Осипов Е. В., Силаева С. А. Биологическая химия. Москва: Медицинское информационное агентство. 2008. [Severin E. S., Aleynikova T. L., Osipov E. V., Silaeva S. A. Biological Chemistry. Moscow: Medical information agency. 2008. (in Russian)]

26. Gibson Q. H., Kreuzer F., Meda E. et al. The kinetics of human hemoglobin in solution and in the red cell at 37 °C. *J. Physiol. Lond.* 1955; 129: 65—89.

27. Шмидт Р., Теес Г. Физиология человека. Москва: Мир, 2010. [Schmidt R. F., Thews G. Human Physiology. Moscow, 2010. (in Russian)]

28. Bauer V., Bauer F. Reactive oxygen species as mediators of tissue protection and injury. *Gen. Physiol. Biophys.* 1999; 18: 7—14.

29. Poole D., Behnke B., Musch T. Capillary hemodynamics and oxygen pressures in the aging microcirculation. *Microcirculation.* 2006; 13(4): 289—99.

30. Schumacker P. T., Samsel R. W. Oxygen delivery and uptake by peripheral tissues: physiology and pathophysiology. *Crit. Care Clin.* 1989; 5(2): 255—69.

31. Poole D. C., Hirai D. M., Copp S. W., Musch T. I. Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in) tolerance. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012; 302: H1050—63. doi: 10.1152/ajpheart.00943.2011.

32. Krogh A. The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J. Physiol.* 1919; 52: 409—15.

33. Guyton A. C., Hall J. E. Textbook of Medical Physiology. Elsevier Inc. 2006.

34. Intaglietta M., Johnson P. C., Winslow R. M. Microvascular and tissue oxygen distribution. *Cardiovasc. Res.* 1996; 32: 632—43.

35. Fitz-Roy E. C., Adamson R. H. Vascular permeability modulation at the cell, microvessel or whole organ level: towards closing gaps in our knowledge. *Cardiovasc. Res.* 2010; 87: 218—29. doi: 10.1093/cvr/cvq115.

36. Duling B. R., Berne R. M. Longitudinal gradients in periarteriolar oxygen tension. A possible mechanism for the participation of oxygen in local regulation of blood flow. *Circ. Res.* 1970; 27: 669—78.

37. Linninger A. A., Gould I. G., Marinnan T. et al. Cerebral microcirculation and oxygen tension in the human secondary cortex. *Ann. Biomed. Eng.* 2013; 41: 2264. doi: 10.1007/s10439-013-0828.

38. De Santis V., Singer M. Tissue oxygen tension monitoring of organ perfusion: rationale, methodologies, and literature review. *Br. J. Anaesthesia.* 2015; 115(3): 357—65.

39. Torres I. P., Kerger H., Intaglietta A. M. PO<sub>2</sub> measurements in arteriolar networks. *Microvasc. Res.* 1996; 51: 202—12.

40. Tsai A. G., Friesenecke R. B., Mazzoni M. C. et al. Microvascular and tissue oxygen gradients in the rat mesentery. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998; 95: 6590—5.

41. Wangsa-Wirawan N. D., Linsenmeier R. A. Retinal oxygen fundamental and clinical aspects. *Arch. Ophthalmol.* 2003; 121: 547—57.

42. Linsenmeier R. A., Padnick-Silver L. Metabolic dependence of photoreceptors on the choroid in the normal and detached retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41: 3117—23.

43. Buerk D. G., Shonat R. D., Riva C. E., Cranstoun S. D. O<sub>2</sub> gradients and counter current exchange in the cat vitreous humor near retinal arterioles and venules. *Microvasc. Res.* 1993; 45: 134—48.

44. Tateishi N., Meada N., Shiga T. A method for measuring the rate of oxygen release from single microvessels. *Circ. Res.* 1992; 70: 812—9.

45. Clark L. C. Electrochemical device for chemical analysis. US Patent 2,913,386, 1959; Paul R. J. Smooth muscle energetics and theories of cross-bridge regulation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1990; 258: C369—75.

46. Burton A. C. Physiology and Biophysics of the Circulation. Chicago. IL: Year Book, 1965.

47. Bruttig S. P., Joyner W. L. Metabolic characteristics of cells cultured from umbilical blood vessels: comparison with 3T3 fibroblasts. *J. Cell Physiol.* 1983; 116: 173—80.

48. Kjellstrom B. T., Ortenwall P., Risberg R. Comparison of oxidative metabolism in vitro in endothelial cells from different species and vessels. *J. Cell Physiol.* 1987; 132: 578—80.

49. Wang Y., Zang Q. S., Liu Z. et al. Regulation of VEGF-induced endothelial cell migration by mitochondrial reactive oxygen species. *Am. J. Physiol.* 2011; 301: C695—704. doi: 10.1152/ajpcell.00322.2010.

50. Stapor P., Wang X., Goveia J. et al. Angiogenesis revisited — role and therapeutic potential of targeting endothelial metabolism. *J. Cell Sci.* 2014; 127: 4331—41; doi: 10.1242/jcs.153908.

51. Schoors S., De Bock K., Cantelmo A. R. et al. Partial and transient reduction of glycolysis by pfkfb3 blockade reduces pathological angiogenesis. *Cell Metabol.* 2014; 19: 37—48.

52. Bertuglia S., Colantuoni A., Coppini G. et al. Hypoxia-induced hyperoxia-induced changes in arteriolar vasomotion in skeletal muscle microcirculation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1991; 260: H362—72.

53. Culic O., Gruwel M. L., Schrader J. Energy turnover of vascular endothelial cells. *Am. J. Physiol.* 1997; 273: C205—13.

54. De Bock K., Georgiadou M., Carmeliet P. Role of endothelial cell metabolism in vessel sprouting. *Cell Metab.* 2013; 18: 634—47. doi: 10.1016/j.cmet.2013.08.001.

55. Sussman I., Carson M. P., McCall A. L. et al. Energy state of bovine cerebral microvessels: comparison of isolation methods. *Microvasc. Res.* 1988; 35: 167—78.

56. Boegehold M. A., Johnson P. C. Periarteriolar and tissue PO<sub>2</sub> during sympathetic escape in skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1988; 254: H929—36.

57. Saltzman D., De Lano F. A., Schmid-Scho G. W. The microvasculature in skeletal muscle. VI. Adrenergic innervation of arterioles in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Microvasc. Res.* 1992; 44: 263—73.

58. Ulrich S., Hilpert P., Bartel S. H. Ueber die atemungs function des blutes von spitz mausen, weissen mausen und syrischen gold hamstern. *Arch. Ges. Physiol.* 1963; 277: 150—65.

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

60. Ellsworth M. L., Ellis Ch. G., Goldman D. et al. Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone. *Physiology.* 2009; 24(2): 107—16. doi: 10.1152/physiol.00038.2008.

61. Swain D. P., Pittman R. N. Oxygen exchange in the microcirculation of hamster cremaster muscle. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1989; 256: H247—55.

62. Ellsworth M. L., Pittman R. N. Arterioles supply oxygen to capillaries by diffusion as well as by convection. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1990; 258: H1240—3.

63. Kerger H., Torres F. I. P., Riva S. M. et al. Systemic and subcutaneous microvascular oxygen tension in conscious Syrian golden hamsters. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1995; 267: H802—10.

64. Lash J. M., Bohlen H. G. Perivascular and tissue PO<sub>2</sub> in contracting rat spinotrapezius muscle. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1987; 252: H1192—202.

65. Vovenko E. P. Distribution of oxygen tension on the surface of arterioles, capillaries and venules of brain cortex and in tissue in normoxia: an experimental study on rats. *Pflugers Arch.* 1999; 437: 617—23.

66. Wagner P. D. Diffusive resistance to O<sub>2</sub> transport in muscle. *Acta Physiol. Scand.* 2000; 168: 609—14.

67. Kulandavelu S., Balkan W., Hare and J. M. Regulation of oxygen delivery to the body via hypoxic vasodilation. *PNAS.* 2015; 112(20): 6254—5. doi: 10.1073/pnas.1506523112.

68. Pappenheimer J. R. Passage of molecules through capillary walls. *Physiol. Rev.* 1953; 33: 387—423.

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

Поступила 12.12.2019.

Принята к печати 22.04.2020.



А. И. ШМАК

## КИСТОЗНЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ. ЧАСТЬ 1

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

*Статья посвящена современным аспектам эпидемиологии, диагностики и лечения кистозных опухолей поджелудочной железы.*

**Ключевые слова:** кистозные опухоли поджелудочной железы, эпидемиология, диагностика, лечение.

*The article has reviewed current aspects of epidemiology, diagnosis and treatment of cystic pancreatic tumors.*

**Key words:** cystic pancreatic tumors, epidemiology, diagnosis, treatment.

HEALTHCARE. 2020; 6: 48—57.

CYSTIC PANCREATIC TUMORS: EPIDEMIOLOGY, CURRENT APPROACHES TO DISEASE DIAGNOSIS AND TREATMENT. PART 1

A. I. Shmak

Кистозные опухоли поджелудочной железы (КОПЖ) — редкие кистозные новообразования поджелудочной железы (ПЖ), возникающие из ее эпителиальных структур. В общей популяции встречаются в 2,5%, среди всех кистозных образований и злокачественных опухолей ПЖ — в 10 и 1% случаев соответственно. По данным американских авторов, частота выявления КОПЖ у пациентов, госпитализированных в стационар по разным причинам, при инструментальном обследовании составила около 1%, тогда как при патологоанатомическом достигала 25% [1].

С 90-х годов прошлого столетия КОПЖ стали диагностировать значительно чаще, что, вероятно, связано с развитием более точных методов инструментальной визуализации. Так, случайное обнаружение КОПЖ при компьютерной томографии (КТ) наблюдалось в 2,2—2,6%, а при магниторезонансной томографии/холангиопанкреатографии (МРТ/ХПГ) — в 14—45% случаев.

Частота выявляемых КОПЖ увеличивается с возрастом пациентов, достигая 44,7% у людей пожилого возраста. Диагноз, как правило, устанавливается случайно, поскольку клиническое течение заболевания имеет бессимптомный характер (в 70% случаев) либо сопровождается неспецифическими жалобами вследствие малых размеров КОПЖ. По данным J. Scheiman и соавт., при анализе 25 195 КОПЖ только в 0,8% случаев их размер был более 2 см [2, 3].

Метаанализ 17 исследований, включающий 48 860 пациентов, проведенный в Азии (1), США (7), Европе (4), показал, что частота выявления КОПЖ в общей когорте составила 8%, у пациентов пожилого возраста по результатам МРТ/ХПГ — 24,8%, КТ — 2,7%.

В США КОПЖ диагностировали в 4 раза чаще, чем в странах Азии (12,6% против 3,1%). Частота выявления муцинозных кистозных опухолей, в том числе с признаками малигнизации, составила 4,3 и 0,7% случаев соответственно [4].

В 2017 г. представлены результаты 5-летнего наблюдения 1077 пациентов, страдающих кистозными образованиями ПЖ различного характера. КОПЖ выявлены у 12,9% из них, при этом у каждого второго в динамике наблюдения отмечено увеличение размеров и количества кист [5].

Следует отметить, что большинство эпидемиологических данных получено при анализе пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, поэтому дать точную оценку истинной распространенности данной патологии в общей популяции сложно.

Патогенез, клиническая картина и биологическое поведение различных вариантов КОПЖ разнообразны. Известно более 20 различных типов КОПЖ, основными вариантами являются серозная кистозная опухоль (SCN), внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль (IPMN), муцинозная кистозная опухоль (MCN), псевдопапиллярная опухоль (SPN).

Классификация КОПЖ представлена ниже.

### Классификация КОПЖ

*Эпителиальные опухоли:*

- интрадуктальная папиллярная муцинозная опухоль (всех типов);
- муцинозная кистозная опухоль;
- серозная кистозная опухоль;
- солидно-псевдопапиллярная опухоль;
- серозная цистаденокарцинома;
- кистозная нейроэндокринная опухоль G1-2;



- ацинарно-клеточная цистаденома;
- ацинарно-клеточная цистаденокарцинома;
- добавочно-селезеночная эпидермоидная киста;
- кистозная гамартома;
- кистозная тератома (дермоидная киста);
- кистозная протоковая аденокарцинома;
- кистозная панкреатобластома;
- метастатическая эпителиальная кистозная опухоль;
- другие.

*Неэпителиальные опухоли:*

- доброкачественная неэпителиальная опухоль (например, лимфангиома);
- малигнизировавшая неэпителиальная опухоль (например, саркома).

*Эпителиальные неопухолевые:*

- лимфоэпителиальная киста;
- муцинозная киста;
- энтерогенная киста;
- ретанционная киста / дизонтогенетическая киста;
- периапулярная киста стенки двенадцатиперстной кишки;
- эндометриоидная киста;
- врожденная киста (при синдроме мальформации).

*Неэпителиальные доброкачественные опухоли:*

- панкреатитассоциированная псевдокиста;
- паразитарная киста.

*Эпителиальные неопухолевые:*

- лимфоэпителиальная киста;
- муцинозная киста;
- энтерогенная киста;
- ретанционная киста/дизонтогенетическая киста;
- периапулярная киста стенки двенадцатиперстной кишки;
- эндометриоидная киста;
- врожденная киста (при синдроме мальформации).

*Неэпителиальные доброкачественные опухоли:*

- панкреатитассоциированная псевдокиста;
- паразитарная киста.

В странах Западной Европы большинство КОПЖ представлены SCN (32—39%), MCN (10—45%) и IPMN (21—33%) [6, 7].

**Серозная кистозная опухоль (SCN).** В соответствии с классификацией ВОЗ, в группу SCN включают серозные цистаденомы и цистаденокарциномы. Под SCN обычно подразумевают серозную цистаденому, которая встречается в структуре кистозных и всех экзокринных опухолей ПЖ в 15—32 и в 1—2% случаев соответственно. Встречается, как правило, у женщин (75—80%), средний возраст которых 60 лет (диапазон 35—84), в связи с чем их называют «опухолью бабушек» [8].

SCN возникает из внутريدольковых клеток протокового эпителия, продуцирующих серозную жидкость с богатым содержанием гликогена и отсутствием муцина. Для SCN характерно доброкачественное течение

и медленный рост (0,28—0,56 см/год). При опухолях размером более 4 см возможен рост более 2 см/год, при этом врастание в соседние структуры и органы не характерно [9].

Индолентное и бессимптомное течение является причиной того, что в каждом втором случае они диагностируются случайно. Неспецифическими симптомами, наблюдаемыми обычно при КОПЖ размерами более 4 см, являются боль в животе (25%), анорексия и диспепсия (10%), желтуха (7%), потеря веса и наличие опухолевого образования в брюшной полости.

В большинстве случаев SCN представлена единственным узлом с локализацией в любом отделе ПЖ — в головке (более 50%), теле и хвосте ПЖ (около 30%) размерами от 1—2 до 20—25 см (в среднем 6—10 см). Киста не связана с протоковой системой ПЖ, при множественном поражении образования изолированы друг от друга. В большинстве случаев SCN являются спорадическими опухолями, однако отмечено увеличение частоты выявления данной патологии у пациентов с синдромом von Hippel — Lindau, который часто сопровождается множественным поражением ПЖ. Малигнизация наступает редко в виде серозной цистаденокарциномы и диагностируется, как правило, при наличии отдаленных метастазов.

Варианты серозной цистаденомы: микрокист (микророзная серозная цистаденома) — до 93%; макрокист (олигокист) — до 25%; смешанный; солидный.

Кроме того, некоторыми авторами выделяется «инфарктный» вариант SCN, при котором изменения в структуре кистозной опухоли обусловлены выполненной пункционной биопсией.

Макроскопическая форма SCN схожа с псевдокистами и MCN. Классический вариант микрокистозного поражения характеризуется хорошо очерченными дольчатыми полями, губчатой текстурой, которая образована несколькими (более 6) небольшими кистами от 1 до 5 мм в диаметре в виде «пчелиных сот» или «губки», заполненных серозной жидкостью, наличием центрального «звездчатого» рубца (примерно в 30% случаев), который может быть кальцинирован в опухолях размерами более 5 см.

Классический вариант макрокистозного поражения — это небольшое число (менее 6) кист больших размеров, иногда только одна киста (однокамерный вариант) размерами 2—15 см, без наличия центрального «звездчатого» рубца и отложения кальция. Данный вариант следует дифференцировать с IPMN и MCN.

Для смешанного варианта характерно наличие более крупных кист, расположенных по периферии, и микрокист в центре поражения без наличия центрального «звездчатого» рубца.

Особенностью SCN, в отличие от других типов КОПЖ, является накопление фиброзной частью

опухоли контрастного вещества при томографическом исследовании с внутривенным контрастированием.

**Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль (IPMN)** — группа кистозных опухолей ПЖ с гастроэнтеропанкреатической дифференцировкой эпителия и вовлечением в неопластический процесс протоков ПЖ. Папиллярные структурные разрастания в просвете протока сопровождаются выработкой вязкого и густого муцина и способствуют блокаде протоковой системы ПЖ с развитием признаков гипертензии — локального или диффузного расширения протоков с образованием кистозных участков. Гиперсекреция муцина может сопровождаться выделением слизи из ампулы фатерова соска. Первое описание IPMN в научной литературе датируется 1982 г. (триада К. Ohashi — избыточное образование муцина, внутрипротоковая локализация, экзофитный папиллярный рост).

Современные статистические данные свидетельствуют об увеличении частоты выявления IPMN на 2,04 на 100 000 населения в год. В структуре опухолей и кистозных новообразований ПЖ доля IPMN составляет 7 и 21—33% соответственно.

В 70% случаев IPMN выявляют случайно у лиц старшей возрастной группы (пик 60—70 лет), чаще (в 60% случаев) у мужчин, в связи с чем это заболевание называют также «опухолью дедушек». IPMN с признаками малигнизации диагностируют в данной возрастной группе на 6,4 года позже [10, 11].

К настоящему времени факторы риска развития IPMN не установлены. В ретроспективном исследовании (n=446) была обнаружена связь заболевания с курением (47% случаев), однако четкой зависимости тяжести дисплазии и наличия инвазивного характера роста от курения установить не удалось. Кроме того, была обнаружена корреляция между уровнем гиперамилаземии, ожирением, диабетом и инвазивным характером роста IPMN [11, 12].

Основными признаками IPMN являются мультифокальное поражение и связь с протоковой системой ПЖ. В зависимости от характера поражения протоковой системы выделяют 3 подтипа: IPMN главного панкреатического протока (main duct, или MD-IPMN), боковых панкреатических протоков (branch duct, или BD-IPMN) и комбинированное поражение главного и долевого протоков (combined duct, или CD-IPMN).

Для MD-IPMN характерен высокий риск малигнизации — 70 [57—92]%, чаще регистрируется у женщин (55% против 45%), поражение головки ПЖ наблюдается в среднем в 58% случаев, тела — в 23%, хвоста — в 7%, диффузное — в 12% случаев. BD-IPMN сопровождаются риском развития высокой степени дисплазии (25%) и малигнизации (2—3,7%), поражение головки ПЖ наблюдается в 60% случаев. Для CD-IPMN риск малигнизации сравним с MD-IPMN,

чаще наблюдается у мужчин (56%), тотальное поражение ПЖ отмечается в 5—10% случаев [10, 13, 14].

По данным T. S. Riall и соавт., при анализе 19 647 пациентов, страдающих раком ПЖ (95%) и инвазивной IPMN (5%), отдаленные метастазы диагностированы в 10,3 и 10,1% случаев соответственно, они локализовались в молочной железе (19,9%), простате (16,6%), органах мочеполовой системы (9,8%). По данным ряда исследований, частота развития отдаленных метастазов выше при IPMN по сравнению с MCN — 39% против 8% [15].

При иммуногистохимическом исследовании выделяют кишечный тип IPMN — в 73% случаев ассоциирован с MD-IPMN и в 80% — с высокой степенью дисплазии и инвазивной карциномой; панкреатобилиарный, желудочный фовеолярный типы, которые в 98% случаев встречаются при BD-IPMN и коррелируют с высокой степенью дисплазии, а 8% — с инвазивной карциномой; онкоцистический тип, также известный как внутрипротоковая онкоцистическая папиллярная опухоль (IOPN), и внутрипротоковая тубулопапиллярная опухоль (ITPN).

В половине случаев IPMN протекает бессимптомно. Кальцификация IPMN регистрируется в 20% случаев. Рентгенологическими признаками малигнизации считаются размер опухоли более 3 см, разрастание патологической ткани (чаще в виде пристеночного узла), контрастное усиление стенок панкреатических протоков, расширение главного панкреатического протока ПЖ более 18 мм, множественный характер поражения.

IPMN обладают широким спектром биологического поведения, но наибольшее значение для клинициста имеет степень ее клеточной атипии и дисплазии. В соответствии с классификацией ВОЗ, IPMN делится на интрадуктальную папиллярную муцинозную аденому, пограничную IPMN (характеризующуюся умеренной степенью дисплазии) и интрадуктальную папиллярную муцинозную карциному (неинвазивная (*in situ*) или инвазивная). При высокой степени дисплазии риск развития малигнизации высокий, чаще регистрируется при размерах опухолей более 3 см.

Отдаленные результаты лечения малигнизированных IPMN лучше, чем рака ПЖ. По данным Калифорнийского канцер-регистра, общая 5-летняя выживаемость после лечения малигнизированных IPMN составила 60—69% (5-летняя безрецидивная — 83%), тогда как для нейроэндокринных опухолей этот показатель составил около 30%, муцинозных опухолей — 5%, рака ПЖ — только 2%. Частота развития рецидивов MD-IPMN в течение 10 лет после хирургического лечения составляет 25% [11].

**Муцинозная кистозная опухоль (MCN)** относится к группе редких кистозных муцинпродуцирующих опухолей ПЖ с гастроэнтеропанкреатической дифференцировкой цилиндрического эпителия и овариоподобной стромой, что отличает ее от IPMN. Иммуногистохимические исследования с определением

уровня эстрогена и прогестерона указывают на возможное происхождение MCN ПЖ из эктопированной ткани яичников с последующей ее опухолевой дегенерацией.

Эпидемиологические аспекты: в структуре кистозных и экзокринных опухолей ПЖ доля MCN составляет 9—17 и 2—5% соответственно; географические различия отсутствуют, женщины болеют более чем в 20 раз чаще (99,7%), чем мужчины (редкие случаи). Средний возраст пациентов составляет 40—50 лет (14—95 лет), что отличает ее от SCN. С учетом возрастных и гендерных характеристик MCN называют «опухолью матерей» [16].

В 95% случаев MCN представлена единичным образованием (редко состоит из нескольких кист по типу «киста внутри кисты»), обычно (75—99,4%) расположена в теле или хвосте ПЖ, без связи с протоковой системой ПЖ, что отличает данный тип КОПЖ от IPMN.

MCN по сравнению с IPMN имеет большие размеры (4,2 против 2,5 см), чаще обладает низкой степенью злокачественности (71,1 против 13,8%) и неинвазивным ростом (32,4 против 9,9%). Хирургические вмешательства выполняются в 100% случаях при неинвазивной(?) MCN. Инвазивная MCN характеризуется лучшим прогнозом по сравнению с инвазивной IPMN — 10-летняя выживаемость пациентов составляет 79,6 против 27,2% соответственно [17].

В отличие от SCN размеры кист при MCN больше (от 0,3 до 35 см, в среднем 6—10 см), перегородок меньше, последние расположены по периферии дезорганизованно, создавая картину «псевдонодулярной» опухоли, фиброзированные или кальцифицированные стенки (15—25%) и перегородки (15-25%) толще, что затрудняет раннюю диагностику инвазивной карциномы. Кисты обычно содержат густой муцин, в некоторых случаях содержимое геморрагическое, что может затруднить установление диагноза. Риск рецидива заболевания после хирургического лечения минимален, 3-, 5- и 10-летняя выживаемость составляют 97,6, 96,6 и 96,6% соответственно [18].

MCN является потенциально злокачественной опухолью, несмотря на то, что большинство (около 72%) из них имеют доброкачественный характер течения болезни. MCN увеличиваются медленно, приблизительно на 4 мм в год, могут трансформироваться в пограничную опухоль и муцинозную аденокарциному. Следует отметить, что в пределах одной кистозной опухоли могут быть участки с разной степенью дисплазии, что важно с клинической точки зрения — картина дисплазии низкой степени (муцинозная цистаденома) по данным трепан-биопсии не исключает наличие участков высокой степени дисплазии и малигнизации. Риск малигнизации MCN составляет 6—36%, достигая 51% при включении в анализ пациентов с установленными случаями рака *in situ*. Показатели 5-летней выживаемости при неинвазивной и ин-

вазивной MCN составляют 100 и 58% соответственно [11, 19].

Признаками малигнизации считаются утолщение стенок кисты с наличием периферической кальцификации, утолщение и неравномерность септ, обструкция панкреатического или общего желчного протоков, атрофия ПЖ, папиллярная пролиферация с образованием внутривенных узловых включений, размер опухоли более 4—5 см, вовлечение сосудов, соседних органов и гиперваскулярность [20].

**Солидная псевдопапиллярная опухоль (SPN)** — опухоль Hamoudi, или Franz, — редкая кистозная опухоль ПЖ из мономорфных клеток, образующих солидные или псевдопапиллярные структуры, на долю которой в структуре солидных и КОПЖ приходится только 0,5—2,7 и 4% соответственно с риском малигнизации 10—30% [21]. Впервые описана в 1959 г. и только в 1996 г. внесена в классификацию ВОЗ под данным названием [22].

В абсолютном большинстве случаев (около 89%) данное заболевание встречается у женщин (мужчины/женщины 1 : 9) в возрасте 22—39 лет (средний возраст — 37 лет). Учитывая возрастные и гендерные особенности, SPN часто называют «опухолью дочек». Патогенез опухолей остается неизвестным, некоторые авторы указывают на связь с беременностью и поликистозом яичников [23].

Существует мнение, что при малых размерах SPN проявляют себя как солидные опухоли, однако по мере увеличения объема опухоли сосудистая сеть не обеспечивает адекватное кровоснабжение, что приводит к кистозной и геморрагической дегенерации. С морфологической точки зрения SPN не является истинной кистой, поскольку эпителиальная выстилка полости отсутствует, а кистозный компонент является следствием дегенеративного и/или некротического процессов.

SPN может локализоваться в любых отделах ПЖ в виде хорошо отграниченной инкапсулированной опухоли округлой или овальной формы размером 8—10 [0,5—25] см. У 40% пациенток эти опухоли обнаруживаются случайно, основной клинический симптом — абдоминальная боль (58—100%). Лучшим методом диагностики SPN является МРТ, рентген-семиотика разнообразна. Опухоль состоит из кистозного и солидного компонентов, в редких случаях сопровождается массивным кровоизлиянием в забрюшинное пространство. У 7% пациентов выявляется врастание опухоли в окружающие органы и ткани, что делает ее нерезектабельной. Несмотря на большие размеры опухоли, SPN не имеют связи с протоковой системой ПЖ, не вызывают обструкцию панкреатических и желчных протоков, атрофию ПЖ. Часто содержат кальцификаты, которые располагаются в центре опухоли либо по периферии [23, 24].

Биологическое поведение SPN прогнозировать сложно, малигнизация устанавливается

в 10—30%, основным ее критерием является наличие регионарных и отдаленных (в печени, легких) метастазов. У мужчин частота возникновения метастазов в 2 раза выше, а риск смерти — в 3 раза по сравнению с женщинами. Размер опухоли не коррелирует с частотой малигнизации и отдаленными результатами лечения. Общая 5-летняя выживаемость составляет 90—97%. Факторами, способствующими рецидиву заболевания после хирургического лечения, считаются молодой возраст (23 года), наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, инвазия в соседние органы, размер опухоли  $\geq 13$  см [25, 26].

**Редкие мезинхимальные кистозные опухоли и неопухолевые образования.** Лимфангиомы, гемангиомы ПЖ редко могут подвергаться кистозной трансформации. Макроскопические характеристики, гистологическая картина, биологическое поведение соответствуют нозологическим вариантам аналогичных солидных опухолей.

Ряд опухолей могут быть похожи на КОПЖ. Ацинарно-клеточный рак может распространяться интрадуктально, имитируя IPMN, особенно ITPN. Нейроэндокринные опухоли ПЖ (PanNET) могут также подвергаться кистозной трансформации с вовлечением главного панкреатического протока.

Следует отметить, что любой вариант солидной опухоли ПЖ может подвергаться дегенеративным изменениям с образованием кист.

Некоторые неопухолевые изменения ПЖ, такие как псевдокисты, дивертикулы двенадцатиперстной кишки, ретенционные, эндометриозные, паразитарные и другие кисты, требуют дифференциальной диагностики с КОПЖ.

### Диагностика

Учитывая биологическое поведение опухоли, тактику наблюдения и лечения, КОПЖ принято разделять на две основные группы: муцинозные и немучинозные. Немучинозные КОПЖ (SCN) имеют доброкачественное течение, тогда как муцинозные (IPMN, MCN) обладают определенным потенциалом малигнизации. Риск малигнизации MD-IPMN составляет 33—66%, MCN — 6—36%, SPN — 10—23% (табл. 1).

Наиболее сложной является дифференциальная диагностика между IPMN и хроническим панкреатитом,

унифокальным вариантом IPMN и SCN, макрокистозной формой SCN и MCN; кистозными нейроэндокринными опухолями и MCN, псевдокистой и MCN, между солидным вариантом SCN, нейроэндокринной опухолью и SPN, а также установление инвазивного характера IPMN.

В диагностике КОПЖ применяются КТ, МРТ/ХПГ, эндосонография, лабораторное и цитологическое исследование содержимого кисты.

Современные методы визуализации (КТ и МРТ) позволяют без труда выявить КОПЖ, однако дифференциальная диагностика различных подтипов остается сложной. Считается, что неинвазивные методы визуализации позволяют добиться точности установления подтипа КОПЖ в 75—85% случаев, однако при микроскопическом исследовании наблюдается несоответствие морфологического диагноза у каждого второго пациента. Следует отметить, что классическая картина КОПЖ встречается лишь в 50—70% случаев, и это, вероятно, обуславливает предел диагностической точности этих методов исследования [27, 28].

В диагностике КОПЖ МРТ/МРТ-ХПГ являются методом выбора вследствие его неинвазивности, высокой информативности и отсутствия лучевой нагрузки. МРТ-ХПГ позволяет дифференцировать процесс в 40—95% случаев, КТ — в 40—81%. Преимуществами МРТ перед КТ являются возможность превосходной визуализации протоковой системы ПЖ и установление ее связи с опухолью, выявление множественного характера кистозного поражения, BD-IPMN, септ и внутрикистозных солидных образований, связи опухоли с соседними органами, а также отсутствие ионизирующего излучения. Недостатки: высокая стоимость, низкое пространственно-временное разрешение, зависимость от общего статуса пациента, сложности в оценке кальцификации [7].

Выполнение КТ показано в следующих клинических ситуациях: для уточнения характера кальцификации паренхимы ПЖ и стенок КОПЖ, особенно в случаях дифференциальной диагностики с псевдокистами на фоне хронического панкреатита, при подозрении на малигнизацию или сопутствующий рак ПЖ, при оценке сосудистой инвазии, для выявления отдаленных метастазов и рецидива заболевания.

Таблица 1

### Биологическое поведение различных вариантов КОПЖ

Риск малигнизации	Подтипы КОПЖ		Риск малигнизации	Риск рецидива
Высокий	Муцинозные кисты	MCN	6—36%	0%
		IPMN	33—66%	0—25%
	Немуцинозные кисты	SPN	10—23%	—
Низкий	SCN		Минимален	0%
	Псевдокисты			
Лимфангиома, лимфоэпителиальная киста, ложная киста и др.				

Большинство авторов рассматривают эндосонографию (EUS) как инструмент третьей линии диагностики КОПЖ, показанный при отсутствии характерных признаков кистозной опухоли по данным КТ и МРТ, а также как альтернативный метод в случаях невозможности выполнения МРТ. Цель EUS — уточнение диагноза и выявление стигм высокого риска злокачественной трансформации, что позволяет определить тактику лечения. Показатели диагностической точности КТ и EUS без выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии (FNA EUS) при КОПЖ равнозначны.

Диагностическая точность EUS при разных типах КОПЖ составляет 40—96%. Однако, аналогично МРТ и КТ, выполнение EUS не позволяет всегда точно определить тип КОПЖ, а точность результатов исследования зависит от опыта специалиста. Так, по данным проспективного исследования, в случаях проведения дифференциальной диагностики муцинозных (MCN, IPMN) и немучинозных кистозных новообразований показатели чувствительности EUS составили 56%, специфичности — 45%, точности — 51% [29].

Метаанализ 23 исследований (n=1373) показал, что определяемые по данным EUS ИУ, расширенный ГПП ПЖ, утолщение стенок и перегородок КОПЖ (более 3 см) являются независимыми предикторами малигнизации BD-IPMN. В положениях международного консенсуса использования EUS рекомендовано в качестве инструмента второй линии в диагностике IPMN при наличиистораживающих признаков малигнизации: панкреатит, размер кисты более 3 см, увеличение интрамурального узла (ИУ) до 5 мм, утолщение стенки кисты, расширение ГПП ПЖ (5—9 мм), грубое изменение калибра протока с атрофией дистальных отделов ПЖ, лимфаденопатия, повышение уровня СА19-9, увеличение кисты более 5 мм в течение 2 лет [30, 31].

В дифференциальной диагностике муцинозных и немучинозных КОПЖ используются методы цитологического, молекулярного (исследование ДНК-маркеров, таких как GNAS и KRAS), биохимического (уровень амилазы, липазы, показатели вязкости), иммуноферментного (определение опухолевых маркеров СЕА, СА19-9, СА72-4) анализов содержимого кисты, которые следует проводить в случаях неясного диагноза и тактики лечения. Определение молекулярных

маркеров дает возможность установить тип большинства КОПЖ, но не позволяет дифференцировать IPMN и MCN с дисплазией высокой степени от рака ПЖ.

Лабораторные показатели содержимого кисты при разных типах КОПЖ представлены в табл. 2.

FNA EUS позволяет увеличить точность диагностики муцинозных опухолей на 37%, а при сочетании с КТ и МРТ — на 36 и 54% соответственно. Однако в ряде исследований приводятся данные о показателях диагностической чувствительности, составляющей 27—50%, специфичности — 54—93%, а в случаях установления муцинозного характера КОПЖ — 35—43% и 83—96% соответственно, диагностической точности — 58—59%. Частота развития нежелательных явлений, связанных с выполнением самой процедуры, составляет 2,7—5% [32—35].

По последним данным, выполнение FNA EUS позволяет установить малигнизацию КОПЖ с приемлемыми показателями специфичности (83—99%) и вариабельными показателями чувствительности (25—88%) [36].

FNA EUS не следует проводить в случаях, когда установлены показания к хирургическому лечению на основании результатов рентгенологических методов томографического исследования. Относительными противопоказаниями к выполнению процедуры являются расстояние между кистой и датчиком более 10 мм и высокий риск развития кровотечения при нарушениях в системе гемостаза, в том числе вследствие использования антиагрегантных и антикоагулянтных лекарственных средств.

В настоящее время нет четких биохимических маркеров, позволяющих дифференцировать подтипы КОПЖ, а также установить характер и степень дисплазии, малигнизацию. Уровень СЕА в кистозной жидкости считается наиболее точным диагностическим маркером муцинозных кистозных поражений. Однако уровень маркера может быть повышенным при псевдокистах и других немучинозных кистах (лимфоэпителиальная киста). Не определены пороговые значения уровня СЕА в содержимом КОПЖ. С. L. Snozek и соавт. на основании анализа 442 случаев показали, что в диагностике MCN при значениях СЕА более 30 нг/мл показатели

Таблица 2

## Лабораторные и цитологические показатели кистозной жидкости в зависимости от типа КОПЖ

Показатель	IPMN	MCN	SCN	CPEN	PanNET
Вязкость	Высокая			↓	
Амилаза	↑	↓/↑		↓	
СЕА	>192 нг/мл			↓	
СА19-9	↓/↑	↑	↓	?	—
СА72-4	Высокий			↓	—
Цитологическая картина	Муцин-содержащие цилиндрические клетки		Богатый гликогеном кубический эпителий	Папиллярные разрастания с миксоидной стромой	Хроматин

диагностической чувствительности составили 79%, специфичности — 73%, положительного прогностического значения — 84%. По данным авторов, сочетание СА19-9 (<8000 ЕД/мл) и СЕА ( $\geq 30$  нг/мл) может быть более полезно в диагностике IPMN [37].

L. van der Waaij и соавт. при обследовании 450 пациентов установили, что уровень СЕА ниже 5 нг/мл предполагает наличие SCA или псевдокисты ПЖ с показателями диагностической чувствительности 50%, специфичности — 95 и точности — 67%. При уровне маркера СЕА 800 нг/мл показатели диагностической специфичности составили 98%, чувствительности — 98 и 48% соответственно при проведении дифференциальной диагностики между MCN и SCN. [38].

По данным Cooperative Pancreatic Cyst Study, при уровне маркера СЕА более 192 нг/мл показатели диагностической чувствительности, специфичности и точности составили 73, 84 и 79% соответственно при проведении дифференциальной диагностики муцинозных и немучинозных КОПЖ. Было также показано, что при сочетании показателей СЕА  $\geq 480$  нг/мл и вязкости жидкости более 1,6 можно достоверно утверждать о наличии муцинозного характера опухоли [7, 39, 40].

Однако при любом уровне СЕА невозможно провести дифференциальную диагностику между MCN и IPMN, а также установить характер биологического поведения IPMN.

Ряд авторов исследовали роль углеводных антигенов СА19-9 и 72-4 в диагностике КОПЖ. При уровне СА19-9 менее 37 ЕД/мл диагноз SCN можно установить при показателях специфичности 98%, чувствительности — 19% и точности — 46% [39]. Анализ 113 случаев заболевания показал, что при уровне СА19-9 более 50 000 ЕД/мл аналогичные показатели составили 15 и 81% при муцинозном характере кистозной опухоли, 86 и 85% соответственно — при цистаденокарциноме [41].

При проведении дифференциальной диагностики между MCN и SCN уровень СА72-4 более 40 ЕД/мл показатели диагностической чувствительности специфичности составило 63 и 98% соответственно [42].

Немаловажное значение имеет изучение содержания амилазы в кистозной жидкости. Высокий уровень указывает на связь кисты с протоковой системой ПЖ (псевдокиста), тогда как при SCN и MCN обнаруживается низкий уровень амилазы. Анализ 12 научных исследований (n=450) показал, что в ди-

агностике SCN, MCN уровню амилазы менее 250 ЕД/л соответствуют показатели диагностической чувствительности 44% и специфичности — 98%. Высокий уровень амилазы характерен для IPMN, нормальный — для MCN, тем не менее данный показатель не может быть использован для дифференциальной диагностики MCN и BD-IPMN, а высокий уровень не исключает наличие MCN [38, 43, 44].

Благодаря внедрению молекулярных методов исследования стало возможным определение мутационного статуса различных подтипов КОПЖ (табл. 3).

В исследовании PANDA изучалась роль KRAS-мутаций в диагностике малигнизированных КОПЖ. При высоких показателях диагностической специфичности (96%) чувствительность метода составила только 37% [45]. При IPMN мутации GNAS определяются в 66% случаев, KRAS — в 81%, GNAS и KRAS — в 51%; при MCN мутации GNAS и KRAS составляют 0 и 81% соответственно. При SCN данные мутации не выявлены. Определение мутаций GNAS и KRAS с целью дифференциальной диагностики между IPMN и SCN является высокоточным методом, имеющим чувствительность 96% и специфичность 100% [46].

В настоящее время проводятся исследования по изучению роли микроРНК и цитокинов в диагностике КОПЖ.

Изучалась роль позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в диагностике КОПЖ. По данным некоторых авторов, диагностическая чувствительность метода при дифференциальной диагностике доброкачественного и злокачественного поведения КОПЖ составила 92—100%, специфичность — 87—100% и точность — 94—96%. Однако высокая стоимость исследования и частота получения ложноотрицательных результатов при пограничных состояниях и ложноположительных — при наличии явлений панкреатита и посттравматических изменений вследствие проведения биопсии не позволяют рекомендовать использование ПЭТ в рутинной практике [47, 48].

Конфокальная лазерная эндомикроскопия является инновационным и уникальным методом эндоскопической визуализации. По данным исследования INSPECT, диагностическая чувствительность метода составляет 59%, специфичность — 100%, прогностическая ценность положительного (PPV) и отрицательного результатов (NPV) исследования — 50 и 100% соответственно [49].

Таблица 3

## Молекулярный профиль КОПЖ

Мутации	IPMN	MCN	SCN
KRAS	Да	Да	Нет
GNAS	Да	Нет	Нет
RNF43	Да	Да	Нет
VHL	Нет	Нет	Да

Таблица 4

## Основные показатели различных типов КОПЖ

Показатель	IPMN	SCN	MCN	SPN
Муж/жен	Муж>Жен	Муж>Жен	Жен	Жен
Возраст, лет	60—70	60—70	40—50	20—40
Локализация	MD: головка>тело>тотальное>хвост	Головка>тело	Хвост>тело	Хвост>тело
Размер	Любой макро ± солидные включения	Любой микро>макро	Макро (5>10 см)	Любой микро>макро
Содержимое кисты	Густое, вязкое	Серозное	Густое, водянистое, геморрагическое	Геморрагическое, участки некроза
Перегородка	Тонкая	До нескольких мм	До нескольких мм — толстая	Различная толщина
Поверхность кисты	Бархатисто-папиллярная	Гладкая	Гладко-папиллярная	Неровная
Стенка/дольчатое строение	Вариабельно	>6	<6 Равномерно толстая	Толстая капсула
Солидный компонент	Возможно при малигнизации	Возможно при солидном варианте	Возможно при малигнизации	да
Наличие кальцинатов	Редко	В пределах центрального рубца (30%)	Да	Редко
МРТ, интенсивность сигнала	T1 гипо/гипер T2 гипер	T1 гипо T2 гипер T2 гипо - перегородка	T1 гипо/гипер T2 гипер	T1 гипер T2 гипер
Усиление	Стенок, узлов при малигнизации	Центральный рубец, перегородки	Вариабельное усиление стенок и перегородок	Гетерогенное усиление солидного компонента
Связь с протоковой системой ПЖ	Да	Нет	Нет	Нет
Содержимое кисты	Вязкое, высокий уровень амилазы, СЕА, СА-125 (малигнизация)	Низкий уровень амилазы, СЕА и СА19-9	Вязкое, низкий уровень амилазы, высокий СЕА (малигнизация)	Геморрагическое, некротическое
Мультифокальность	Да	Возможно (синдром Hippel — Lindau)	Нет	Редко

Основные эпидемиологические, клиничко-лабораторные, инструментальные и морфологические показатели, имеющие значение для дифференциальной диагностики различных вариантов КОПЖ, представлены в табл. 4.

**Контактная информация:**

Шмак Андрей Иванович — д. м. н., зав. лабораторией абдоминальной онкопатологии. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова. Агр. гор. Лесной, 223040, Минский район. Сл. тел +375 17 389-95-97.

Конфликт интересов отсутствует.

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Sahani D., Sainani N., Blake M. et al. Prospective evaluation of reader performance on MDCT in characterization of cystic pancreatic lesions and prediction of cyst biologic aggressiveness. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 197: 53—61.

2. Scheiman J., Hwang J., Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology.* 2015; 148: 824—48.

3. Chang Y., Kyung J., Jang J. et al. Incidental pancreatic cystic neoplasms in an asymptomatic healthy population of 21,745 individuals: large-scale, single-center cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: 51.

4. Zerboni G., Signoretti M., Crippa S. et al. Systematic review and meta-analysis: Prevalence of incidentally detected pancreatic cystic lesions in asymptomatic individuals. *Pancreatol.* 2018; 18—27.

5. Kromrey M., Bulow R., Hubner J. et al. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut.* 2018; 67:138—45.

6. Duell E. Pancreatic cystic neoplasms: usually incidental, rarely incident. *Ann. Pancreat. Cancer.* 2018; 1: 30.

7. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines

on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018; 67: 789—804.

8. Valsangkar N. 851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Surgery*. 2012; 152(3; Suppl. 1): 4—12.

9. Dewhurst C., Mortele K. Cystic tumors of the pancreas: imaging and management. *Radiol. Clin. N. Am.* 2012; 50: 467—86.

10. Tanaka M. Clinical management and surgical decision-making of IPMN of the pancreas. *Meth. Mol. Biol.* 2019; 1882: 9—22.

11. Marchegiani G., Mino-Kenudson M., Sahara K. et al. IPMN involving the main pancreatic duct: biology, epidemiology, and long-term outcomes following resection. *Ann. Surg.* 2015; 261: 976—83.

12. Rezaee N., Khalifian S., et al. Smoking is not associated with severe dysplasia or invasive carcinoma in resected intraductal papillary mucinous neoplasms. *J. Gastrointest. Surg.* 2015; 19: 656—65.

13. Crippa S., Pezzilli R., Bissolati M. et al. Active surveillance beyond 5 years is required for presumed branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms undergoing non-operative management. *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 112(7): 1153—61.

14. Wlazlak M., Olesna A., Danilewicz M. et al. Pancreatic cysts or pancreatic cystic neoplasms? Analysis of 145 cases. *Pol. Przegl. Chir.* 2018; 90(5): 22—6.

15. Riall T., Stager V., Nealon W. et al. Incidence of additional primary cancers in patients with invasive intraductal papillary mucinous neoplasms and sporadic pancreatic adenocarcinomas. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 204(5): 803—13; discussion 813—4.

16. Gerry J. M., Poultsides G. A. Surgical management of pancreatic cysts: A shifting paradigm toward selective resection. *Dig. Dis. Sci.* 2017; 62(7): 1816—26.

17. Griffin J. F., Page A. J., Samaha G. J. et al. Patients with a resected pancreatic mucinous cystic neoplasm have a better prognosis than patients with an intraductal papillary mucinous neoplasm: A large single institution series. *Pancreatol.* 2017; 17(3): 490—6.

18. Yamao K., Yanagisawa A., Takahashi K. et al. Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: a multi-institutional study of the Japan pancreas society. *Pancreas*. 2011; 40(1): 67—71.

19. Sahani D., Kambadakone A., Macari M. et al. Diagnosis and management of cystic pancreatic lesions. *Am. J. Roentgenol.* 2013; 200: 343—54.

20. Postlewait L. M., Ethun C. G., McInnis M. R. et al. Association of preoperative risk factors with malignancy in pancreatic mucinous cystic neoplasms: A multicenter study. *JAMA Surg.* 2017; 152(1): 19—25.

21. Lanke G., Ali F., Lee J. Clinical update on the management of pseudopapillary tumor of pancreas. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2018; 10(9): 145—55.

22. Lin M., Stabile B. E. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: a rare and atypically aggressive disease among male patients. *Am. Surg.* 2010; 76(10): 1075—8.

23. Manuballa V., Amin M., Cappell M. Clinical presentation and comparison of surgical outcome for segmental resection vs. Whipple's procedure for solid pseudopapillary tumor: report of six new cases & literature review of 321 cases. *Pancreatol.* 2014; 14(1): 71—80.

24. Wang X., Sich N., Wang J. et al. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: National Cancer Data Base analysis of a gender-specific carcinoma with good prognosis. *Art. Surg.* 2017; 1: 3.

25. Kim C., Han D., Kim J. et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: can malignancy be predicted? *Surgery*. 2011; 149(5): 625—34.

26. Lima C., Silva A., Alves C. et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: Clinical features, diagnosis and treatment. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2017; 63(3): 219—23.

27. Lin X., Wu Z., Li W. et al. Differential diagnosis of pancreatic serous oligocystic adenoma and mucinous cystic neoplasm with spectral CT imaging: initial results. *Clin. Radiol.* 2014; 69: 1004—10.

28. de Jong K., van Hooft J. E., Nio C. Y. et al. Accuracy of preoperative workup in a prospective series of surgically resected cystic pancreatic lesions. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012; 47: 1056—63.

29. Brugge W. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1330—6.

30. Kim K. imaging features to distinguish malignant and benign branch-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a meta-analysis. *Ann. Surg.* 2014; 259: 72—81.

31. Tanaka M., Fernández-Del Castillo C., Kamisawa T. et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol.* 2017; 17: 738—53.

32. Moparty B., Logroco R., Nealon W. et al. The role of endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in distinguishing pancreatic cystic lesions. *Diagn. Cytopathol.* 2007; 35(1): 18—25.

33. Jana T., Shroff J., Manoop S. Bhutani et al. Pancreatic cystic neoplasms: Review of current knowledge, diagnostic challenges, and management options. *J. Carcinog.* 2015; 14: 3.

34. Thornton G., McPhail M., Nayagam S. et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis. *Pancreatol.* 2013; 13: 48—57.

35. Thosani N., Thosani S., Wei Qiao et al. Role of EUS-FNA-based cytology in the diagnosis of mucinous pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55: 2756—66.

36. Muthusamy V., Chandrasekhara V., Acosta R. et al. ASGE Standards of Practice Committee; The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of cystic pancreatic neoplasms. *Gastrointest. Endosc.* 2016; 84: 1—9.

37. Snozek C., Mascarenhas R., O'Kane D. Use of cyst fluid CEA, CA19-9, and amylase for evaluation of pancreatic lesions. *Clin. Biochem.* 2009; 42:1585—8.

38. van der Waaij L., van Dullemen H., Porte R. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: A pooled analysis. *Gastrointest. Endosc.* 2005; 62: 383—9.

39. Brugge W., Lewandrowski K., Lee-Lewandrowski E. et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: A report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1330—6.

40. Bhutani M., Gupta V., Guha S. et al. Pancreatic cyst fluid analysis — A review. *J. Gastrointest. Liver. Dis.* 2011; 20: 175—80.



41. Frossard J., Amouyal P., Amouyal G. et al. Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 1516—24.

42. Hammel P., Voitot H. Diagnostic value of CA 72-4 and carcinoembryonic antigen determination in the fluid of pancreatic cystic lesions. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998; 10: 345—8.

43. Enestvedt B., Ahmad N. To cease or 'de-cyst'? The evaluation and management of pancreatic cystic lesions. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2013; 15: 348.

44. Al-Rashdan A., Schmidt C., Al-Haddad M. et al. Fluid analysis prior to surgical resection of suspected mucinous pancreatic cysts. A single centre experience. *J. Gastrointest. Oncol.* 2011; 2: 208—14.

45. Frossard J., Amouyal P., Amouyal G. et al. Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 1516—24.

46. Rockacy M., Zahid M., McGrath K. et al. Association between KRAS mutation, detected in pancreatic cyst fluid, and long-term outcomes of patients. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11: 425—9.

47. Sahani D., Kambadakone A., Macari M. et al. Review Diagnosis and management of cystic pancreatic lesions. *Am. J. Roentgenol.* 2013; 200(2): 343—54.

48. Tomimaru Y., Takeda Y., Tatsumi M. et al. Utility of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in differential diagnosis of benign and malignant intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas. *Oncol. Rep.* 2010; 24(3): 613—20.

49. Konda V., Meining A., Jamil L. et al. A pilot study of in vivo identification of pancreatic cystic neoplasms with needle-based confocal laser endomicroscopy under endosonographic guidance. *Endoscopy.* 2013; 45: 1006—13.

Поступила 20.12.2020.

Принята к печати 28.02.2020.

## Читайте в следующих номерах:

### Клиническая медицина

- ✓ Шишко В. И. и соавт. Влияние синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна на течение пароксизмальной формы фибрилляции предсердий

### Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ Хархаль А. Н. и соавт. Молекулярно-генетическая характеристика возбудителя менингококковой инфекции в Беларуси: сиквенс-типы и клональные комплексы

### Лекции и обзоры

- ✓ Абаев Ю. К. Хороший доктор. Часть 10. Клиническое мышление
- ✓ Русаленко М. Г. Ранние нарушения углеводного обмена: актуальность проблемы диагностики и учета

### Обмен опытом

- ✓ Жерко О. М. Ультразвуковая диагностика глобального ремоделирования сердца при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка



Ф. Б. ПЛОТКИН

## ПРОФИЛАКТИКА НАРКОМАНИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Раскрывается сущность понятия «наркомания». Обосновывается необходимость проведения профилактики аддиктивного поведения как самой эффективной и экономичной стратегии. Описывается сущность профилактических мероприятий и прежде всего первичной профилактики. Указывается на расширяющуюся коммерциализацию наркологической помощи. Детально рассмотрены обстоятельства, препятствующие проведению эффективных профилактических мероприятий. Предлагается создание Республиканского межведомственного учебно-методического центра профилактики наркоманий и указываются возможные направления его деятельности.

**Ключевые слова:** наркотизм, наркопотребление, аддиктивное поведение, подростково-молодежная среда, профилактика, тестирование.

*The essence of the “addiction” concept is considered. The necessity of preventing addictive behavior as the most efficient and cost-effective strategy has been proved. The preventive measures essence and the primary prevention first of all has been disclosed. The author indicates at the drug treatment expanding commercialization. The circumstances preventing effective preventive measures have been examined in detail. The Republican Interdepartmental Educational and Methodological Center for Drug Addiction Prevention is proposed to be established and possible directions of its activities are specified.*

**Key words:** drug addiction, drug consumption, children and teenagers, addiction primary prevention, adolescent youth, testing.

HEALTHCARE. 2020; 6: 58—65.

PREVENTION OF DRUG ADDICTION IN BELARUS: THEORY AND PRACTICE

F. B. Plotkin

В настоящее время во многих странах мира государственные органы и общественность серьезно озабочены широким распространением наркомании, ставшей для отдельных регионов настоящей катастрофой, которая подрывает экономику, способствует разгулу террора и преступности, процветанию коррупции. Экономическое могущество и политическое влияние картелей наркобизнеса продолжает расти. Наркотические мафии управляют государствами, имеют свои армии. Мировой терроризм подпитывается торговлей наркотиками и наркотизацией террористов.

К сожалению, наркотический пожар локализовать не удастся, а проблемы нарастают. И для этого имеются определенные предпосылки. Ведь наркотизм как явление и другие формы аддиктивного поведения (например, азартные игры, интерес к различным «лохотронам», спортивный фанатизм, не имеющий отношения к настоящему спортивному азарту, добровольное беспризорничество, подростковая преступность, вообще любые проявления девиантного, в том числе деликвентного поведения) скачкообразно возрастают на крутых поворотах истории, смене экономических формаций, разрушении традиционных культурных и социальных стереотипов [1].

Под термином «наркотизм» понимается относительно распространенное, статистически устойчивое употребление определенными общественными груп-

пами наркотических (токсических, психотропных) веществ, влекущее определенные медицинские (заболевание наркоманией) и социальные последствия. Именно сюда относится употребление с трагическими последствиями дизайнерских наркотиков в виде «спайсов» и «марок» лицами, не имеющими признаков сформировавшейся зависимости.

В настоящее время наркомания рассматривается как форма псевдоадаптивного совладающего поведения, использующего в качестве основного психологического механизма избегание жизненных проблем, уход от реальности при наличии извращенной патологической мотивации поиска и употребления наркотиков [2]. Употребление наркотических средств отмечается среди представителей всех социальных групп и возрастов. Особенно настораживает то, что употребление психоактивных веществ (ПАВ) становится особенностью молодежной субкультуры, компонентом общения в подростково-молодежной среде. Сформировалась молодежная субкультура с высоким уровнем толерантности к наркотикам [3]. В ней стремительно формируется феномен «наркоманического сознания» — жизненный успех, духовное совершенствование, секс, коммуникация начинают рассматриваться неотрывно от наркотического «кайфа». Степень материального благополучия определяется помимо марки автомобиля, дорогой одежды, способности посещать

престижные увеселительные заведения, еще и возможностью приобретения «дозы» престижного наркотика. Интерес к измененным состояниям сознания явно возрастает по мере того, как информация о них становится более доступной благодаря процессам глобализации, в частности, развитию новых информационных технологий.

Не удалось избежать возникновения связанных с распространением наркотиков проблем и нашей стране. Мы сознательно воздержимся от упоминания конкретного количества состоящих на диспансерном учете в наркологических учреждениях республики больных с зависимостью от ПАВ, ибо эта информация не отражает истинного положения дел. Наркологический учет не только перестал быть добровольным, учетные данные передаются сторонним организациям, а законное право на конфиденциальность больные должны выкупать в государственных учреждениях, используя узаконенную практику платного анонимного лечения. Нравственная деградация системы государственной наркологической помощи превратила врачебную тайну в товар [4].

«Большинство наркозависимых, хоть однажды сталкивавшихся с реалиями наркологической службы, склонны в дальнейшем уклоняться от обращения в государственные наркологические учреждения, — констатирует зав. кафедрой медицинской психологии Казанского государственного медицинского университета, директор Института исследований проблем психического здоровья и эксперт Всемирной организации здравоохранения В. Д. Менделевич. — Причинами отказа называются: утрата веры в выздоровление, плохие бытовые условия в стационарах, низкое качество помощи, жестокость обращения персонала с больными, нарушение конфиденциальности, коммерциализация и пр. В настоящее время больные, как правило, обращаются в государственные наркологические учреждения лишь при острой жизненной необходимости, в частности при передозировках наркотиками или для снятия абстинентного синдрома («ломки»). Всего один из десяти пациентов с опиоидной зависимостью находится в поле зрения наркологов. Остальные отечественной наркологии не доверяют и всячески уклоняются от контактов с ней... Таким образом, факты позволяют констатировать, что современная российская наркология не выполняет своих функций (оказания квалифицированной и доступной помощи наркозависимым), не является результативной и воспринимается пациентами как негуманная. Вследствие этого большая часть (до 90%) пациентов не склонна доверять врачам и уклоняется от терапии» [5]. К сожалению, аналогичное положение существует и в нашей стране.

Что же могут противопоставить расползающейся заразе наркотизма, всерьез угрожающей национальной безопасности, государство и общество? Сложившаяся к настоящему времени ситуация с потребле-

нием ПАВ вызывает острую необходимость активных действий по организации профилактики злоупотребления наркотическими средствами и психотропными веществами. Ведь именно профилактика является самой эффективной и экономичной мерой по предупреждению злоупотребления ПАВ.

Хотелось бы особо отметить одно чрезвычайно важное, с нашей точки зрения, обстоятельство. В чем кардинальное отличие профилактики наркоманий от профилактики других заболеваний? Ни в какой другой отрасли здравоохранения и медицины проводимые профилактические мероприятия не дают столь значительного эффекта как в наркологии.

Под профилактикой понимают любые мероприятия, разработанные для того, чтобы избежать злоупотребления ПАВ и уменьшить негативные социальные последствия и вред, наносимый здоровью, которые представляют собой комплекс социальных, образовательных и медико-психологических мероприятий, направленных на выявление и устранение причин, способствующих распространению и употреблению ПАВ, предупреждению развития наркозависимости [1]. Поскольку общепринятым является представление о наркоманиях как о мультифакторных заболеваниях, имеющих как медико-биологические, так и социальные аспекты, очевидно, что в системе их профилактики необходимо различать медицинские и социальные комплексы мероприятий. Можно говорить о медицинской профилактике (научно обоснованной медико-гигиенической «контрпропаганде» и других сугубо медицинских мерах) и о социальной профилактике, заключающейся в претворении в жизнь широкого комплекса общегосударственных мероприятий по обеспечению реализации материальных и духовных потребностей граждан, их целенаправленному нравственному и трудовому воспитанию, а также по ликвидации источников и путей распространения наркотических средств. Конечным результатом выполнения этих мероприятий будет исключение потенциальных потребностей отдельных личностей в приеме наркотиков, а также практической возможности приобщения к ним. Приоритет всегда будет за социальной профилактикой, но и медицинская — жизненно необходима, ее качество определяет конечный результат.

В системе профилактических мероприятий важнейшей является **первичная профилактика** — предупреждение любого незаконного приема какого-либо ПАВ. Она осуществляется посредством контроля за незаконным предложением и путем просвещения относительно рисков и проблем, связанных с незаконным потреблением наркотиков, особенно — с опасностями злоупотребления путем внутривенных инъекций. Формы и средства традиционной первичной профилактики — это лекции, беседы и другие воспитательные, а не лечебные действия. Заметим здесь, что в настоящее время в образовательной среде отсутствует механизм обеспечения воспитательной, в том числе

антинаркотической, работы, направленной на формирование здорового образа жизни и стрессоустойчивости. Фактически из практики многих образовательных учреждений ушла задача воспитания, и они ограничиваются лишь оценкой уровня знаний учащихся. Притом что исследованиями доказано, что хорошо подготовленные педагоги-наставники, пользующиеся доверием своих учеников, могут более эффективно осуществлять антинаркотическое обучение, чем приглашенные специалисты. Интересна в этом плане следующая информация. Во Франции в каждом учебном заведении среднего образования (около 7000 колледжей и 2600 лицеев) трудятся два специалиста, которые занимаются узкоспециализированно только профилактикой наркомании. В Исламской Республике Иран на 80 млн жителей приходится 25 000 дипломированных специалистов в области профилактики наркомании [6]. В нашей ситуации психологи есть далеко не в каждой школе. Недостойная зарплата — одна из причин, отпугивающих от работы в школах хороших специалистов. Психологи же не ведут уроков, их относят чуть ли не к техническому персоналу, и им ощутимо меньше платят, чем учителям [7].

Решаемые антинаркотической пропагандой и профилактикой задачи — это воспитание установки на здоровый и социально позитивный образ жизни, в котором нет места наркотикам и другим одурманивающим веществам, алкоголю, табаку, на раскрытие всех возможностей физического и духовного развития. Сегодня фундаментом превенции зависимости считается содействие формированию жизненных компетенций. Если молодые люди научатся справляться с повседневными конфликтами и выдерживать нагрузки, брать на себя ответственность, формировать стабильное чувство собственного достоинства, расслабляться и наслаждаться, в таком случае понижается вероятность того, что они выберут аддиктивные средства в качестве стратегии преодоления жизненных проблем [8].

Нами ранее в Российской Федерации и Республике Беларусь проведено анкетирование находящихся в ремиссии наркозависимых по вопросам имеющейся у них к началу потребления ПАВ информации об их действии, источниках получения этой информации, возраста начала наркотизации, темпах формирования зависимости, причинах и обстоятельствах обращения за помощью [9, 10]. Согласно полученным сведениям, до начала экспериментирования с приемом ПАВ 20,3% опрошенных ранее не знали о негативных последствиях приема наркотиков. По данным российских исследователей, 26% учащихся затрудняются с оценкой риска употребления наркотиков [11]. Основным источником информации о действии наркотиков для них являлись сверстники и старшие товарищи, на долю родителей приходится лишь 18,8%. Лекции в школе в качестве источников информации назвали лишь 2,9% респондентов [9].

Приведенные выше сведения свидетельствуют о явной неэффективности антинаркотической пропа-

ганды. Еще один пример из актуальной ситуации. Доведение до сведения подростков в системе профилактики сущности статей Уголовного кодекса в области наркопотребления не представляет особой сложности и не требует особой квалификации педагога, школьного психолога, сотрудника РОВД или родителя. Можно предположить, что из 5984 лиц (по состоянию на 01.01.2019), осужденных в стране по ст. 328 «Незаконный оборот наркотических средств, психотропных веществ, их прекурсоров и аналогов» Уголовного кодекса Республики Беларусь и находящихся в настоящее время в заключении (а уголовная ответственность по этой статье наступает в Республике Беларусь с 14 лет), далеко не все в момент совершения правонарушения имели представление о законодательных мерах наказания за эти действия.

В нашей стране сложилось положение, при котором в отсутствие реально функционирующей системы профилактики, лечения и реабилитации наркозависимых [12] применяются драконовские меры уголовного преследования в области наркопотребления [13], вызвавшие формирование требующих смягчения наказаний общественных движений «Дети 328», «Пикет 328», «Матери 328» [14].

По мнению известного российского специалиста в области зависимостей М. Зобина, «попытки выхода из системного кризиса, в котором находится отечественная наркология, путем наращивания законодательных репрессий, социального прессинга и принудительных мер по обследованию и лечению способны лишь загнать проблему в подполье, криминализировать наркопотребителей и утяжелить последствия наркотизации» [4]. Не пойдет ли здесь Беларусь по пути Исландии, где в семидесятых годах прошлого века была создана наркополиция? Эта полиция непосредственно подчинялась специально учрежденному суду, который занимался исключительно вопросом наркотиков. Таким образом, речь шла о создании «единой полицейско-судебной системы, напоминавшей добрую старую инквизицию» [15]. На совещании по вопросам противодействия незаконному обороту наркотиков, психотропов, прекурсоров и их аналогов в декабре 2014 г. Президент подчеркнул, что для преступников в наркофере необходимо создавать максимально жесткие, невыносимые условия в местах отбывания сроков. Он считает, что для наркопреступников необходимо создать отдельную колонию с очень жесткими условиями содержания — «драконовскую» [16].

Укажем в связи с этим на вывод комиссии Американского криминологического общества, занимавшейся вопросом наркотиков: «Опыт предыдущих десятилетий, отмеченных доминированием карательных тенденций в антинаркотической политике, свидетельствует о том, что с помощью стратегии устрашения не удалось добиться снижения уровня наркомании. Проведение подобной политики потребовало огромных

ресурсов, привело к ухудшению проблем со здоровьем у наркоманов и способствовало росту насилия вокруг торговли наркотиками. Стратегия устрашения также способствовала повышению прибыли наркоторговцев, что в свою очередь сделало торговлю наркотиками более привлекательным видом деятельности для других молодых людей. Стил жизни крупных наркоторговцев является очевидным доказательством их процветания, и все больше молодых людей поддаются искушению и вовлекаются в наркоторговлю. Суровые и излишне прямолинейно применяемые законы скорее подрывают, чем поддерживают авторитет правоохранительных органов» [цит. по 15].

«Поскольку общественная деятельность, связанная с проблемой наркотиков, чаще всего на практике является военными действиями, — констатируют известные норвежские исследователи проблемы наркомании Н. Кристи и К. Бруун, — то и спорящие по этому вопросу обыкновенно упрощенно классифицируются в терминах военного времени. Если ты не с нами, то против нас, значит ты сторонник наркомании... Любое предложение, любой участник дебатов немедленно определяется в один из двух лагерей: либо в нарколиберальный, где во главу угла ставится лечение симптомов наркомании, либо в лагерь сторонников контроля, где борьба с распространением наркотиков стоит на первом месте» [15]. «Мы, — продолжают авторы, — не питаем никаких иллюзий относительно того, как общество воспримет эту нашу декларацию неприятия наркотиков. Войны — а в особенности войны против запрещенных наркотиков — ведутся с таким накалом, что становится и тяжело, и неудобно признавать право на существование других точек зрения. Здесь действуют законы военного времени... А тот, кто сеет семена сомнения в разгар борьбы, — предатель» [15]. Похоже, что пока в Беларуси нечего и думать о том, чтобы последовать примеру ряда других европейских стран, в которых употребление наркотиков и хранение их для личного употребления не преследуется по закону.

Напомним высказанное еще в 1949 г. мнение К. Ясперса: «Признаком упадка науки является стремление избежать дискуссий или — в еще большей степени — полностью устранить их, стремление ограничить свое мышление кругом единомышленников, а вовне направить всеразрушающую агрессивность, оперирующую неопределенными общими местами» [17].

Вернемся, однако, непосредственно к профилактике. Специалистами уже определены факторы риска, а также условия, обеспечивающие устойчивость личности к развитию зависимости от ПАВ. Сформулированы задачи профилактической деятельности, основные направления и организационные основы построения профилактических программ. Разработаны подходы, сфокусированные на понимании профилактики как превенции, учитывающей прежде всего психосоциальные и личностные факторы, способствующие

начале наркотизации. Изучен европейский опыт профилактики зависимости от ПАВ. Разработаны методологические основы и междисциплинарная система технологий профилактики. Медико-психологические технологии предусматривают систему действий специалистов, направленную на развитие адаптивной личности, способной эффективно развиваться, преодолевать жизненные трудности и проблемы. Социальные же и педагогические технологии связаны с грамотным предоставлением информации, созданием мотивации на здоровый образ жизни и, что особенно важно, формированием социально-поддерживающей системы, включающей обучение родителей, учителей, сверстников поддерживающему поведению, создание благоприятного климата в этих микросоциальных системах. Разработаны профилактические программы для детей, подростков и молодежи разного возраста, для родителей, учителей, сверстников. В настоящее время имеется достаточно материалов по методике и организации профилактической работы.

В Российской Федерации опубликован ряд фундаментальных исследований по рассматриваемой проблеме [8, 18—24]. Следует констатировать, что на наших глазах происходит формирование новой научно-медицинской дисциплины — профилактической наркологии. Теоретические основы ее следует признать достаточно разработанными. А что же мы видим на практике?

В настоящее время в обществе присутствует декларированное признание необходимости профилактической работы, однако активных действий пока не предпринимается. И этому есть объективные причины. Один из ведущих современных российских специалистов в области наркологии Л. Н. Благов отмечает довольно разношерстный состав «участников терапевтического процесса (здесь и медики, и психологи, и целители, и энтузиасты, и «бывшие наркоманы», и правозащитники, и представители религиозных конфессий). Такое обилие участников неминуемо рождает анархию...» [25]. Специфический характер ситуации в отечественной наркологии в лапидарном виде характеризует проф. В. Д. Менделевич: «... отдав помощь страждущим на откуп всем, кто ринулся на наркологический рынок, ... на постсоветском пространстве незаметно, стихийно образовался дикий рынок наркологических услуг, и в настоящее время существует «беспредельная неприкрытая коммерциализация наркологии» [26]. На этом рынке представлены многочисленные структуры негосударственной формы собственности, пытающиеся участвовать в решении проблем, связанных с химической зависимостью, при недооценке и непонимании ими сущности аддикции как тяжело-го прогрессирующего психического расстройства.

Врачи-наркологи и специалисты-медики других отраслей здравоохранения, как и представители указанных выше структур, взвалившие на свои плечи помощь зависимым пациентам, совершенно не заинтересованы

в профилактике, а руководствуются в своей деятельности законами рыночной экономики, в соответствии с которыми чем больше будет больных, чем короче будут ремиссии после лечения и чем раньше пациент придет для повторного лечения в очередной раз, тем выше окажется эффективность деятельности предприятия и, соответственно, лучше их собственное материальное положение. «Поразительно видеть, — писал Плиний Старший в «Естественной истории», — до чего доходит бесстыдство человеческого сердца, влекомого самой ничтожной выгодой» [цит. по 27].

Известно, что тот или иной социальный процесс или задача имеют возможность реализоваться лишь при наличии в обществе социального слоя или групп, объективно заинтересованных в этом. Однако значительная часть тех, кто в соответствии со своим функциональным статусом участвует в различных антинаркотических акциях и программах, по существу не заинтересованы в действительном отвлечении от наркотических соблазнов большинства, а тем более всех потребителей наркотиков. Это связано с тем, что объем социальных и финансовых ресурсов для каждого ответственного за решение данной проблемы ведомства определяется размерами решаемой данным ведомством задачи (в данном случае — наркоугрозы), а значит, убедительно поддерживает его объективный интерес не только к сохранению, но и к возможно большему росту этого объема, а значит и самой проблемы. В случае реального снижения уровня наркотизма в обществе значительная часть задействованных в решении этой проблемы ведомств лишилась бы большей части социальных и финансовых ресурсов. Поэтому не следует ожидать реальной заинтересованности и эффективной деятельности в решении этой проблемы ни со стороны силовых ведомств, ни со стороны системы здравоохранения и социального развития, ни со стороны системы образования [28]. Как показывает национальный опыт антинаркотической политики, ведомства, формально ответственные за защиту общества от наркотической угрозы, не имеют объективного интереса и лишены субъективных мотивов для эффективного решения поставленных перед ними задач [29—31].

«В Российской Федерации при наличии адекватно сформулированных принципов, форм и направлений антинаркотической деятельности, — констатировали еще 10 лет назад Т. Б. Дмитриева и Т. В. Клименко, — отсутствует реально действующий механизм их реализации. Конкретные действия в области профилактики наркоманий не носят системного и повсеместного характера. Организация многоуровневой мультидисциплинарной профилактики не является государственной системой. Основной причиной такого крайне неблагоприятного положения дел в сфере антинаркотической профилактики является отсутствие связи между субъектами социальной политики различного уровня и ведомственной принадлежности» [32].

К сожалению, мало что изменилось за прошедшее время. Межведомственное взаимодействие будет декларативным до тех пор, пока не будет обозначен законодательно надведомственный субъект, располагающий достоверной информацией, доверием общества и необходимыми полномочиями. Еще в начале 1970-х гг. американский исследователь П. Бёрн выделял в реакциях общества на рост наркотизма 4 периода: отрицание — паника — фрагментарные действия — координация усилий различных социальных субъектов. Нынешние фрагментарные усилия по предотвращению роста наркотизации общества не перевесили пока доминирующей реакции — панического ужаса перед надвигающейся угрозой. Он и лежит в основе нынешних упований на упрощенный государственный прогибиционизм и деятельность силовых структур.

Несколько лет назад Беларусь потрясла череда смертей молодых людей из-за приема синтетических наркотиков. Были экстренно разработаны и проведены различные мероприятия: прошла широкая просветительская кампания о вреде наркотиков, раздавались агитационные материалы о вреде курительных смесей; в учреждениях образования прошли тематические конкурсы рисунков, плакатов; перед началом сезонов в кинотеатрах демонстрировался ролик, подготовленный наркоконтролем и т. д. Однако эта кампания закончилась, а систематической работы как не было, так и нет [33].

Отсутствие какой-либо серьезной профилактической деятельности в области наркопотребления в настоящее время камуфлируется широко разрекламированным тестированием учащихся учебных заведений на употребление наркотиков путем исследования их наличия в биологических жидкостях. В течение ряда лет эта практика получает все большее распространение в Российской Федерации. Пока эта процедура носит добровольный характер. В марте 2017 г. главный специалист-нарколог Минздрава Российской Федерации Е. А. Брюн призвал к принудительному тестированию школьников на наркотики [34]. Следует ли нашей стране следовать примеру россиян? В настоящее время в Республике Беларусь также собираются ввести тестирование школьников на наркотики. Пока проводятся ограниченные мероприятия по определению содержания наркотиков в биологических жидкостях. Особо подчеркнем, что данные процедуры не могут рассматриваться в качестве профилактических [35]. В наших же условиях представляется чрезвычайно важным внедрение в образовательную среду инновационных педагогических и психологических технологий раннего обнаружения случаев употребления наркотиков учащимися, а также усовершенствование работы по взаимодействию школьных психологов, социальных педагогов и сотрудников инспекции по делам несовершеннолетних по раннему выявлению детей и подростков, употребляющих ПАВ. Особенно важно выявление экспериментаторов и зависимых в начальных стадиях

болезни с целью прекращения экспериментирования и отказа от приема ПАВ.

Деструктивные, связанные с запугиванием методы первичной профилактики должны заменяться на конструктивные, направленные не на изменение или разрушение спонтанных социальных установок, а на формирование таких установок и смысловой ориентации личности, при которых алкоголь и ПАВ не являются ценностями. В плане формирования здорового образа жизни на данном этапе важен переход от одноразовых акций к созданию общегосударственной, постоянно действующей воспитательной и образовательной системы. На воспитание здорового поколения необходимо ориентировать всю систему образования, особенно школьного, с изучением вопросов здорового образа жизни как отдельной дисциплины.

С учетом вышеизложенного нам представляется совершенно необходимым для разработки и внедрения методов, направленных на совершенствование координации и повышение эффективности профилактической деятельности в рассматриваемой области, создание Республиканского межведомственного учебно-методического центра профилактики наркоманий. В структуре этого центра могла бы быть сформирована группа квалифицированных преподавателей для подготовки квалифицированных специалистов в области профилактики зависимостей, которая могла бы проводить полноценные семинары не только в столице, но и выездные циклы в областных городах или крупных районных центрах для педагогов, школьных психологов, врачей и других специалистов, желающих заниматься профилактической работой и имеющих к этому природную склонность, а также для взрослого населения, которое практически оказалось вне поля зрения. В штате такого учреждения могли бы также состоять и профессиональные лекторы. Мы полностью согласны с мнением С. А. Голубева: «Специалист такого уровня должен, во-первых, хорошо представлять и понимать психологические особенности возраста целевой аудитории, ее реальную специфику и интересы; во-вторых, знать субкультурные особенности, мифы и «ловушки» наркотической реальности; в третьих, владеть психокоррекционными технологиями и, самое главное, — уметь терпеливо завоевывать доверие. Такой труд является весьма интеллектуально затратным и, вкуче с его социальной значимостью, должен адекватно оплачиваться» [36].

Вновь созданная структура могла бы также координировать работу средств массовой информации, роль которых в антинаркотической пропаганде, а особенно в формировании здорового образа жизни, чрезвычайно важна. Здесь могли бы так же осуществлять в централизованном порядке грамотную и научно обоснованную разработку принципов антинаркотической социальной рекламы, без активного и системного воздействия которой профилактика зависимости от ПАВ как целостная государственная

стратегия не может быть эффективной [3, 37]. Сотрудники предлагаемого Центра с участием специалистов в области возрастной педагогики и психологии, социологии, PR-технологий, филологии и др. на высокопрофессиональном уровне подготавливали бы различные информационные материалы, издавали брошюры, буклеты, листовки и т. п.

Возможно, предлагаемая структура могла бы выпускать регулярное печатное издание, создать свой сайт в интернете, проводить массовые акции. Учитывая, что в настоящее время в Республике Беларусь проводятся лишь разрозненные локальные опросы различных групп молодежи учреждениями Минздрава, Министерства образования и МВД, создаваемая структура могла бы осуществлять национальные социологические опросы населения республики, что необходимо для получения истинной картины распространения употребления ПАВ среди различных групп населения, а также для выявления факторов, способствующих приобщению молодежи к наркотикам. Эта организация должна также участвовать в координации профилактической деятельности, включая анализ, обобщение и распространение положительного опыта, а также в планировании и оценке эффективности мер борьбы с наркоманией, в составлении прогноза развития наркологической ситуации и, что особенно важно, в формировании государственной политики в этой области.

Совершенно очевидно, что выполнение данной задачи потребует привлечения серьезных материальных средств. Соответственно, и должностные оклады сотрудников должны быть достаточно высоки, чтобы можно было привлечь к работе высокопрофессиональных специалистов. Может быть, в связи с этим следует вспомнить высказывание Демосфена (Четвертая речь против Филиппа. 340 г. до н. э.): «Если кто-нибудь думает, что это сопряжено с большими расходами, со многими трудностями и хлопотами, он рассуждает совершенно правильно. Но когда он представит себе последствия, какие ожидают наше государство в дальнейшем, если он не согласится на эти меры, тогда он увидит все преимущество самим добровольно исполнять то, что требуется... Тяжелыми надо считать не те затраты, которые мы делаем на свое спасение, но бедствия, которые постигнут нас в случае, если мы не согласимся на эти затраты» [38].

Самая опасная тенденция заключается в том, что за последние годы возрастной порог лиц, начинающих пробовать и употребляющих наркотики, опустился до 11—12 лет. У нас в стране зарегистрированы случаи, когда в помощи специалистов нуждались даже восьмилетние дети [39]. Вдумайтесь в эти факты, дорогие читатели! Пока вы пребываете в полной уверенности, что ваши дети и внуки гарантированы от всех несчастий и вообще еще маленькие, они уже пробуют наркотики!

Закончим наши рассуждения цитированием горького признания известного специалиста в области психологии и профилактики наркозависимости

С. В. Березина: «Часто встает вопрос: «Кто должен заниматься профилактикой? И обнаруживается, что никто ей всерьез не занимается или что предпринимаемые усилия оказываются бесплодными. Трудно назвать какой-то социальный институт, ставящий своей задачей защиту, поддержание и развитие свободы личности. В этой ситуации любые успехи в профилактике — скорее случайности, отклонение от правил. И тогда встает вопрос: «А способны ли существующие социальные институты осознавать свои ограничения и ставить своей задачей поддержание того, что не вписывается в их рамки, иметь и нарабатывать опыт в этом направлении? Пока этого не произойдет, всякая профилактика будет существовать вопреки установленному порядку и оставаться делом «чудаков» и «энтузиастов» или существовать по принципу «спасение утопающих — дело рук самих утопающих». В таком случае претензии на то, что кто-то занимается «профилактикой наркомании» лучше бы снять. Снять хотя бы для того, чтобы подростки и их родители знали — они предоставлены самим себе и должны сами о себе позаботиться» [40].

#### Контактная информация:

Плоткин Феликс Борисович — психиатр-нарколог.  
E-mail: felplotkin@tut.by.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Галкин В. А. Поколение маргиналов. Психотерапия. 2006; 4: 42—6. [Galkin V. A. A generation of marginals. *Psikhoterapiya*. 2006; 4: 42—6. (in Russian)]
2. Аксютчиц И. В. Психологические проблемы наркозависимости. Брест: Академия; 2004. 130 с. [Aksyutchits I. V. *Psychological problems of drug addiction*. Brest: Akademiya; 2004. 130 s. (in Russian)]
3. Селиверстов С. Э. Методы и принципы конструктивной пропаганды, эффективно «конструирующей» проблемное поведение. Наркология. 2007; 2: 63—69; 3: 42—53. [Seliverstov S. E. *Methods and principles of constructive propaganda, effectively «constructing» unproblematic behavior*. *Narkologiya*. 2007; 2: 63—69; 3: 42—53. (in Russian)]
4. Зобин М. Отечественная наркология: 35 лет самостоятельного пути. Неутешительные итоги. 2011. Режим доступа: <http://www.narcom.ru/publ/info/962> [Zobin M. *Home narcology: 35 of independent way. Not encouraging results*. 2011. Available at: <http://www.narcom.ru/publ/info/962>. (in Russian)]
5. Менделевич В. Д. Преодоление системного кризиса российской наркологии требует ее интеграции в мировое медицинское сообщество. 2012. Режим доступа: <http://www.ruspsy.net/phpBB3/viewtopic.php?f=277&t=505&p=729#p729> [Mendelevich V. D. *Overcoming of system crisis of the Russian narcology requires its integration in the world medical community*. Available at: <http://www.ruspsy.net/phpBB3/viewtopic.php?f=277&t=505&p=729#p729> (in Russian)]
6. Журнал «НаркоНет» № 11-2011. Режим доступа: <http://www.narkotiki.ru>. [NarcoNet Journal, No. 11-2011. Available at: <http://www.narkotiki.ru>. (in Russian)]
7. Ульянова А. Спасите наши души. Психологическая помощь детям — вот нацпроект № 1. АуФ. 2012; 10. [Uliyanova A. *Save our souls. Psychological help to children as national project № 1*. *AiF*. 2012; 10. (in Russian)]
8. Коллы Г., Сироткина С. Ф., ред. Наркотическая аддикция: социальные, медицинские и психологические аспекты: коллективная монография. Ижевск; Лüneбург: ERGO; 2005. 394 с. [Calla G., Sirotkina S. F., red. *Narcotic addiction: social, medical and psychological aspects: a collective monograph*. Izhevsk; Lunenburg: ERGO; 2005. 394 s. (in Russian)]
9. Плоткин Ф. Б. Еще раз к вопросу о профилактике наркомании. Наркология. 2012; 12: 76—9. [Plotkin F. B. *Once again to prophylaxis of drug addiction*. *Narkologiya*. 2012; 12: 76—9. (in Russian)]
10. Плоткин Ф. Б., Шманай В. В. Первичная профилактика наркомании: теория и практика. Сообщ. 1. Психиатрия. 2010; 1: 59—72; Сообщ. 2. Психиатрия. 2010; 2: 91—8; Сообщ. 3. Психиатрия, психотерапия и клин. психология. 2011; 1: 48—58. [Plotkin F. B., Shmanay V. V. *Primary prophylaxis of drug addiction: theory and practice*. Part 1. *Psikhiatriya*. 2010; 1: 59—72; Part 2. *Psikhiatriya*. 2010; 2: 91—8; Part 3. *Psikhiatriya, psikhoterapiya i klin. psikhologiya*. 2011; 1: 48—58. (in Russian)]
11. Клинические и организационные вопросы наркологии. Москва: Генуус Медиа; 2011. 580 с. [Clinical and organizational aspects of narcology. Moscow: Genius Media; 2011. 580 s. (in Russian)]
12. Плоткин Ф. Б. Современная отечественная наркология: прикрыть нельзя реформировать. Психопатология и аддиктивная медицина. Сообщ. 1. 2017; 3(1): 32—60. Сообщ. 2. 2017; 3(2): 27—64. [Plotkin F. B. *Contemporary narcology in the former Soviet Republics: is reform possible?* *Psikhopatologiya i addiktivnaya meditsina*. Part 1. 2017; 3(1): 32—60. Part 2. 2017; 3(2): 27—64. (in Russian)]
13. Восемь лет за муку и зеленая бирка. Режим доступа: <https://www.currenttime.tv/a/drugs-crimes-belarus/30049935.html>. [Eight years for odeals and green tally. Available at: <https://www.currenttime.tv/a/drugs-crimes-belarus/30049935.html>. (in Russian)]
14. «Агрессивная профилактическая работа». Кочанова встретилась с матерями осужденных по 328-й статье. Режим доступа: <https://news.tut.by/society/658710.html>. [Aggressive prophylactic work. Kochanova met with mothers of convicts on the 328th article. Available at: <https://news.tut.by/society/658710.html>. (in Russian)]
15. Кристи Н., Бруун К. Удобный враг. Наркополитика в Скандинавии. Пер. с норв. Санкт-Петербург: Алетейя; 2013. 272 с. [Kristi N., Bruun K. *Comfortable enemy. Narcopolitics in Scandinavia*. St. Petersburg: Aleteyya; 2013. 272 s. (in Russian)]
16. От тюрьмы за употребление спайсов до «драконовских» колоний. Адекватны ли предложенные методы борьбы? Режим доступа: <http://news.tut.by/society/426848.html>. [From prison for using spices to «draconian» colonies. Are the offered methods adequate? Available at: <http://news.tut.by/society/426848.html>. (in Russian)]
17. Ясперс К. Истоки истории и ее цель. В кн.: Ясперс К. Смысл и назначение истории. Москва: Республика; 1994: 28—286. [Yaspers K. *Sources and aim of history*. In: Yaspers K. *Sense and assignment of history*. Moscow: Respublika; 1994: 28—286. (in Russian)]
18. Зазулин Г. В. Антинаркотическая политика в России: Проблемы становления (2000—2013 годы). Санкт-Петербург: Юридический центр; 2013. 236 с. [Zazulin G. V. *Anti-drug policy in Russia: problems of formation (2000—2013)*. St. Petersburg: Legal Center; 2013. 236 s. (in Russian)]
19. Катков А. Л. Универсальный алгоритм, основные миссии и варианты процесса формирования устойчивости к вовлечению в деструктивные социальные эпидемии. Тезисы докладов на Всероссийской научно-практической конференции «Профилактика аддиктивных расстройств: биопсихосоциодуховный подход». Наркология. 2017; 5: 55. [Katkov A. L. *The*



universal algorithm, the main targets and options of formation of resistance to involvement in destructive social epidemics. Abstracts at the All-Russian Scientific and Practical Conference «Prevention of Addictive Disorders: Biopsychosocial Spiritual Approach». *Narcology*. 2017; 5: 55. (in Russian)]

20. Лисецкий К. С., Литягина Е. В. Психология и профилактика наркотической зависимости. Москва: Бахрах; 2008. 224 с. [Lisetskiy K. S., Lityagina E. V. *Psychology and prevention of drug addiction*. Moscow: Bakhrah; 2008. 222 s. (in Russian)]

21. Медицинская профилактика наркологических заболеваний: Клинические рекомендации. Москва: Нью Терра; 2015. 154 с. [Medical prophylaxis of narcological diseases: Clinical recommendations. Moscow: New Terra; 2015. 154 s. (in Russian)]

22. Брун Е. А. и др. Профилактика наркологических расстройств. Национальное руководство. Москва: Нью Терра; 2018. 636 с. [Brun E. A. i dr. *Prevention of drug abuse disorders*. National guide. Moscow: New Terra; 2018. 636 s. (in Russian)]

23. Сидоров П. И. Наркологическая превентология. Москва: МЕДпресс-информ; 2006. 720 с. [Sidorov P. I. *Narcological preventology*. Moscow: MEDpress-inform; 2006. 720 s. (in Russian)]

24. Фролова Н., Целинский Б., Зазулин Г., Галанкин Л. Теория, практика и методы антинаркотической деятельности в современной России. Монография. Москва: Орбита-М; 2014. 216 с. [Frolova N., Tselinsky B., Zazulin G., Galankin L. *Theory, practice and methods of anti-drug activities in modern Russia*. Monograph. Moscow: Orbit-M; 2014. 216 s. (in Russian)]

25. Благов Л. Н. Актуальные проблемы психопатологии аддиктивного заболевания. Москва: НЦССХ им. А. Н. Бакулева; 2008. 344 с. [Blagov L. N. *Issues of the day of abnormal psychology of addictive disease*. Moscow: NTSSSKh im. A. N. Bakuleva; 2008. 344 s. (in Russian)]

26. Менделевич В. Д. Современная российская наркология: парадоксальность принципов и небезупречность процедур. *Наркология*. 2005; 1: 56—64. [Mendelevich V. D. *Modern Russian narcology: paradoxicality of principles and unblamelessness of procedures*. *Narkologiya*. 2005; 1: 56—64. (in Russian)]

27. Монтень М. Опыты: в 3 кн. Кн. 1 и 2. Санкт-Петербург: Кристалл; Респекс; 1998. 960 с. [Montaigne M. *Experiments: in 3 books*. Book. 1 and 2. S. Peterburg: Kristall; Respeks; 1998. 960 s. (in Russian)]

28. Омельченко Е. Л. Государственное администрирование, гражданская инициатива или коммерческое предприятие? Пути и механизмы включения новых антинаркотических практик в региональную социальную политику: Доклад на конференции НИСП «Социальная политика — реалии XXI века» 24—25 января 2002 г. [Omelchenko E. L. *State administration, civil initiative or business enterprise? Ways and mechanisms of including new antinarcotic practices in the regional social politics: Doklad na konferentsii NISP «Sotsialnaya politika — realii XXI veka» 24—25.01.2002*. (in Russian)]

29. Мацкевич М. Г. Исследования наркотизма и проблемы профилактики. Наркотизм. Наркомания. Наркополитика. Санкт-Петербург: Мед. пресса; 2006: 29—66. [Matskevich M. G. *Researches of narcotism and problems of prophylaxis*. *Narcotism. Drug addictions. Narcopolitics*. St. Piterburg: Med. Pressa; 2006: 29—66. (in Russian)]

30. Паркинсон С. Н. Законы Паркинсона. Москва: АСТ; 2002. 474 с. [Parkinson S. N. *Parkinson's Laws*. Moscow: AST; 2002. 474 s. (in Russian)]

31. Плоткин Ф. Б. Масштабы наркотизма как угроза национальной безопасности России: заинтересован ли кто-нибудь

в минимизации последствий? Сообщ. 1 Available at: <http://ruspsy.net/phpBB3/viewtopic.php?f=235&t=1987&p=3378> Сообщ. 2 Available at: <http://ruspsy.net/phpBB3/viewtopic.php?f=235&t=2023&p=3422#p3422> Сообщ. 3. Available at: <http://ruspsy.net/phpBB3/viewtopic.php?f=235&t=2038&p=3441#p3441> [Plotkin F. B. The drug addiction extend as a threat to Russia's national security: interests anyone in minimizing the consequences? Part 1. Available at: <http://ruspsy.net/phpBB3/viewtopic.php?f=235&t=1987&p=3378#p3378> Part 2. Available at: <http://ruspsy.net/phpBB3/viewtopic.php?f=235&t=2023&p=3422#p3422> Part 3. Available at: <http://ruspsy.net/phpBB3/viewtopic.php?f=235&t=2038&p=3441#p3441> (in Russian)]

32. Дмитриева Т. Б., Клименко Т. В. Политика государства и общества по преодолению социально значимых проблем злоупотребления наркотиками (системный кризис антиалкогольной политики в России) *Наркология*. 2008; 5: 9—16. [Dmitrieva T. B., Klivenko T. V. *Politics of the state and society on overcoming socially meaningful problems of drugs abuse (a system crisis of alcohol politics in Russia)*. *Narkologiya*. 2008; 5: 9—16. (in Russian)]

33. Плоткин Ф. Б. Экстренная профилактика наркотизма: следует ли рассчитывать на успех? *Здравоохранение*. 2015; 2: 41—6. [Plotkin F. B. *Drug addiction urgent prophylaxis: can be successful management expected?* *Zdravookhranenie*. 2015; 2: 41—6. (in Russian)]

34. Наркоман — враг народа? Available at: [http://www.narkotiki.ru/5\\_87799.htm](http://www.narkotiki.ru/5_87799.htm) [Is addict the enemy of the people? Available at: [http://www.narkotiki.ru/5\\_87799.htm](http://www.narkotiki.ru/5_87799.htm) (accessed 04.02.2018). (in Russian)]

35. Плоткин Ф. Б. Тестирование на наркотики: pro et contra. *Здравоохранение*. 2018; 10: 45—51. [Plotkin F. B. *Testing for drugs: pro et contra*. *Zdravookhranenie*. 2018; 10: 45—51. (in Russian)]

36. Голубев С. А. Информационно-методические основы первичной профилактики нарко- и токсикомании у студенческой молодежи: учебно-методические материалы для кураторов студенческих групп. Витебск: БГУ; 2005. 49 с. [Golubev S. A. *Informative and methodical bases of primary drug-prophylaxis among studying young people*. Vitebsk; 2005. 49 s. (in Russian)]

37. Надеждин А. В., Колгашкин А. Ю. К вопросу об эффективности антинаркотической социальной рекламы. *Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова*. 2012; 5: 66—72. [Nadezhdin A. V., Kolgashkin A. Yu. *To the antinarcotic social advertisement efficiency*. *Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. Korsakova*. 2012; 5: 66—72. (in Russian)]

38. Демосфен. Речи. Москва: Изд-во Академии Наук СССР; 1954. 608 с. [Demosfen. *Speeches*. Moscow: Izd-vo Akademii Nauk SSSR; 1954. 608 s. (in Russian)]

39. В Беларуси число наркоманов за последние 10 лет увеличилось в 7 раз. Режим доступа: <http://www.news.tut.by/society/386197.html>. [In Belarus the number of drug addicts for the last 10 has increased 7 times. Available at: <http://www.news.tut.by/society/386197.html>. (in Russian)]

40. Березин С. В. К вопросу о сущности психической зависимости при наркомании. *Психология зависимости: хрестоматия*. Минск: Харвест; 2004: 73—87. [Berezin S. V. *To the essence of psychical dependence in case of drug addiction*. *Psychology of dependence: reading-book*. Minsk: Kharvest; 2004: 73—87. (in Russian)]

Поступила 28.11.2019.

Принята к печати 31.01.2020.

<sup>1</sup>И. В. ОБЪЕДКОВ, <sup>2</sup>М. М. СКУГАРЕВСКАЯ

## ВИДЕОНИСТАГМОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ШИЗОФРЕНИИ В РАМКАХ СОВРЕМЕННЫХ МОДЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь<sup>2</sup>РНПЦ психического здоровья, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Повысить эффективность диагностических мероприятий на основании изучения видеонистагмографических показателей при шизофрении в рамках размерной и стадийной моделей заболевания.

**Материал и методы.** Обследованы три подгруппы пациентов с шизофренией: с преобладающей негативной симптоматикой ( $n=109$ ), с преобладающей позитивной симптоматикой ( $n=74$ ), с синдромом дезорганизации мышления ( $n=42$ ), а также группа лиц с синдромом риска первого психоза ( $n=60$ ) и группа здоровых лиц ( $n=90$ ).

**Результаты.** Диагностическая значимость теста саккадических движений глаз в диагностике размерной направленности шизофрении по значениям факторов «апатия — абулия» и «ангедония — ассоциальность» при постоянном и случайном сигналах видеогенератора по латентности: точка отсечения латентности равна 320 мс, чувствительность — 0,796, специфичность — 0,819, AUC=0,849; по точности: точка отсечения точности равна 80%, чувствительность — 0,64, специфичность — 0,92, AUC=0,782. По значениям фактора «позитивные формальные нарушения мышления»: точка отсечения точности саккад равна 54%, чувствительность — 0,709, специфичность — 0,92, AUC=0,896. Значимость теста плавных следящих движений глаз в диагностике синдрома дезорганизации мышления при скорости визуального стимула 0,4 Гц: точка отсечения плавности слежения (G) равна 0,69%, чувствительность — 0,732, специфичность — 0,873, AUC=0,903; синдрома риска первого психоза при скорости визуального стимула 0,7 Гц: G=0,63%, чувствительность — 0,753, специфичность — 0,869, AUC=0,852.

**Заключение.** Потенциальными биологическими маркерами симптомов шизофрении в рамках размерной и стадийной моделей являются нарушения следующих параметров тонкой моторики глаз: увеличение латентности саккадических движений глаз более 320 мс и снижение их точности менее 80% для присутствия симптомокомплексов «апатия — абулия» и «ангедония — ассоциальность»; снижение точности саккадических движений глаз менее 54% при случайном сигнале видеогенератора для фактора «позитивные формальные нарушения мышления»; снижение коэффициента плавности слежения менее 69% при скорости визуального стимула 0,4 Гц для синдрома дезорганизации мышления при шизофрении в рамках размерной модели; снижение коэффициента плавности слежения менее 63% при скорости визуального стимула 0,7 Гц для синдрома риска первого психоза.

**Ключевые слова:** шизофрения, размерная модель, видеонистагмография, саккады, плавное слежение глаз.

**Objective.** To increase the effectiveness of the applied diagnostic actions based on studying video-nystagmographic schizophrenia indicators within the framework of the dimensional and staged disease models.

**Materials and methods.** Three research subgroups of schizophrenic persons were examined: those with prevailing negative symptoms (NS) ( $n=109$ ), with prevailing productive symptoms (PS) ( $n=74$ ), those with predominantly disorganization symptoms (SD) ( $n=42$ ) as well as a group of people at an ultrahigh risk for psychosis (UHR) ( $n=60$ ) and a group of healthy individuals ( $n=90$ ).

**Results.** Diagnostic significance of the saccadic eye movement test in diagnosing the directional orientation of schizophrenia according to the values of «Apathy-Abulia» and «Anhedonia-Associality» factors with constant and random signals of the video generator by latency: the latency cut-off point is 320 ms, sensitivity — 0.796, specificity — 0.819, AUC=0.849; by accuracy: the accuracy cut-off point is 80%, sensitivity — 0.64, specificity — 0.92, AUC=0.782. According to the values of the factor «Positive formal disturbances in thinking» factor: the cut-off point of saccade accuracy is 54%, sensitivity — 0.709, specificity — 0.92, AUC=0.896. The significance of the test of smooth tracking eye movements in diagnosing the thinking disorganization syndrome at the visual stimulus speed of 0.4 Hz: the cutoff point of tracking smoothness (G) is 0.69%, sensitivity — 0.732, specificity — 0.873, AUC=0.903, risk syndrome of the first psychosis at the visual stimulus speed of 0.7 Hz: the cutoff point for tracking smoothness (G) is 0.63%, sensitivity — 0.753, specificity — 0.869, AUC=0.852.

**Conclusion.** Violations of the following parameters of fine motor skills of the eye are potential biological markers of schizophrenia symptoms within the dimensional and staged models framework: an increase in the latency of saccadic eye movements of more than 320 ms and a decrease in the accuracy of saccadic eye movements of less than 80% for the presence of symptom complexes Apathy-Abulia and Anhedonia-Associality, a decrease in the accuracy of saccadic eye

*movements of less than 54% with a random signal from a video generator for "Positive formal disturbances in thinking"; a decrease in the tracking smoothness coefficient of less than 69% at the visual stimulus speed of 0.4 Hz for the thinking disorganization syndrome in schizophrenia within the framework of the dimensional model, a decrease in the tracking smoothness coefficient of less than 63% at the visual stimulus speed of 0.7 Hz for risk of first psychosis.*

**Key words:** schizophrenia, dimensional model, video-nystagmography, saccades, smooth eye tracking.

HEALTHCARE. 2020; 6: 66—70.

VIDEO-NYSTAGMOGRAPHIC ASPECTS OF SCHIZOPHRENIA WITHIN FRAMEWORK OF MODERN DISEASE MODELS

I. V. Obyedkov, M. M. Skuharevskaya

В настоящее время диагностика шизофрении всецело опирается на клинико-психопатологический метод. Ни один из потенциальных биомаркеров по результатам лабораторных и аппаратных методов исследования шизофрении не является специфичным в отношении этого заболевания и на этом основании не применяется в практической медицине. Последнее обстоятельство стало оцениваться как «характерная проблема психиатрии» — области медицины с «традиционной разобщенностью» научных разработок и клинической практики [1]. Применение только клинического метода в практической работе врача находится в сильной зависимости от субъективных факторов и условий оказания помощи.

Одним из перспективных направлений поиска биомаркеров шизофрении является изучение тонкой моторики глаз [2]. Теоретической предпосылкой является включенность областей головного мозга, участвующих в системе контроля тонкой моторики в патогенезе шизофрении. При этом локализация нейрофизиологических нарушений при шизофрении перекрывает практически все уровни контроля движения глаз [3]. Практическая значимость исследования заключается в разработке методик клинической оценки пациентов с шизофренией с помощью видеонистагмографии, доклинической диагностики, разработке методов медицинской реабилитации с использованием тренировки тонкой моторики глаз.

### Материал и методы

Направленным методом сформированы три исследовательские подгруппы пациентов с шизофренией: с преобладающей негативной симптоматикой (НС, n=109; сумма промежуточных общих баллов по шкале SANS >80), с преобладающей позитивной симптоматикой (ПС, n=74; промежуточный общий балл по шкале SAPS для бреда >40) и с синдромом дезорганизации мышления (СД, n=42; промежуточный общий балл по шкале SAPS для формальных

нарушений мышления >30). Подгруппы сравнения сопоставимы по полу ( $\chi^2=2,23$ ,  $p>0,05$ ), средний возраст пациентов с шизофренией составил 37,1 [2649] года без различий в группах ( $p>0,05$ ). Пациентам с шизофренией была назначена лекарственная терапия антипсихотиками на протяжении не менее 6 нед в соответствии с Клиническим протоколом оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами. Все пациенты, включенные в группу СРПП (синдром риска первого психоза), не принимали лекарственные препараты, они моложе пациентов основной группы — 21,2 [18—26] года. Включенные в контрольную группу — психически здоровые лица, сопоставимые с основной группой по полу и возрасту.

Проводилось наблюдательное сравнительное исследование нескольких выборок по критерию «случай — контроль». Для исследований окуломоторных реакций использовался видеонистагмограф с комплексом для регистрации и графопостроения ICS Chartr 200 (производитель Otometrics, Дания). Регистрирующая система оборудована скоростными видеокамерами. Метод видеонистагмографии основан на принципе видеотелеметрии движений глазного яблока с последующим компьютерным анализом и получением результатов в графической форме. (Авторы прошли образовательный курс обучения работы на видеонистагмографе в представительстве компании Otometrics в Беларуси). Исследовались латентность и точность саккад, а также коэффициент плавности следящих движений глаз.

### Результаты и обсуждение

Анализ латентности саккадических движений глаз в группах сравнения и в контрольной группе показал, что при постоянной скорости сигнала показатель латентности саккад в группах сравнения существенно отличается (ANOVA,  $F=11,31$ ,  $p=0,001$ ). Конкретизация этих различий проводилась попарным сравнением

(post-hoc, LSD), это показало, что латентность саккадических движений глаз у пациентов с НС выше при постоянном сигнале по сравнению с пациентами с ПС ( $p=0,001$ ), СД ( $p=0,02$ ), СРПП ( $p=0,002$ ) и контролем ( $p=0,0001$ ). Сравнение латентности саккадических движений глаз в группах сравнения и в контрольной группе показало, что при случайной скорости сигнала показатель латентности также отличался (ANOVA,  $F=6,68$ ,  $p=0,001$ ). При случайном сигнале видеогенератора латентность саккадических движений глаз у пациентов с НС оказалась выше по сравнению с пациентами с ПС ( $p=0,022$ ), СД ( $p=0,02$ ), СРПП ( $p=0,017$ ) и контролем ( $p=0,014$ ). Сравнение точности саккадических движений глаз в группах сравнения и в контрольной группе показало, что при постоянной скорости сигнала показатель точности отличался (ANOVA,  $F=9,46$ ,  $p=0,01$ ). Парное внутригрупповое сравнение выявило, что точность саккадических движений глаз у пациентов с НС ниже при постоянном сигнале по сравнению с пациентами с ПС ( $p=0,02$ ), СД ( $p=0,06$ ), СРПП ( $p=0,07$ ) и контролем ( $p=0,001$ ).

Площадь под ROC-кривой AUC, являясь агрегированной характеристикой качества классификации, оказалась равной 0,849, что в целом характеризует диагностическую ценность теста саккадических движений глаз для определения размерной направленности шизофрении в сторону преобладания негативных симптомов по результатам оценки латентности саккадических движений глаз как отличную. Оптимальное соотношение чувствительности (0,796) и специфичности (0,819) получено для латентности саккад 320 мс. Это значение следует рассматривать как пороговое значение латентности саккадических движений глаз при скрининге (рис. 1).

Таким образом, увеличение латентности вне зависимости от характера стимула видеогенератора (более 320 мс) является потенциальным биологическим маркером факторов «апатия — абулия» и «ангедония — асоциальность» в клинической структуре шизофрении, будучи следствием поражения зрительно-гностической сферы в лобных отделах коры головного мозга.

При оценке теста саккад по точности площадь под ROC-кривой AUC оказалась равной 0,782, что в целом характеризует диагностическую ценность теста саккад для определения размерной направленности шизофрении

в сторону преобладания негативных симптомов по результатам оценки точности саккадических движений глаз как хорошую. Оптимальное соотношение чувствительности (0,644) и специфичности (0,929) получено для точности саккадических движений глаз, равной 80%. Это значение следует рассматривать как пороговое при скрининге. Таким образом, показатель точности саккадических движений глаз менее 80% при постоянной скорости сигнала при видеонистагмографии характерен для пациентов с шизофренией с НС в соответствии с размерной моделью. Снижение точности саккадических движений глаз вне зависимости от характера стимула видеогенератора (менее 80%) является потенциальным биологическим маркером факторов «апатия — абулия» и «ангедония — асоциальность» в клинической структуре шизофрении (рис. 2).

ROC-анализ с опорой на критические значения фактора «позитивные формальные нарушения мышления» у пациентов с шизофренией при случайном характере сигнала видеогенератора показал возможность использования теста для диагностики данного фактора. Площадь под ROC-кривой AUC оказалась равной 0,896, что в целом характеризует ценность теста саккадических движений глаз для

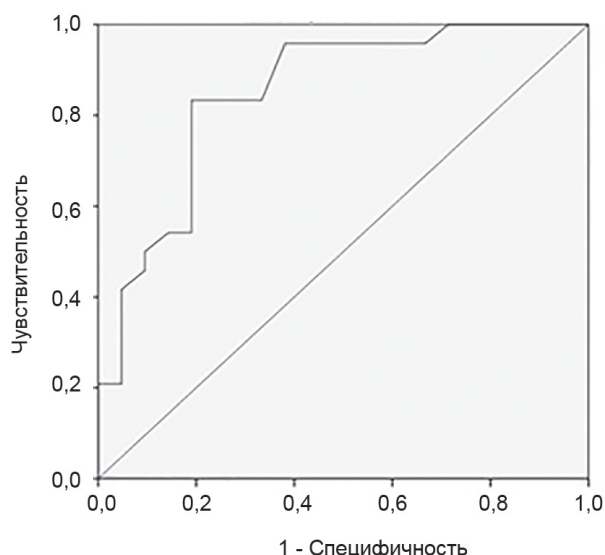


Рис. 1. ROC-кривая значимости теста саккадических движений глаз в диагностике размерной направленности шизофрении к преобладанию НС по значениям факторов «апатия — абулия» и «ангедония — асоциальность» при постоянном и случайном сигналах видеогенератора по латентности (точка отсечения латентности равна 320 мс, чувствительность — 0,796, специфичность — 0,819, AUC=0,849)

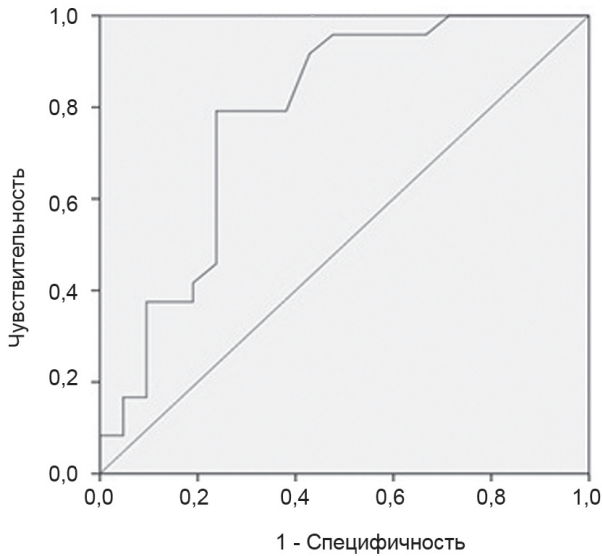


Рис. 2. ROC-кривая значимости теста саккадических движений глаз в диагностике дименсиональной направленности шизофрении к преобладанию НС по значениям факторов «апатия — абулия» и «ангедония — асоциальность» по точности (точка отсечения точности равна 80%, чувствительность — 0,64, специфичность — 0,92, AUC=0,782)

диагностики дименсиональной направленности динамики шизофрении в сторону преобладания позитивных формальных нарушений мышления по результатам оценки точности саккад как хорошую. Оптимальное соотношение чувствительности (0,709) и специфичности (0,929) получено для точности, равной 54%. Это значение следует рассматривать как пороговое при скрининге (рис. 3).

Снижение точности саккадических движений глаз при случайном сигнале видеогенератора менее 54% является потенциальным биологическим маркером фактора «позитивные формальные нарушения мышления» в клинической структуре шизофрении.

Площадь под ROC-кривой AUC для подгрупп пациентов с НС, ПС, СРПП оказалась равной 0,6—0,7, что в целом характеризует значимость теста плавного слежения глаз для диагностики дименсиональной направленности шизофрении по результатам оценки плавности слежения глаз как среднюю. Площадь под ROC-кривой AUC для группы с синдромом дезорганизации оказалась равной 0,903, что характеризует значимость теста плавного слежения глаз при скорости визуального стимула 0,4 Hz для диагностики дименсиональной направленности динамики шизофрении в сторону дезорганизации мышления по результатам оценки плавности

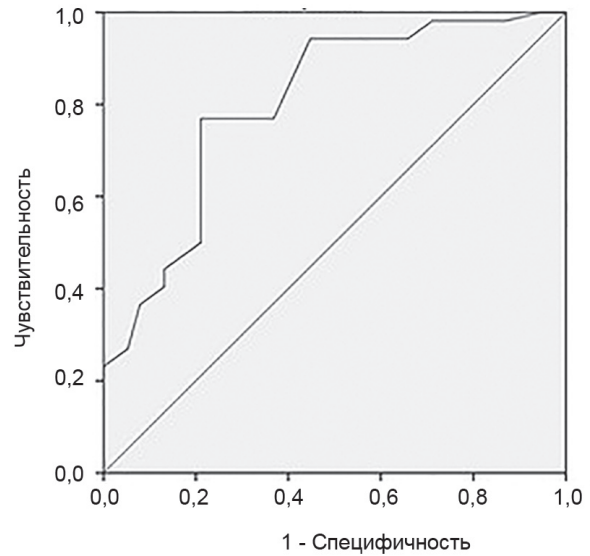


Рис. 3. ROC-кривая значимости теста точности саккадических движений глаз в диагностике фактора «позитивные формальные нарушения мышления» по значениям точности саккад в рамках дименсиональной модели при случайном сигнале видеогенератора (точка отсечения точности саккад равна 54%, чувствительность — 0,709, специфичность — 0,92, AUC=0,896)

слежения глаз как отличную. Оптимальное соотношение чувствительности (0,732) и специфичности (0,873) получено для плавности слежения 0,69. Это значение следует рассматривать как пороговое при скрининге (рис. 4).

Тест плавных следящих движений глаз при скорости визуального стимула 0,7 Hz оказался

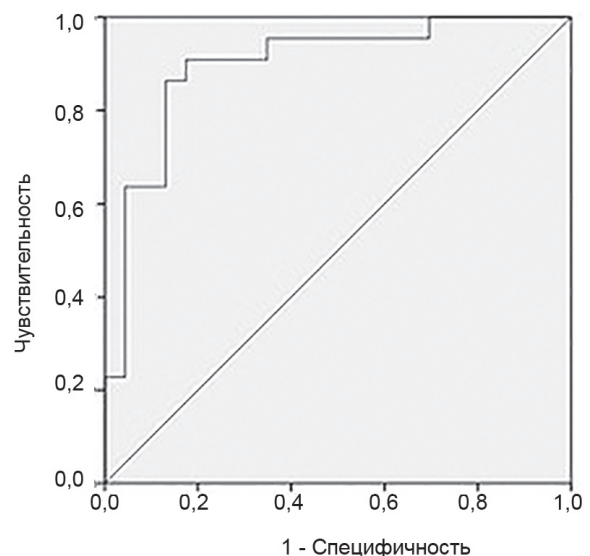


Рис. 4. ROC-кривая значимости теста плавных следящих движений глаз в диагностике синдрома дезорганизации мышления по значениям плавности слежения при скорости визуального стимула 0,4 Hz (точка отсечения плавности слежения (G) = 0,69%, чувствительность — 0,732, специфичность — 0,873, AUC=0,903)

валиден для всех подгрупп сравнения. Однако ключевым является тот факт, что в рамках стадийной модели площадь под ROC-кривой AUC для подгруппы с СРПП оказалась равной 0,852, что характеризует значимость теста плавного слежения глаз при скорости визуального стимула равной 0,7 Hz для диагностики синдрома риска первого психоза по результатам оценки плавности слежения глаз как очень хорошую. Оптимальное соотношение чувствительности (0,753) и специфичности (0,869) получено для плавности слежения 0,63. Это значение следует рассматривать как пороговое при скрининге (рис. 5).

Таким образом, показатель  $G < 63\%$  при скорости визуального стимула, равной 0,7 Hz при видеонистагмографии, является характерным признаком пациентов с синдромом высокого риска психоза в соответствии со стадийной моделью (post-hoc-анализ, LSD,  $p=0,001$ ). Снижение коэффициента плавности слежения является потенциальным биологическим маркером синдрома высокого риска психоза. Тест плавных следящих движений глаз при скорости визуального стимула 0,7 Hz обладает высокой точностью для диагностики формирования синдрома риска первого психоза в рамках стадийной модели (ROC-кривая значимости теста плавных следящих движений глаз в диагностике синдрома риска первого психоза по значениям плавности слежения в рамках стадийной модели при скорости визуального стимула 0,7 Hz ( $G=0,63\%$ , чувствительность — 0,753, специфичность — 0,869, AUC=0,852).

Подводя итог, можно сказать, что у всех подгрупп пациентов с шизофренией и подгруппы с СРПП значительно снижался коэффициент плавности в сопоставлении с контрольной группой с увеличением скорости визуального стимула. Не получено данных о каких-либо статистически значимых различиях в группах пациентов с шизофренией с НС, ПС, СРПП в сопоставлении друг с другом. Нарушения параметров тонкой моторики глаз на ранних стадиях шизофрении (синдром риска первого психоза) по степени выраженности сопоставимы с таковыми при шизофрении (увеличение латентности саккадических движений глаз при рандомном сигнале визуального стимула и снижение плавно-

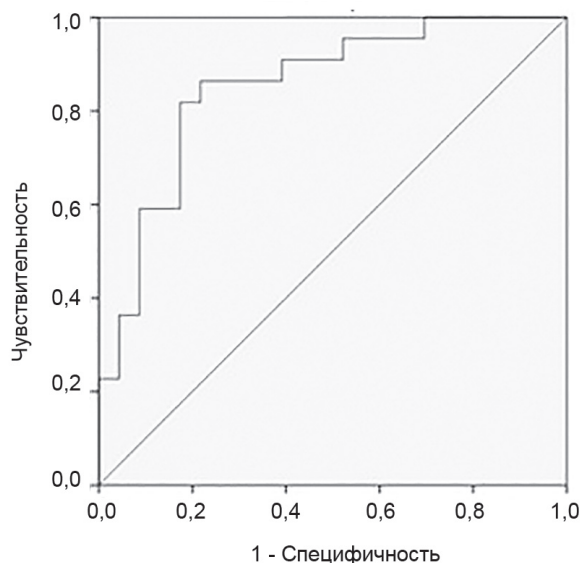


Рис. 5. ROC-кривая значимости теста плавных следящих движений глаз в диагностике синдрома риска первого психоза по значениям плавности слежения в рамках стадийной модели при скорости визуального стимула 0,7 Hz ( $G=0,63\%$ , чувствительность — 0,753, специфичность — 0,869, AUC=0,852)

сти следящих движений). Поэтому показатели тонкой моторики глаз могут использоваться в алгоритмах диагностики синдрома риска первого психоза.

#### Контактная информация:

Объедков Илья Викторович — аспирант кафедры психиатрии и медицинской психологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. + 375 17 289-81-81.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. В. О., М. М. С.  
Сбор и обработка материала: И. В. О.  
Статистическая обработка данных: И. В. О.  
Написание текста: И. В. О.  
Редактирование: И. В. О., М. М. С.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hallak J. E., de Paula A. L., Chaves C. et al. An Overview on the Search for Schizophrenia Biomarkers. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2015; 14(8): 996—1000.
- Morita K., Miura K., Fujimoto M. et al. Eye movement as a biomarker of schizophrenia: Using an integrated eye movement score. *Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2017; 71(2): 104—14.
- Morita K., Miura K., Kasai K. et al. Eye movement characteristics in schizophrenia: A recent update with clinical implications. *Neuropsychopharmacol. Rep.* 2019; 27: 1—8. doi: 10.1002/npr2.12087.

Поступила 26.03.2020.

Принята к печати 07.04.2020.



<sup>1</sup>Э. А. МИХНЕВИЧ, <sup>1</sup>Т. П. ПАВЛОВИЧ, <sup>1</sup>Д. О. ХОМЕЦ, <sup>2</sup>Т. Г. ГОЛОВКО, <sup>2</sup>Н. А. КРУЧИНА

## СЧЕТ НЕЙМЕГЕН В ДИАГНОСТИКЕ ПОДАГРЫ

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,  
<sup>2</sup>11-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Оценить возможность использования на амбулаторном этапе счета Неймеген для установления диагноза «подагрический артрит» (ПА) у пациентов в дебюте заболевания.

**Материал и методы.** В основную (1-ю) группу включили 66 пациентов, которым на амбулаторном этапе был выставлен диагноз иного артрита, чем подагрический, но в отделении ревматологии был верифицирован диагноз ПА. Группы сравнения: в 2-ю (n=103) группу вошли пациенты, амбулаторный диагноз ПА которых был подтвержден ревматологом в стационаре; 3-ю (n=65) составили пациенты с диагнозами других впервые возникших артритов. Для оценки вероятности диагноза ПА для каждой группы был использован счет Неймеген, включающий 7 параметров с их оценкой в баллах.

**Результаты.** Согласно счету Неймеген в 1-й группе медиана суммы баллов составила 10,5 [8,5—10,5]; во 2-й — 10,5 [8,5—11,5]; в 3-й — 3,5 [1,5—5,0] (H=117,4; p<0,001). Различий между 1-й и 2-й группами не наблюдалось. Наибольшее количество случаев со значением 8 баллов зарегистрировано в 1-й ( $\chi^2=83,39$ ; p<0,001) и 2-й ( $\chi^2=114,6$ ; p<0,001) группах.

**Заключение.** Счет Неймеген позволяет диагностировать подагру в 81,8% случаев в дебюте заболевания. При ПА с классическим течением этот показатель составил 86,4%, при других формах артритов — 7,7%. Таким образом, данный набор критериев целесообразно использовать для диагностики ПА в дебюте, когда идентифицировать кристаллы моноурата натрия не представляется возможным.

**Ключевые слова:** дебют подагрического артрита, счет Неймеген, сложности диагностики.

**Objective.** To evaluate the Nijmegen Score possibilities application in patients with difficult diagnosis of debuting gouty arthritis (GF) at the outpatient stage.

**Materials and methods.** The study group included 66 patients diagnosed various types of debuting arthritis (other than GA) outpatient while GA was diagnosed at verifying at to the DR. Two groups of comparison were formed: group 2 (n=103) included patients with GA diagnosed GA at the outpatient stage and confirmed by a rheumatologist; group 3 (n=65) consisted of patients diagnosed other types of arthritis corresponding to those of the study group at the admission. To assess the GA probability the Nijmegen Score including 7 parameters (in points) was used.

**Results.** In the study group, the medians of the Nijmegen Score were 10.5 (8.5—10.5), in group 2 — 10.5 (8.5—11.5), in group 3 — 3.5 (1.5—5); (H=117.4, p < 0.001), there was no difference between the study group and group 2. The number of cases with the score  $\geq 8$  points dominated in the study group ( $\chi^2=83.39$ , p<0.001) ( $\chi^2=114.6$ , p<0.001) — compare the values in group 2.

**Conclusion.** Even in cases of the GA difficult diagnosis, the Nijmegen Score allows predicting the diagnosis in 81.8% comparing with its typical clinical course — in 86.4% and in case of other types of arthritis — in 7.7% of patients. Thus, the Nijmegen Score appliance can be an appropriate technique for diagnosing GA at early stages, especially useful for outpatient doctors when the SMU crystals identification is not possible.

**Key words:** debuting gouty arthritis, Nijmegen Score, difficult diagnosis.

HEALTHCARE. 2020; 6: 71—75.

NIJMEGEN SCORE IN GOUT DIAGNOSIS

E. A. Mikhnevich, T. P. Pavlovich, D. O. Homets, T. G. Golovko, N. A. Cruchina

Подагра — это системное метаболическое заболевание, характеризующееся гиперурикемией и последующим отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях организма с преимущественной локализацией в суставах. Несмотря на достижения современной медицины в понимании этиопатогенеза и разработке методов диагностики и терапии данного заболевания, порой дифференциальная диагностика для разграничения подагрической

и другой ревматологической патологии, особенно на амбулаторном этапе, может быть затруднена. Именно врачи первичного звена в подавляющем большинстве случаев занимаются диагностикой и лечением подагры [1, 2]. Так, в США менее 10% пациентов с подагрой имеют возможность проконсультироваться у ревматолога [3]. При этом у большинства пациентов диагноз подагрический артрит (ПА) выставлен именно на основании клинических данных,

но без проведения лабораторных или инструментальных исследований.

Диагностические критерии ПА, предложенные S. Wallace еще в 1977 г., по-прежнему сохраняют свою значимость и рекомендованы ВОЗ для постановки диагноза ПА [4]. Согласно исследованиям, чувствительность этих критериев составляет от 57,6 до 100% (100% при верификации кристаллов МУН), а специфичность располагается в диапазоне от 34,3 до 86,4% [5].

В 2015 г. были предложены классификационные критерии ПА, созданные при поддержке Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology) и Европейской противоревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) [6]. Они включают в себя не только более четкую характеристику проявлений клинической картины ПА, но также уточненные лабораторные и инструментальные методы исследования. Эти критерии имеют более высокую чувствительность (92%) и специфичность (89%).

Согласно всем известным критериям, золотым стандартом в верификации диагноза ПА является выделение кристаллов МУН из синовиальной жидкости или содержимого тофусов.

В последнее время все чаще встречаются сложные для диагностики клинические случаи ПА. В результате рациональное лечение не назначается годами, но, что еще хуже, пациенты в некоторых случаях принимают базисную противовоспалительную терапию, включающую цитостатики.

Неудивительно, что регулярно предпринимаются попытки выявления новых и совершенствования существующих параметров, которые облегчили бы (главным образом для врачей первичного звена) диагностику ПА без проведения артроцентеза пораженных суставов с целью исследования синовиальной жидкости на наличие кристаллов МУН. Впервые диагностические критерии ПА, основанные только на симптомах,

клинических признаках и лабораторном исследовании содержания мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови, были предложены Н. J. Janssens и соавт. в 2010 г. [7]. Поскольку исследование проводилось в Университете Неймегена имени святого Радбода Утрехтского (Нидерланды), эксперты назвали эти критерии счетом (шкалой) Неймеген (Nijmegen Score). Статистическая обработка данных посредством мультивариантного логистического анализа, проведенная позднее L. Kienhorst и соавт., позволила идентифицировать наилучшие независимые предикторы ПА [8]. Счет Неймеген включает 7 признаков, при этом каждый из показателей имеет свою значимость, выраженную в баллах в зависимости от результатов статистики (табл. 1).

Как видно из табл. 1, наибольшую значимость из всех параметров имеют поражение первого плюснефалангового сустава и гиперурикемия, а из коморбидных состояний — сердечно-сосудистая патология.

Сумма баллов счета Неймеген позволяет сделать заключение о вероятности ПА:

- 4 балла и менее (низкий риск ПА) — диагноз подагры может быть исключен в 95,0% случаев. В дифференциальной диагностике следует рассматривать возможность развития других артритов, таких как хондрокальциноз, реактивный, псориатический, септический или ревматоидный артрит;

- 4—7 баллов (умеренный риск ПА) — диагноз артрита остается неясным, и проведение пункции сустава для поиска МУН рассматривается как обязательный компонент диагностического поиска;

- 8 баллов и более (высокий риск ПА) — подагра подтверждается в 87,0% случаев, и, по мнению авторов, пациентом следует заниматься как страдающим ПА, оценив предварительно сердечно-сосудистый риск.

Чувствительность счета Неймеген составляет 95,0%, а специфичность, как и других

Таблица 1

**Счет Неймеген**

Параметр	Балл
Мужской пол	2,0
Атаки в анамнезе	2,0
Начало атаки в течение 24 ч	0,5
Гиперемия кожи над пораженным суставом	1,0
Поражение первого плюснефалангового сустава	2,5
Артериальная гипертензия или 1 или более сердечно-сосудистое заболевание	1,5
Гиперурикемия более 58,8 мг/л	3,5



критериев, ниже — 59,0%. Однако специфичность может увеличиваться до 74,0% при дополнительном проведении ультрасонографии суставов для поиска характерных признаков подагры [9].

EULAR рассматривает счет Неймеген как помощь в диагностике впервые возникшей подагры. Данный набор критериев могут использовать врачи, особенно первичного звена, в ситуациях, когда невозможно не только исследование синовиальной жидкости на наличие кристаллов МУН, но и проведение других инструментальных исследований. Использование данной шкалы взято на вооружение врачами Западной Европы и поддерживается семейными врачами Северной Америки [10].

Цель исследования — оценить возможность использования на амбулаторном этапе счета Неймеген для установления диагноза ПА у пациентов в дебюте заболевания

### Материал и методы

Из 785 пациентов, госпитализированных в отделение ревматологии 11-й городской клинической больницы г. Минска с 2011 по 2016 г., были отобраны 234 пациента, у которых впервые развились артриты или которые впервые обратились по поводу артритов. Данных пациентов, в свою очередь, разделили на 3 группы: на основную (1-я) и группы сравнения (2-я и 3-я). В 1-ю группу включили 66 пациентов, заключительным клиническим диагнозом у которых был ПА, при этом на амбулаторном этапе они наблюдались и лечились по поводу иного заболевания суставов. Во 2-ю группу вошли 103 пациента, амбулаторный диагноз ПА которых был подтвержден ревматологом в стационаре. Третью группу составили 65 пациентов с диагнозами других впервые развившихся артритов. Пациенты всех групп были сравнимы по возрасту: соответственно 56 [29—75], 53 [28—67] и 54 [27—75] года ( $p>0,05$ ).

Для каждого пациента, включенного в исследование, высчитывали сумму баллов по счету Неймеген (см. табл. 1). Затем для каждой группы вычисляли среднее значение ( $Me$  [25%—75%]) и сравнивали полученные данные.

При обследовании пациентов врачи ревматологического отделения изучали подробный анамнез, проводили физикальный осмотр, общеклинические исследования, включающие биохимический анализ крови с определением содержа-

ния МК в сыворотке крови. Рутинными инструментальными методами исследования суставов были рентгенография и ультрасонография суставов и околоуставных тканей. На наличие кристаллов МУН исследованы синовиальная жидкость и/или содержимое тофусов 34 (51,5%) пациентов 1-й группы. При подозрении на сердечно-сосудистую патологию для ее выявления назначали: ЭКГ, эхокардиографическое исследование, холтеровское мониторирование, суточное мониторирование артериального давления, ультрасонографию брахиоцефальных артерий. Всем проводили ультрасонографию почек.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью прикладных пакетов программы STATISTICA 10.0. Для сравнения показателей в 2 независимых группах использовали непараметрический критерий Манна — Уитни (U). Сравнение показателей в 3 независимых группах выполняли с помощью непараметрического критерия Краскела — Уоллиса (U). Различия между независимыми выборками по частоте исследуемого признака оценивали на основе точного критерия Фишера (F) и критерия соответствия ( $\chi^2$ ). Статистическую значимость различий принимали при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5% ( $p<0,05$ ). Относительный риск высчитывали с учетом  $\pm 95,5\%$  ДИ (OR,  $\pm 95\%$  CI).

### Результаты и обсуждение

В основную группу вошло 66 пациентов, поступивших в ревматологический стационар со следующими диагнозами: реактивный артрит — 27 (40,9%); гонартроз, осложненный синовитом, — 13 (19,7%); недифференцированный артрит — 11 (16,7%); ревматоидный артрит — 9 (13,6%); бактериальный артрит — 3 (4,5%); псориатический артрит — 2 (3,0%); острый бурсит — 1 (1,6%). При стационарном обследовании или за период наблюдения после госпитализации (до 3 лет) пациентам был установлен диагноз ПА.

В результате анализа параметров счета Неймеген было установлено, что процентные соотношения мужчин во всех группах были статистически сравнимы: соответственно 83,3, 86,4 и 69,2% ( $p>0,05$ ). При тщательном сборе анамнеза у пациентов основной группы удалось выявить наличие 1—2 острых и кратковременных приступов артрита в прошлом (табл. 2), что значительно реже фигурировало в анамнезе пациентов с другими формами артритов ( $\chi^2=76,0$ ;

Таблица 2

## Распределение пациентов исследуемых групп по признакам счета Неймеген

Признак	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Мужской пол	55 (83,3%)	89 (86,4%)	45 (69,2%)
Атаки в анамнезе	54 (81,8%)	84 (81,5%)	4 (6,15%)*
Развитие атаки в течение 24 ч	56 (84,8%)	96 (93,2%)	6 (9,2%)*
Гиперемия кожи над суставом	55 (83,3%)	96 (93,2%)	14 (21,5%)*
Поражение первого плюснефалангового сустава	16 (24,2%)	40 (38,8%)	8 (12,3%)
Артериальная гипертензия и/или 1 или более сердечно-сосудистое заболевание	53 (80,3%)	79 (76,7%)	33 (50,8%)*
Гиперурикемия более 58,8 мг/л	63 (95,4%)	92 (89,3%)	15 (23%)*

\* Статистически значимая разница между 1-й и 3-й группами ( $p < 0,05$ ).

$p < 0,001$ ). ПА диагностировали преимущественно у мужчин, а они, как правило, забывают или не придают значение кратковременному болевому синдрому (у большинства пациентов он длился 1—3 дня), не обращаются к врачу, занимаются самолечением. Поэтому наша задача — обратить их внимание на это. Кроме того, в 1-й группе количество случаев острого развития артрита в течение первых суток было больше, чем в 3-й ( $\chi^2=75,1$ ;  $p < 0,001$ ).

Поражение первого плюснефалангового сустава у пациентов основной группы по своей частоте не отличалось от частоты поражения этого же сустава у пациентов групп сравнения ( $p > 0,05$ ). Гиперемия кожи над пораженным суставом обнаруживалась в одинаковой степени в 1-й и 2-й группах, а в 3-й значительно реже, чем в 1-й ( $\chi^2=50,2$ ;  $p < 0,001$ ). Гиперурикемию ( $МК > 360$  мкмоль/л) диагностировали у большинства пациентов 1-й и 2-й групп с ПА (95,4% и 89,3%;  $p > 0,05$ ) и в редких случаях у пациентов с другими артритами (23%;  $F=0,5$ ;  $p < 0,001$ ). При анализе коморбидности среди пациентов 1-й группы выявили большее количество случаев наличия АГ либо других сердечно-сосудистых заболеваний, чем в 3-й ( $\chi^2=12,7$ ;  $p < 0,001$ ). Именно сердечно-сосудистые заболевания чаще других ассоциируются с подагрой и одновременно являются наиболее частой причиной смерти пациентов с ПА [11, 12].

При подсчете суммы баллов шкалы Неймеген медиана у пациентов 1-й группы составила

Таблица 3

## Распределение обследуемых пациентов в зависимости от суммы баллов согласно счету Неймеген

Сумма баллов	1-я группа	2-я группа	3-я группа
≤4	1 (1,5%)	1 (1,0%)	45 (69,2%)
5—7	11 (16,7%)	13 (12,6%)	15 (23,1%)
≥8	54 (81,8%)	89 (86,4%)	5 (7,7%)

10,5 [8,5—10,5], 2-й — 10,5 [8,5—11,5], 3-й — 3,5 [1,5—5] ( $N=117,4$ ;  $p < 0,001$ ). Различий между показателями 1-й и 2-й групп не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Количество случаев с 8 и более баллами согласно счету Неймеген доминировало в 1-й ( $\chi^2=83,39$ ;  $p < 0,001$ ) и во 2-й ( $\chi^2=114,6$ ;  $p < 0,001$ ) группах (табл. 3). Счет Неймеген позволил предсказать диагноз подагры в 86,4% случаев во 2-й группе, в 81,8% случаев в 1-й и только у 7,7% пациентов 3-й группы.

Чтобы уточнить, какие клинические признаки вызвали затруднение при диагностике ПА в изучаемой группе, нам представилось целесообразным сравнить некоторые клинические характеристики и урикемию различной степени у пациентов 1-й и 2-й групп (табл. 4). У пациентов 1-й группы чаще были поражены крупные суставы ( $p=0,020$ ), в том числе коленный ( $p=0,001$ ). Другим, не совсем характерным признаком дебюта ПА, можно считать преобладание в основной группе поли- и/или олигоартикулярного типа поражения суставов ( $p=0,014$ ). Кроме того, у пациентов 1-й группы чаще наблюдался симметричный тип поражения суставов ( $p < 0,001$ ). При осмотре у 15 пациентов этой же группы ревматологи стационара обнаружили подкожные или внутрикожные тофусы, которые не заметили врачи, до этого момента обследовавшие пациентов. При обследовании пациентов с ПА 1-й и 2-й групп случаи выявления тофусов и мочекаменной болезни мало отличались между группами ( $p=0,05$ ). К тому же в обеих группах преобладало и статистически не различалось количество случаев артритов, сопровождавшихся повышением содержания МК в крови более 480 или более 600 мкмоль/л.

Таким образом, можно предположить, что именно клинические данные, такие как симметричность поражения суставов, вовлечение

Таблица 4

## Распределение обследуемых пациентов по клиническим признакам

Параметр	1-я группа	2-я группа	Статистическая значимость различий
Поли- и/или олигоартрит	59 (89,4%)	76 (73,8%)	$\chi^2=6,10$ ; $p=0,014$
Поражение крупных суставов	39 (59,0%)	42 (40,7%)	$\chi^2=5,41$ ; $p=0,020$
Симметричное поражение	23 (34,8%)	2 (1,9%)	$F=0,205$ ; $p<0,001$
Поражение 1 плюснефалангового сустава	16 (24,2%)	40 (38,8%)	$p>0,05$
Гонит	50 (75,8%)	24 (23,3%)	$\chi^2=10,26$ ; $p=0,001$
Тофусы	15 (22,7%)	35 (34%)	$p>0,05$
Гиперурикемия, мкмоль/л:			
>360	54 (81,8%)	9 (8,7%)	$p>0,05$
>480	27 (40,9%)	32 (31%)	$p>0,05$
>600	8 (12%)	11 (10,7%)	$p>0,05$
Мочекаменная болезнь	16 (24,2%)	32 (31,1%)	$P>0,05$

в процесс крупных суставов, олиго- и полиартикулярность, могли вызвать сложности в первичной диагностике ПА. Такое течение ПА трактовали как неклассическое.

Согласно результатам нашего исследования, счет Неймеген позволяет в 81,8% случаев предсказать диагноз даже не классически дебютирующей подагры. При ПА с классическим течением этот показатель составил 86,4%, а при других формах артритов — только 7,7%. В связи с этим данный набор критериев для диагностики ПА можно рекомендовать широкому кругу врачей, особенно первичного звена, ведущих прием пациентов с патологией суставов. Счет Неймеген может быть полезен для возможности быстро сориентироваться врачу при впервые возникшем артрите, когда не представляется возможным идентифицировать кристаллы МУН и провести в короткий срок инструментальные исследования, которые подтвердили бы диагноз, а лечение должно быть назначено для снятия болевого синдрома, возникающего при развитии острого артрита.

**Контактная информация:**

Михневич Элеанора Анатольевна — д. м. н., доцент,  
1-я кафедра внутренних болезней.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.  
Сл. тел. + 375 17 340-42-33.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Э. А. М., Т. П. П.  
Сбор и обработка материала: Э. А. М., Т. П. П., Д. О. Х., Т. Г. Г.,  
Н. А. К.  
Написание текста: Э. А. М., Т. П. П., Д. О. Х.  
Редактирование текста: Э. А. М., Т. П. П., Д. О. Х., Т. Г. Г., Н. А. К.

Конфликт интересов отсутствует.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Harrold L. R., Mazor K. M., Negron A. et al. Primary care providers knowledge, beliefs and treatment practice of gout: results of physician questionnaire. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52: 1623—9.

2. Hainer B. L., Matheson E., Wilkes R. T. Diagnosis, treatment and prevention of gout. *Am. Fam. Phys.* 2014; 90(12): 831—6.

3. Owens D., Whelan B., McCarthy G. A survey of the management of gout in primary care. *Ir. Med. J.* 2008; 101(5): 147—9.

4. Wallace S. L., Robinson H., Masi A. T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthrit. Rheum.* 1977; 20(3): 895—900.

5. Malik A., Schumacher H. R., Dinnella J. E., Clayburne G. M. Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. *J. Clin. Rheumatol.* 2009; 15(1): 22—4.

6. Neogi T., Jansen T., Dalbeth N. et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism Collaborative Initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74(10): 1789—98.

7. Janssens H. J. M., Fransen J., van de Lisdonk E. H. et al. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170(13): 1120—6.

8. Kienhorst L. B., Janssens H. J., Fransen J., Janssen M. The validation of a diagnostic rule for gout without joint fluid analysis: a prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54(4): 609—14.

9. Zufferey P., Valcov R., Fabreguet I. et al. Can we diagnose acute gout without joint aspiration. Results of a prospective study of 112 patients presenting with acute arthritis. In: *Annual Meeting ACR/ARHP. Paris, 14—19 November; 2014: abstract 157.*

10. Steinberg J. Clinical diagnosis of gout without joint aspirate. *Am. Fam. Phys.* 2016; 94(6): 505—6.

11. Stamp L., Chapman P. Gout and its comorbidities. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52(1): 34—44.

12. Денисов И. С., Елисеев М. С., Барскова В. Г. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть II. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре. *Научно-практическая ревматология*. 2013; 51(6): 703—10. [Denisov I. S., Eliseev M. S., Barskova V. G. Gout outcomes. Literature review. Part II. Comorbid diseases, risk of developing cardiovascular catastrophes and death in gout patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013; 51(6): 703—10. (in Russian)]

Поступила 13.11.2019.

Принята к печати 28.02.2020.

¹Ю. А. КУЗЬМЕНКО-МОСКВИНА, ²Т. А. БИЧ

## ГЕНДЕРНЫЕ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОГО ЛИХЕНА

<sup>1</sup>Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Беларусь,<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Установить гендерные клинико-морфологические различия генитального склероатрофического лишена (САЛ).

**Материал и методы.** Исследован биопсийный и операционный материал полового члена ( $n=61$ ) и вульвы ( $n=83$ ) с морфологическим диагнозом САЛ. Проведена сравнительная клинико-морфологическая характеристика САЛ у мужчин и женщин.

**Результаты.** Женщины страдают САЛ в более старшем возрасте (медиана 59,5 лет), чем мужчины (45 лет). У мужчин САЛ достоверно чаще сопровождается нарушением кератинизации, пилообразным акантозом, более выраженным плазмоцитарным воспалительным инфильтратом, иногда лихеноидным.

**Заключение.** Степень нарушения кератинизации, гиперплазии эпителия и иммунного ответа при генитальном САЛ у мужчин выше, чем у женщин.

**Ключевые слова:** вульва, половой член, склероатрофический лишень, плоскоклеточная гиперплазия.

**Objective.** To establish gender clinical and morphological differences of the genital lichen sclerosus (LS) and to determine its malignant potential.

**Materials and methods.** Biopsy and surgical material of penis ( $n=61$ ) and vulva ( $n=83$ ) with LS diagnosed morphologically was examined. The male and female LS clinical and morphological characteristics were compared.

**Results.** In men, LS occurs at a younger age (median 45 years) than in women (59.5 years). The male LS is significantly more often accompanied by disordered keratinization, saw-toothed acanthosis, more pronounced plasmacytic, sometimes lichenoid, inflammatory infiltrate.

**Conclusions.** The keratinization disorder, epithelial hyperplasia severity and the immune response degree in the male genital LS is higher than in the female LS.

**Key words:** vulva, penis, lichen sclerosus, squamous hyperplasia.

HEALTHCARE. 2020; 6: 76—80.

GENITAL LICHEN SCLEROSUS CLINICAL AND MORPHOLOGICAL GENDER DIFFERENCES

Yu. A. Kuzmenka-Maskvina, T. A. Bich

Склероатрофический лишень (САЛ) представляет собой хронический прогрессирующий дерматоз, вовлекающий главным образом кожу и слизистую оболочку наружных гениталий и проявляющийся лейкодермическим поражением [1]. Во всем мире и в Республике Беларусь в частности заболевание плохо диагностируется клинически и морфологически. Ненадлежащее лечение пациентов с САЛ ведет к распространению процесса, нарушению мочеполовой функции и повышению риска злокачественной трансформации дерматоза в форме облигатного предрака (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение вульвы (ПИП) и интраэпителиальная неоплазия полового члена (ПоИН)) и плоскоклеточной карциномы (ПКК) [1, 2]. Особенности поражения вульвы и полового члена при САЛ широко освещаются на протяжении многих десятилетий, однако на сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют публикации, посвященные сравнительной гендерной клинико-морфологической характеристике этого дерматоза.

Цель исследования — установить гендерные клинико-морфологические различия генитального САЛ.

### Материал и методы

Объектом изучения стал ретро- и проспективный биопсийный и операционный материал кожи и слизистой оболочки генитальной области у мужчин и женщин, исследованный на базе УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска за 5-летний период (2012—2016). Всего исследовано 196 гистологических препаратов полового члена и 392 вульвы. Кусочки ткани фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, залили в парафиновый блок, выполняли серийные срезы, которые помещали на предметное стекло и окрашивали гематоксилином и эозином. Реклассификацию морфологических диагнозов осуществляли в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (2002), Международного общества по изучению заболеваний

вульвы и влагалища (The International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases, ISSVD, 2015), Классификацией ВОЗ опухолей мочевыделительной системы и мужских половых органов 4-го пересмотра (2016), Классификацией опухолей женских репродуктивных органов ВОЗ 4-го пересмотра (2014) [1—4].

В исследованном материале ретроспективно гистологический диагноз САЛ вульвы и полового члена выставлен приблизительно в половине случаев у мужчин и женщин (табл. 1). Как видно из табл. 1, в трети наблюдений у обоих полов (суммарно 159 (27,0%)) морфологические изменения были неспецифическими, слабо выраженными и недостаточными для нозологического диагноза. Число иных дерматитов (красный плоский лишай, вульвит Зуна, экзема, неспецифический постит), а также карцином и облигатных предраков суммарно составило 118 (20,1%).

Важным условием для включения гистологического материала САЛ в настоящее исследование явилась его репрезентативность. Репрезентативными считали правильно ориентированные кусочки, лишенные обширных везикуло-буллезных и артификальных изменений эпидермиса, размером более 1,0 см для мужчин и 0,4 см для женщин. Согласно этому принципу, для исследования были отобраны 59 САЛ полового члена (4 из них в сочетании с облигатным предраком без ПКК) и 82 САЛ вульвы (2 из них с ассоциированным ПИП без ПКК). Число отобранных случаев соответствует количеству пациентов (59 мужчин и 82 женщины). В связи с малым объемом наблюдений облигатного предрака на фоне САЛ в исследование дополнительно включены 2 случая ПоИН САЛ крайней плоти и 1 наблюдение ПИП вульвы,

выявленные в 2018 г. Проведен сравнительный клинко-морфологический анализ САЛ у мужчин и женщин.

Гистологический диагноз САЛ вульвы и полового члена выставляли при наличии гидропической дистрофии базальных кератиноцитов, утолщенной эпителиальной базальной мембраны (БМ) и гомогенизации субэпителиальной соединительной ткани. Все вышеперечисленные параметры в дальнейшем анализировали по распространенности и степени выраженности. Алгоритм морфологической оценки последних разработан в настоящем исследовании. Степень выраженности гидропической дистрофии оценивали по соотношению размера цитоплазматической вакуоли к ядру кератиноцита: если вакуоль была меньше ядра, дистрофию считали слабо выраженной, если она превышала размер ядра — выраженной. Очаговый характер дистрофия носила при вовлечении участка многослойного плоского эпителия (МПЭ) протяженностью от 1 до 4 эпидермальных гребней, диффузный — более 4. Эпидермальную БМ трактовали утолщенной, если она выглядела широкой (больше размера лимфоцита), гомогенной и эозинофильной. Под «гомогенизацией» субэпителиальной соединительной ткани понимали ее замещение аморфной, «стекловидной», слабо эозинофильной массой, практически лишенной клеток. Стадию САЛ считали ранней при очаговой гомогенизации, поздней — при диффузной.

Морфология генитального САЛ детально проанализирована по 50 дополнительным гистологическим параметрам. Характеристика эпидермального компонента включала оценку кератинизации (роговой, зернистый слой, дис- и паракератоз и др.), толщины мальпигиева слоя

Таблица 1

**Структура выявленной патологии в операционном и биопсийном материале наружных гениталий у мужчин и женщин за период 2012—2016 гг. после реклассификации**

Ретроспективный гистологический диагноз	Всего	Мужчины	Женщины
САЛ	291 (49,5%)	82 (41,8%)	209 (53,3%)
Облигатный предрак	45 (7,7%)	13 (6,6%)*	32 (8,2%)**
Карцинома	38 (6,5%)	1 (0,5%)	37 (9,4%***)
Другие дерматиты	35 (6,0%)	4 (2,0%)	31 (7,9%)
Неспецифический постит	20 (3,4%)	20 (10,2%)	—
Неспецифические изменения	159 (27,0%)	76 (38,8%)	83 (21,2%)
<i>Всего</i>	588 (100%)	196 (100%)	392 (100%)

\* Из них на фоне САЛ (n=5).

\*\* Из них на фоне САЛ (n=2).

\*\*\* Из них на фоне САЛ (n=7).

эпителия и его пилообразную перестройку, а также такие признаки, как цитоидные тельца, сателлитарный клеточный некроз, спонгиоз, экзоцитоз лимфоцитов и др. В дермальном компоненте изучали степень выраженности, локализацию и клеточный состав воспалительного инфильтрата, состояние стенок кровеносных сосудов, эластоз, образование милиумов (мелких эпидермальных кист) и др. Кератинизация считалась выраженной при увеличении толщины рогового слоя за счет компактного расположения клеток и потери нормального ороговения по типу «плетеной корзины». Под атрофией подразумевали уменьшение толщины мальпигиева слоя, под сглаженностью — потерю эпидермальных гребней при сохранении толщины шиповатого слоя между ними, под акантозом (плоскоклеточной гиперплазией) — увеличение толщины шиповатого слоя. «Пилообразная перестройка» МПЭ представляла собой неравномерно заостренный (наподобие зубьев пилы) нижний край атрофичного, сглаженного или гиперплазированного МПЭ. Степень выраженности воспалительного инфильтрата варьировала от слабой (при наличии рассеянных клеток одиночно или в мелких группах) до умеренной (при плотном расположении клеток преимущественно вокруг субэпителиальных структур (сосудов, нервов, придатков кожи) без распространения на промежуточное пространство) и выраженной (при вовлечении последнего). Лихеноидным считали субэпителиальный полосовидный, преимущественно лимфоцитарный воспалительный инфильтрат, «размывающий» дермо-эпидермальное соединение [5].

Статистическая обработка проведена в STATISTICA 10 с применением  $\chi^2$ , критерия Фишера, U-критерия Манна — Уитни.

### Результаты и обсуждение

При проведении статистического анализа выявлен ряд отличительных гендерных характеристик заболевания. Установлены достоверные возрастные различия между группами пациентов. Медиана возраста составила 45 лет у мужчин и 59,5 — у женщин ( $p=0,00$ ,  $U=1181$ ).

Клинико-морфологическая верификация генитального САЛ у мужчин и женщин в равной степени была низкой (суммарно клинически — 9 (6,3%), гистологически — 34 (23,6%)). На клиническом этапе дерматоз полового члена был выявлен в 1 (2,2%) случае, вульвы — в 8 (9,6%)

наблюдениях. Наиболее часто мужчинам с САЛ выставлялся диагноз «рубцовый фимоз» — 57 (93,4%); женщинам — «лейкоплакия вульвы» (сугубо описательное клиническое понятие, обозначающее видимое невооруженным глазом белое пятно или бляшку) — 57 (68,7%). Среди первичных гистологических диагнозов у мужчин и женщин с САЛ превалировало описательное заключение (48 (78,7%) и 35 (42,2%) соответственно).

Морфологическое строение элементов САЛ у обоих полов преимущественно было сходным, однако по ряду гистологических параметров были выявлены достоверные различия (табл. 2). Как видно из табл. 2, у мужчин САЛ достоверно чаще отмечался в зонах без придатков кожи (внутренний листок крайней плоти). Морфологическая картина дерматоза полового члена достоверно чаще характеризовалась наличием паракератоза, плоскоклеточной гиперплазии, пилообразных изменений, выраженной гидротической дистрофии базальных кератиноцитов, папилломатоза, дискератоза, сателлитарного клеточного некроза, выраженной, иногда лихеноидной, плазмочитарной воспалительной инфильтрацией. У женщин достоверно чаще встречались сглаженность МПЭ и умеренно выраженная воспалительная инфильтрация. Только в случаях вульварного САЛ были обнаружены милиумы. Гендерное различие по данному гистологическому признаку оказалось статистически значимым.

Кроме того, установлены особенности расположения клеток воспаления в дерме в зависимости от пола пациентов. Перифолликулярно воспалительный инфильтрат достоверно чаще располагался в САЛ вульвы, периневрально — крайней плоти. Лимфоцитарный васкулит с поражением крупных сосудов и эластоз выявлялись крайне редко, первый — только у мужчин, последний — главным образом у женщин. Статистически значимыми эти различия не оказались.

При статистическом анализе установлена достоверная ассоциация пилообразных изменений с различной толщиной мальпигиева слоя у мужчин и женщин. У мужчин достоверно чаще этот признак отмечался на фоне гиперплазии МПЭ, у женщин — его сглаженности.

Ассоциированный с генитальным САЛ облигатного предрака встречался редко: у 4 (6,8%) мужчин и 2 (2,4%) женщин ( $p=0,20$ ).

Таблица 2

## Морфологическая характеристика генитального САЛ у мужчин и женщин

Гистологический признак	Всего 144(100,0%)	Мужчины 61(42,3%)	Женщины 83(57,7%)	P-уровень ( $\chi^2$ , Fisher)
Поражение зоны без придатков кожи	94 (65,3%)	47 (77,0%)	47 (56,6%)	0,01
Паракератоз	61 (42,4%)	37 (60,7%)	24 (28,9%)	0,00
МПЭ:				
атрофия	20 (13,9%)	6 (9,8%)	14 (16,9%)	0,23
сглаженность	67 (46,5%)	15 (24,6%)	52 (62,7%)	0,00
акантоз	57 (39,6%)	40 (65,6%)	17 (20,5%)	0,00
Пилообразные изменения МПЭ:	62 (43,1%)	37 (60,7%)	25 (30,1%)	0,00
атрофия	10 (6,9%)	5 (8,2%)	5 (6,0%)	0,50
истончение	24 (16,7%)	7 (11,5%)	17 (20,5%)	0,00
акантоз	28 (19,4)	25 (41,0%)	3 (3,6%)	0,00
Гидропическая дистрофия МПЭ:				
слабая	71 (49,3%)	23 (37,7%)	48 (57,8%)	
выраженная	73 (50,7%)	38 (62,3%)	35 (42,2%)	0,02
Папилломатоз	46 (31,9%)	39 (63,9%)	7 (8,4%)	0,00
Дискератоз	82 (56,9%)	46 (75,4%)	36 (43,4%)	0,00
Сателлитарный клеточный некроз	18 (12,5%)	13 (21,3%)	5 (6,0%)	0,01
Милиумы	7 (4,9%)	0 (0,0)	7 (8,4%)	0,02
Выраженность воспалительной инфильтрации:				
умеренная	80 (55,6%)	27 (44,3%)	53 (63,9%)	0,02
выраженная	43 (29,9%)	27 (44,3%)	16 (19,3%)	0,00
Лихеноидный характер воспалительного инфильтрата	6 (4,2%)	6 (9,8%)	0 (0,0)	0,01
Расположение инфильтрата вокруг структур дермы:				
перифолликулярное	28 (19,4%)	5 (8,2%)	23 (27,7%)	0,00
периневральное	11 (7,6%)	9 (14,8%)	2 (2,4%)	0,01
Плазмоциты в воспалительном инфильтрате:	83 (57,6%)	44 (72,1%)	39 (47,0%)	0,00
преимущественно плазмоцитарный состав	21 (14,6%)	14 (23,0%)	7 (8,4%)	0,01
Васкулит	3 (2,1%)	3(4,9%)	0 (0,0)	0,07
Эластоз	5 (3,5%)	1(1,6%)	4 (4,8%)	0,40

В результате проведенного исследования установлено, что генитальный САЛ имеет ряд статистически значимых гендерных различий как в клиническом, так и морфологическом аспектах. У мужчин САЛ достоверно чаще развивается в более молодом возрасте (медиана 45 лет), чем у женщин (59,5 лет). С морфологической точки зрения, изменения при САЛ полового члена обычно более выражены, чем при вульварном поражении. Заболевание у мужчин достоверно чаще сопровождается нарушением кератинизации в форме пара-, дискератоза, развитием гиперплазии МПЭ, в том числе пилообразной. Наряду с этим, при САЛ полового члена достоверно больше степень выраженности гидропической дистрофии и воспалительного инфильтрата. Последний нередко имеет лихеноидный характер и пре-

имущественно плазмоцитарный клеточный состав. Сложно с уверенностью высказываться о природе таких гендерных различий. Возможно, они обусловлены более выраженной воспалительной составляющей дерматоза у мужчин, что влечет за собой более активный клеточный и гуморальный иммунный ответ, соответственно, и дегенеративные изменения. Очевидно, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Основываясь на полученных данных, можно сделать вывод, что САЛ вульвы и полового члена в равной степени плохо диагностируется и клинически (суммарно 6,3%), и морфологически (суммарно 23,6%). Общим для мужчин и женщин также является низкий удельный вес ассоциированного с дерматозом предрака (6,8% ПоИН, 2,4% ПИП вульвы).

**Контактная информация:**

Кузьменко-Москвина Юлия Александровна —  
врач-патологоанатом.  
Городское клиническое патологоанатомическое бюро.  
Ул. Семашко, 8, корп. 8, 220045, г. Минск.  
Сл. тел. +375 17 270-34-79.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Ю. А. К.-М., Т. А. Б.  
Сбор и обработка материала: Ю. А. К.-М.  
Статистическая обработка данных: Ю. А. К.-М.  
Написание текста: Ю. А. К.-М.  
Редактирование: Ю. А. К.-М., Т. А. Б.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Moch H., Humphrey P. A., Ulbright T. M., Reuter V. E. *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th Ed. Lyon; 2016: 277—9.*
2. Crum C. P., Herrington C. S., McCluggage W. G. et al. *Epithelial tumours. In: Kurman R. J., Carcangiu M. L.,*

*Herrington C. S., Young R. H., eds. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th Ed. Lyon; 2014: 232—4.*

3. Algaba F., Horenblas S., Pizzocaro-Luigi Piva G. et al. *EAU guidelines on penile cancer. Eur. Urol. 2002; 42(3): 199—203.*

4. Bornstein J., Bogliatto F., Haefner H. K. et al. *The 2015 ISSVD Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. J. Lower Genital Tract Dis. 2016; 20(1): 11—4.*

5. Рогов Ю. И., Кузьменко-Москвина Ю. А. *Гистопатологические элементы патологии кожи: учебно-методическое пособие. Минск: БелМАПО; 2015. 48 с. [Rogov Yu. I., Kuzmenka-Maskvina Yu. A. Histopathologic elements of skin pathology: teaching methodical guide. Minsk: BelMAPO; 2015. 48 s. (in Russian).]*

Поступила 01.11.2019.

Принята к печати 31.01.2020.

**Адрес редакции:**

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402  
220007, г. Минск  
Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48  
E-mail: zdrav@tut.by  
С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

**Подписные индексы:**

для организаций — 749122,  
для индивидуальных подписчиков — 74912

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

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

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 02.06.2020. Тираж 1426 экз. Заказ  
Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.  
Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.