

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)	



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH
OF THE REPUBLIC OF BELARUS
FOUNDATION

№ 7(880)/2020

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

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

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



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

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

Светлицкая О. И., Кожанова И. Н., Гавриленко Л. Н.,
Давидовская Е. И., Бич Т. А., Неровня А. М.,
Матвеев В. А., Мартусевич Н. А., Романова И. С.,
Садовская О. Г. Особенности патогенетической
терапии инфекции COVID-19. Системное
воздействие 5

Фундаментальная наука — клинической медицине

Потапнев М. П. Как работает иммунная система.
Часть 2. Роль Т- и В-лимфоцитов 16

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

Хархаль А. Н., Титов Л. П. Молекулярно-
генетическая характеристика возбудителя
менингококковой инфекции в Беларуси:
сиквенс-типы и клональные комплексы 33

Съезды, конференции, совещания

Резолюция I международного форума экспертов
по вопросам менопаузы 45

Лекции и обзоры

Русаленко М. Г. Ранние нарушения углеводного
обмена: актуальность проблемы диагностики
и учета 52

Обмен опытом

Дубров В. И. Малоинвазивное лечение
отдаленных обструктивных осложнений
эндоскопической коррекции пузырно-
мочеточникового рефлюкса у детей 60

Дискуссии

Плоткин Ф. Б. Пациент или клиент? Размышления
по прочтении статьи проф. Ю. К. Абаева
«Врачевание: служение или обслуживание?» 67

Юбилеи

Михаил Петрович Потапнев
(к 70-летию со дня рождения) 74
Франтишек Иванович Висмонт
(к 70-летию со дня рождения) 75

Срочные публикации

Красильникова В. Л., Яроцевич А. Р. Способ
хирургического лечения врожденной катаракты
с формированием капсулы для отсроченной
имплантации интраокулярной линзы 77

Editorial Note

Clinical Medicine

Sviatlitskaya V. I., Kozhanova I. N., Gavrilenko L. N.,
Davidovskaya E. I., Bich T. A., Nerovnya A. M.,
Matveyev V. A., Martusevich N. A., Romanova I. S.,
Sadouskaya V. G. Aspects of pathogenetic COVID-19
infection therapy. System exposure

Fundamental Science to Clinical Medicine

Potapnev M. P. How immune system works.
Part 2. The role of T and B lymphocytes

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Kharkhal H. N., Titov L. P. Belarus meningococcal
pathogenic agent molecular genetic characteristics:
sequence-types and clonal complexes

Congresses, Conferences, Meetings

Resolution of the First International Forum of experts
in menopause

Lectures and Reviews

Rusalenko M. G. Early disorders of carbohydrate
metabolism: relevance of diagnosis and accounting

Sharing Experience

Dubrov V. I. Minimally invasive treatment of late
obstructive complications of childish vesicoureteral reflux
endoscopic correction

Discussions

Plotkin F. Patient or client? Reflections on reading
“Doctoring: servicing or caring?” written by Yu. K. Abayev

Anniversaries

Mikhail P. Potapnev (to the 70th anniversary)
Frantisek I. Vismont (to the 70th anniversary)

Urgent Publications

Krasilnikova V. L., Yarotsevich A. R. Method of surgical
management for congenital cataracts combined with
capsule formation for intraocular lens delayed implantation

Дорогие коллеги!

Опыт преподавания в медицинском вузе свидетельствует о разительном отличии современных студентов от их сверстников конца прошлого столетия. Новое поколение будущих врачей живет в условиях единой информационно-коммуникационной среды, особенностью которой является экспоненциальное увеличение количества информации. Бурное развитие информационных технологий привело не только к трансформации средств коммуникации, возник принципиально новый вид мыслительной деятельности. Появились термины: «экранная культура», «клиповое сознание», «клиповое мышление». Если старшее поколение сохранило понятийное мышление — способность к осмыслению, сравнению, критике, то для «поколения быстрых кнопок» все более характерным становится клиповое мышление — динамичное, мозаичное восприятие информации в сжатой форме, не требующее рефлексии.

Клиповое мышление — это процесс отражения множества различных свойств объектов без учета связей между ними, характеризующееся фрагментарностью, алогичностью, высокой скоростью переключения между отрывками информации и отсутствием целостной картины окружающего мира. Нынешний студент одновременно слушает музыку, общается в «чатах», заходит на интернет-сайты, редактирует фотографии, разговаривает по скайпу. Казалось бы, что здесь плохого? Умение быстро переключаться «разгружает» мозг от избыточной информации. Однако «люди экрана» не могут длительно фиксировать внимание, адекватно воспринимать объемные тексты. Сосредоточенности хватает на 10—15 минут, после чего в памяти остаются лишь отдельные факты.

При клиповом мышлении происходит постоянное «обновление» информации, исчезает необходимость запоминать и осмысливать, все увиденное быстро теряет свое значение. Поверхностное потребление информации не позволяет анализировать, решать сложные задачи, усваивать многоплановые тексты. Глубокий мыслительный процесс заменяется визуальными, быстро сменяющимися друг друга, раздражителями, напоминая судорожное переключение пульта телевизионных каналов (зеппинг). Поскольку информация воспринимается фрагментарно, без анализа и синтеза, вербальное общение примитивно — скудный словарный запас, неумение четко и грамотно выразить свою мысль, обильное цитирование мемов из социальных сетей и кинофильмов, частое употребление слов-паразитов: «короче», «типа», «ну», «как бы», а также «мекания» (заполнение пауз, возникающих при спонтанной речи). Типичное рассуждение: «Вот, блин, зачем думать самостоятельно, если можно спросить Google или Yandex?»

Человека с клиповым сознанием не интересуют онтологические проблемы, его душу не тронут шедевры мирового искусства — слишком сложны для восприятия и требуют специальных знаний. Все происходящее вокруг — лишь короткие новости бесконечного серфинга в интернете или телевизоре. Сегодня убили столько-то людей, завтра еще столько, все это внедряется в сознание между рекламой. Убийство воспринимается как очередной клип, можно пройти мимо — переключить канал. Жестокость и насилие, которые в изобилии поглощаются с экранов телевизоров и каналов на YouTube повышают порог чувствительности к человеческим страданиям, теряется столь важная способность сочувствовать и сопереживать. Все это мало совместимо с формированием профессиональных врачебных компетенций.

Перед высшей медицинской школой стоит непростая задача. Проблема заключается в том, что преподаватели — в основном «люди книги», а студенты — «люди экрана», и им надо понимать друг друга. Критиковать бесполезно, это не научит правильно мыслить, наоборот, снизит самооценку и интерес к учебе. Там, где осознают опасность клипового мышления, разрабатывают специальные тренинги, учат фиксировать внимание на одном предмете. Самый простой и доступный метод — чтение художественной литературы. В отличие от телевидения и интернета, где восприятием зрителя управляют, при чтении образы человек создает самостоятельно. Чтение позволяет оценить весь контекст, дает возможность анализировать информацию, видеть мир не с одной, а с разных сторон. Книга помогает преодолеть ограниченность субъективного опыта, приближает к свершениям прошлого и настоящего, к мыслям и чувствам всего человечества. Без чтения человек замурован в самом себе, становится евнухом духа, влачит жалкое существование троглодита.

Полностью избавиться от клипового мышления вряд ли возможно, его следует сдерживать и корректировать. Клиповое мышление обладает не только недостатками — это развитие одних когнитивных навыков за счет других, пока еще это «младенец в колыбели» и что из него вырастет — покажет будущее. Нужно искать формы и методы учебной работы, адекватные сложившимся обстоятельствам, помочь будущим врачам научиться целостно смотреть на окружающий мир и свою будущую профессию.

С уважением
профессор



Ю. К. Абаев



¹О. И. СВЕТЛИЦКАЯ, ²И. Н. КОЖАНОВА, ³Л. Н. ГАВРИЛЕНКО, ³Е. И. ДАВИДОВСКАЯ, ²Т. А. БИЧ,
²А. М. НЕРОВНЯ, ⁴В. А. МАТВЕЕВ, ²Н. А. МАРТУСЕВИЧ, ²И. С. РОМАНОВА, ⁵О. Г. САДОВСКАЯ

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ COVID-19. СИСТЕМНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,

³РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь,

⁴Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь,

⁵6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

На основе актуальных представлений о механизме действия коронавируса SARS-CoV-2 и мультиорганности поражения при COVID-19 обосновывается патогенетическая концепция заболевания как системного процесса. Патологическая прогрессия при тяжелом течении COVID-19 включает чрезмерный нерегулируемый ответ иммунной системы (цитокиновый шторм), приводящий к иммунопатологическому повреждению внутренних органов. Учитывая закономерную связь воспаления и гиперкоагуляции, предлагается рассматривать коагулопатию, индуцированную COVID-19, как неконтролируемый иммунотромботический ответ на коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2. В соответствии с представленной патогенетической концепцией мультиорганного повреждения при COVID-19 разработаны алгоритмы использования антикоагулянтов и глюкокортикоидов у пациентов с разной тяжестью течения инфекции в общесоматических отделениях и отделениях анестезиологии и реанимации. Определены показания и сроки назначения антикоагулянтной и гормональной терапии.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, патогенез, патогенетическая терапия, антикоагулянты, глюкокортикоиды, патологическая анатомия.

In the article, basing on the recent ideas of the coronavirus SARS-CoV-2 mechanism of action and the multi-organ failure in COVID-19, the pathogenesis concept of the disease as a systemic process is substantiated. Pathological progression in severe COVID-19 includes an excessive unregulated response of the immune system ("cytokine storm") leading to the internal organs immunopathological damage. Taking into consideration the inherent affinity between the inflammation and hypercoagulation it is proposed to regard the COVID-19-induced coagulopathy as an uncontrolled immunothrombotic response to the SARS-CoV-2 coronavirus infection. In accordance with the multi-organ failure pathogenesis in COVID-19, the algorithms of the anticoagulants and glucocorticoids use in patients with different severity of infection in medical wards and anaesthesiology and reanimation departments are proposed. Indications and timing of the anticoagulant and hormonal therapy are determined.

Key words: COVID-19, coronavirus infection, SARS-CoV-2, pathogenesis, pathogenetic therapy, anticoagulants, glucocorticoids, pathology.

HEALTHCARE. 2020; 7: 5—15.

ASPECTS OF PATHOGENETIC COVID-19 INFECTION THERAPY. SYSTEM EXPOSURE

V. I. Sviatlitskaya, I. N. Kozhanova, L. N. Gavrilenko, E. I. Davidovskaya, T. A. Bich, A. M. Nerovnya, V. A. Matveev, N. A. Martusevich, I. S. Romanova, V. G. Sadouskaya

Пандемия коронавируса стала вызовом для систем здравоохранения всех стран мира. Глобализация, по-видимому, явилась не только одной из главных причин быстрого распространения вируса, но и возможностью трансляции знаний о борьбе с ним. При этом как в научных, так и в популярных публикациях и выступлениях акцент делается на самой насущной проблеме заболевания — чем лечить пациентов. На протяжении нескольких месяцев пандемии ВОЗ, международные и национальные

медицинские общества выпускают рекомендации по ведению пациентов, которые, как правило, уже в названии декларируются как «временные», так как активный поиск новых данных и анализ текущей ситуации требуют регулярной ревизии изложенного.

Основой любой фармакотерапии является уверенность в правильности диагноза и интерпретации результатов обследований. Иными словами, чтобы понимать, как лечить, нужно понимать, что лечить. В случае с коронавирусной

инфекцией при определении подходов к терапии исследователи чаще всего ориентируются на имеющийся документальный опыт предыдущих эпидемий, в частности тяжелый острый респираторный синдром — ТОРС (англ. Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS — респираторное вирусное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV), Ближневосточный респираторный синдром (англ. Middle East Respiratory Syndrome, MERS — воспалительное заболевание органов дыхания, вызываемое вирусом рода *Betacoronavirus* подсемейства *Coronavirinae*), а также пандемичный грипп H1N1 2009. Такой подход объясняется, с одной стороны, наличием возбудителя (для SARS и MERS это коронавирусы, и в ряде публикаций о COVID-19 можно встретить название Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 — SARS-CoV-2) [1, 2], с другой — входными воротами инфекции (верхние дыхательные пути, слизистая оболочка глаз) и наиболее явно развивающимися симптомами (со стороны дыхательных путей), что делает COVID-19 схожим с вышеупомянутыми инфекциями. Таким образом, изначально на COVID-19 были перенесены «визуальные» характеристики известных по предшествующим эпидемиям заболеваний и основной посыл, который получили практикующие врачи, заключался в том, что лечить необходимо прежде всего респираторные проявления (ОРВИ, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)).

ВОЗМОЖНОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

С началом эры антибиотиков ответом на любой инфекционный вызов является этиотропная терапия. Этот вид лечения не является предметом данной публикации, но его краткое рассмотрение позволяет обосновать особую ценность, которую в настоящее время приобретает патогенетическая терапия.

Надежды медицинского сообщества после начала эпидемии COVID-19 были связаны прежде всего с лекарственными средствами (ЛС), которые ранее применялись при лечении заболеваний, вызванных коронавирусами или РНК-вирусами вообще: лопинавир/ритонавир; хлорохин и гидроксихлорохин; ремдесивир; фавипиравир. Следует отметить, что высокодоказательные данные об эффективности этих ЛС отсутствуют и все они применяются в рамках

экспериментальной терапии или клинических исследований.

Более того, появляются противоречивые факты об эффективности используемых при COVID-19 ЛС [3]. Например, 24 апреля 2020 г. FDA (Food and Drug Administration — Организация по контролю за качеством продуктов и медикаментов США) объявила о необходимости ограничить применение хлорохина и гидроксихлорохина вне больничных учреждений вследствие развития нежелательных кардиологических явлений [4]. Ряд исследований свидетельствует об отсутствии пользы от гидроксихлорохина у пациентов с инфекцией COVID-19 [5, 6]. В настоящее время опубликованы результаты клинических исследований, не подтверждающие эффективность лопинавира/ритонавира при COVID-19 [7].

Применение фавипиравира обосновано данными о его эффективности в условиях клинического испытания у 240 пациентов в Китайской Народной Республике (КНР) при неосложненном течении COVID-19 и может рассматриваться как предпочтительное у нетяжелых пациентов, ранее не получавших противовирусное лечение [8]. На сегодняшний день недостаточно доказательных клинических данных о том, эффективен ли препарат у пациентов с тяжелым течением заболевания и подействует ли он, если принимать его не в начале заболевания, а позже.

Определенную надежду в настоящее время возлагают на применение ремдесивира у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и гипоксемией [9]. В частности, J. H. Beigel и соавт. представили результаты рандомизированного двойного слепого исследования, в котором приняли участие 1063 взрослых пациента, госпитализированных с COVID-19 [10]. Пациенты, которые прошли 10-дневный курс внутривенного введения ремдесивира, выздоравливали значительно быстрее, чем те, кто принимал плацебо. Смертность спустя 14 дней среди пациентов, получавших ремдесивир, составила 7,1%; среди тех, кто получал плацебо, — 11,9% [10].

ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Противоречивые данные о возможностях этиотропной терапии делают еще более актуальным адекватное применение патогенетической терапии. Обоснованием этого вида

терапии является понимание собственно патогенеза заболевания, который в случае с COVID-19 недостаточно очевиден. Парадигма ведения таких пациентов, как «респираторные» (это, кстати, запрограммировано уже в названии инфекции: Severe Acute **Respiratory** Syndrome Coronavirus 2 и его ассоциации с Severe Acute **Respiratory** Syndrome и Middle East **Respiratory** Syndrome), может быть скорректирована с учетом накопления знаний о внереспираторных поражениях. Несомненно, существенное значение в решении данных задач имеет патологоанатомическое исследование умерших с COVID-19. Результаты патологоанатомических находок с тщательным кросс-дисциплинарным анализом клинических проявлений, бесспорно, являются неотъемлемой частью информационного ресурса для оптимизации/коррекции лечебно-диагностической тактики.

Характеристика мультиорганного повреждения

Присутствие вируса определяется в аутопсийном материале разных органов и тканей.

Поражение нервной системы. В клинических наблюдениях было установлено, что коронавирусы, особенно SARS-CoV-2, проявляют нейротропные свойства и помимо системных и респираторных симптомов могут вызывать неврологические (у 36,4% пациентов), в том числе головную боль, нарушение сознания и парестезию. При этом у пациентов с тяжелым течением заболевания неврологические симптомы возникают чаще, чем у пациентов с легкой или умеренной степенью течения болезни [11]. Сообщается, что коронавирус был обнаружен в мозговой ткани и спинномозговой жидкости некоторых пациентов. У ряда умерших отмечался отек ткани мозга и частичная дегенерация нейронов [12]. Помимо этого, имеются сообщения о случаях вирусного энцефалита, вызванного новым коронавирусом SARS-CoV-2 [13]. Явления перцеллюлярного и периваскулярного отека ткани мозга, а также единичные случаи вирусного энцефалита были отмечены и в наших наблюдениях.

Поражение сердечно-сосудистой системы. Данное поражение — довольно распространенное явление у пациентов с COVID-19. Во-первых, пациенты, уже имеющие заболевание сердца, подвергаются большему риску тяжелых сердечно-сосудистых и респираторных

осложнений, вызываемых COVID-19. Во-вторых, у людей с ранее не диагностированным заболеванием сердца могут проявиться сердечные симптомы, активируемые вирусной инфекцией. Наконец, существует подгруппа людей с COVID-19, у которых в результате прямого повреждающего действия вируса и запускаемого им аутоиммунного процесса развивается молниеносное воспаление сердечной мышцы. Повреждение миокарда также может быть вызвано повышением потребности в кислороде на фоне системной инфекции и развития ОРДС. Острый коронарный синдром может провоцироваться разрывом атеросклеротической бляшки как части системного воспаления и выброса катехоламинов [14—16]. Существуют и другие варианты поражения сердца, включая кардиотоксичность противовирусных ЛС. В наших наблюдениях подавляющее большинство пациентов уже имели различную патологию сердца, в частности атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз, гипертрофию миокарда на фоне артериальной гипертензии. В нескольких случаях по результатам морфологического исследования был верифицирован очаговый миокардит.

Поражение почек. Изучением поражения почек, ассоциированного с коронавирусом, занимаются уже давно [17]. Результаты клинического обследования около 1000 пациентов свидетельствуют о том, что у трети из них в первые дни госпитализации имела место альбуминурия; у 45% отмечалась гематурия, в том числе у 27% — при поступлении в стационар [18]. Данные компьютерной томографии (КТ) указывают на снижение плотности, что является признаком воспаления и отека почечной ткани [19, 20]. Изменения, наблюдаемые нами в почках умерших с COVID-19, прежде всего выражались в избирательном некрозе эпителия канальцев, а также в расширении боуменовского пространства клубочков с накоплением в нем розовых масс.

Поражение эндотелия. Результаты исследований показывают наличие вирусных элементов в эндотелиальных клетках и скопление воспалительных клеток в эндотелии, прежде всего лимфоцитов, что свидетельствует о том, что инфекция SARS-CoV-2 способствует развитию эндотелиита как прямого следствия вирусного повреждения и воспалительного ответа организма хозяина. Кроме того, важную роль

в повреждении эндотелиальных клеток у пациентов с COVID-19 может играть индукция апоптоза и пироптоза. Эндотелиит, ассоциированный с COVID-19, объясняет системное нарушение микроциркуляторной функции в сосудистом русле и его клинические последствия у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Эта гипотеза дает обоснование для усиления патогенетической терапии с целью стабилизации эндотелия, особенно противовоспалительными антицитокиновыми препаратами [21]. Собственные промежуточные результаты, полученные при проведении патологоанатомических вскрытий пациентов с COVID-19, также позволяют констатировать наличие повреждения сосудов. В частности, в сосудах легких отмечаются периваскулярные лимфоцитарные воспалительные инфильтраты с тенденцией к проникновению лимфоцитов в толщу сосудистой стенки. Еще одним важным наблюдением является частое обнаружение тромбов в просветах легочных артерий различного калибра, в том числе крупных и средних ветвей с развитием массивных участков инфарктирования легочной ткани. Необходимо также отметить геморрагический компонент, имеющий место в легочной ткани и проявляющийся полнокровием сосудов межальвеолярных перегородок, очаговыми интраальвеолярными и межальвеолярными геморрагиями.

Коагулопатия, индуцированная COVID-19.

Активно накапливается информация о коагуляционных нарушениях, свойственных пациентам с COVID-19. При этом нарушения в системе гемостаза тесно связаны с теми воспалительными изменениями, которые происходят при инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Уже в первые дни заболевания проявляются нарушения гемостаза, которые могут прогрессировать по мере усиления воспалительного ответа организма.

Согласно одному из самых крупных исследований, которое включало 1099 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 из 550 больниц КНР, повышенный уровень D-димеров был выявлен почти у половины пациентов (в 46,4% случаев). При этом частота повышения уровня D-димеров напрямую зависела от тяжести заболевания. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 повышенный уровень D-димеров был выявлен в 59,6% случаев, при средней степени тяжести — в 43,2% [22]. Примечательно, что уровень D-димеров у пациентов

с тяжелым течением COVID-19, которые нуждались в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, был в несколько раз выше, чем у пациентов, находившихся в общесоматических отделениях [23]. Кроме того, установлено, что концентрация D-димеров в плазме крови пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар являлась предиктором развития ОРДС и внутригоспитальной летальности [24—27].

По данным N. Tang и соавт., диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) имело место у 71,4% умерших и 0,6% выживших пациентов с COVID-19 [25]. При этом к настоящему времени установлено, что при COVID-19 активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, концентрация антитромбина III и количество тромбоцитов существенно не изменяются [23—25, 28—30]. Только в последние дни жизни у умерших пациентов отмечались удлинение протромбинового времени, увеличение международного нормализованного отношения, снижение количества тромбоцитов, что свойственно ДВС [25, 31]. Тромбоцитопения являлась плохим прогностическим признаком и коррелировала с высокой летальностью (OR=5,1; 95% CI 1,8—14,6) [31]. Для пациентов с COVID-19, независимо от исхода, не было характерно снижение уровня фибриногена, наоборот, отмечалось значимое увеличение концентрации фибриногена по мере развития тяжелого воспаления [25, 28, 32]. Кроме того, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 была выявлена высокая активность фактора VIII и фактора Виллебранда — одного из значимых маркеров эндотелиального повреждения [29, 33]. Значительное повышение концентрации фибриногена, фактора VIII и фактора Виллебранда свидетельствует о высокой степени воспаления у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Необходимо отметить, что типичные морфологические признаки ДВС-синдрома в материале аутопсий пациентов, умерших с COVID-19, мы не обнаружили. Вместе с тем распространенным признаком было наличие преимущественно фибриновых тромбов в сосудах среднего и мелкого калибра.

Воспаление и гиперкоагуляция закономерно связаны, и коагулопатию, индуцированную COVID-19, следует рассматривать как неконтролируемый иммунотромботический ответ на

коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2. Гиперкоагуляция усиливается по мере развития тяжелого воспаления и клинически манифестирует тромботическими осложнениями (тромбозы глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), острый коронарный синдром, инфаркты и ишемические инсульты), в то время как ДВС-синдром развивается на поздних стадиях заболевания, являясь предиктором летального исхода [26, 28, 29, 34, 35]. По данным F. A. Klok и соавт., кумулятивная частота тромбозов у пациентов с COVID-19, находившихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, составляет 31% [34]. При этом в 50% случаев тромбозы развиваются в первые 24 ч госпитализации [26]. Риск летального исхода при развитии тромбозов у пациентов с COVID-19 увеличивается в 2,4 раза (95% ДИ (1,0—5,5)) [35].

Очевидно, что адекватная антикоагулянтная терапия связана со снижением количества летальных исходов [25, 30, 36], а своевременная системная противовоспалительная терапия может погасить чрезмерный воспалительный ответ еще до развития критической гиперкоагуляции и фатальных тромбозов.

Патогенез

мультиорганного повреждения

Существующие представления о механизме действия коронавируса (определение ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) как основного рецептора для SARS-CoV-2), мультиорганность поражения и полиморфная клиническая картина (лихорадка, слабость, кашель, одышка, гипертензия, аритмии и др.) привели к появлению идеи не столько о «респираторном», сколько о системном действии инфекции, что обусловило необходимость интерпретировать патогенез заболевания как генерализованный вирусный васкулит [37]. В качестве одного из вариантов патогенеза заболевания рассматривается теория гематогенного распространения вируса с последующей гибелью клеток, экспрессирующих АПФ2 в стенках микрососудов, в первую очередь артериол, что ведет к микротромбозам с развитием ангиогенного отека. Возникающие вследствие этого нарушения имеют полиорганый характер.

Предложенная схема патогенеза объясняет большинство симптомов COVID-19, в том числе характер изменений в легких при КТ — симптом «матового стекла», запаздывание клинических симптомов пневмонии при выраженной

КТ-картине поражения легочной ткани, проявление сетчатого сосудистого рисунка на коже, полиорганные поражения. В рамках рассматриваемой концепции остаются неясными причины нарушения восприятия вкуса и запаха, а также развивающееся в динамике заболевания снижение уровня гемоглобина, что, вероятно, может определяться «альтернативным» механизмом связывания SARS-CoV-2 с клетками-мишенями через CD-147 (в частности, с экспрессирующими этот рецептор нервными клетками и клетками — участниками эритропоэза).

В целом в развитии COVID-19 можно выделить три этапа:

1) инкубация — вирус находится в носоглотке, клинические проявления минимальны или отсутствуют;

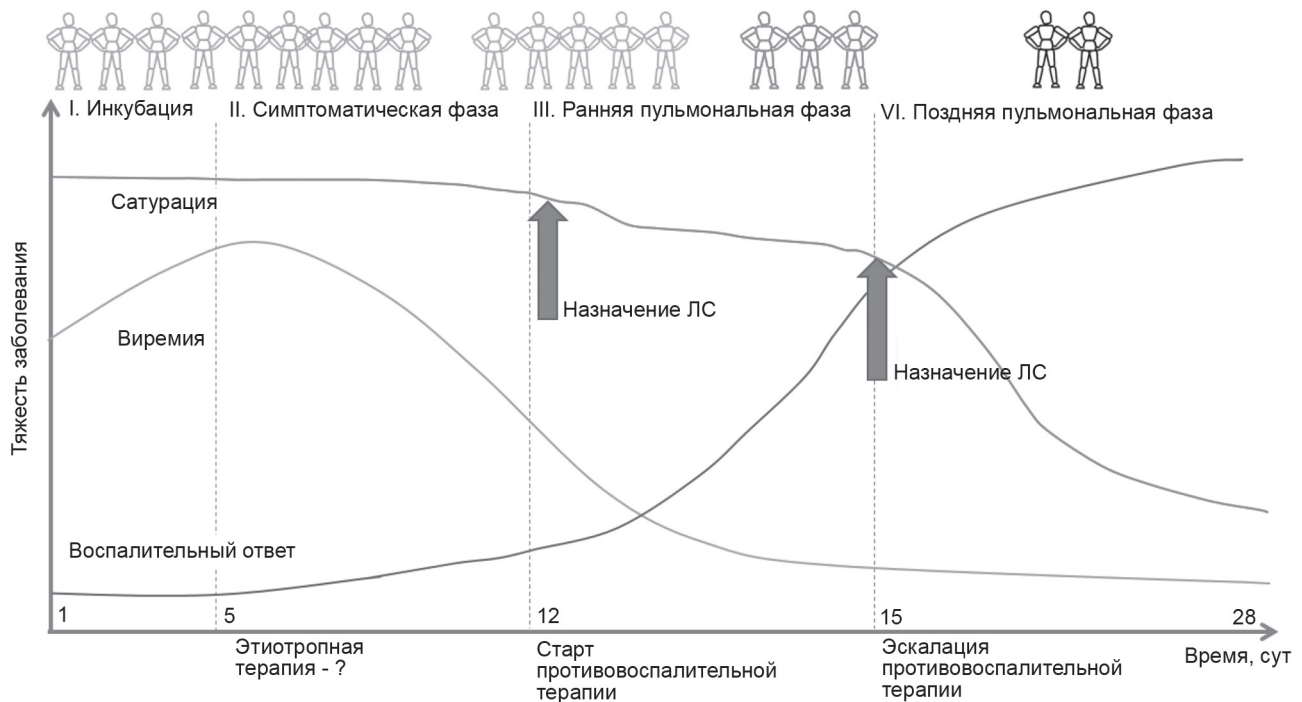
2) генерализация — вирус распространяется по сосудистому руслу, инфицирует клетки, экспрессирующие АПФ2, и индуцирует иммунный ответ, клинические проявления заключаются в развитии лихорадки;

3) развитие полиорганной недостаточности — клинические проявления заключаются в нарушении функционирования органов с наиболее выраженными повреждениями микрососудистого русла [37].

Предложенная схема патогенеза COVID-19 демонстрирует необходимость использования антикоагулянтов и системной противовоспалительной антицитокиновой терапии, включающей не только анти-ИЛ-6 на поздней стадии болезни (тоцилизумаб), но и «упреждающую» противовоспалительную терапию с применением глюкокортикоидов (ГКС).

Не обсуждая подробно патогенетические особенности, сходную стадийность инфекционного процесса с вытекающей из нее последовательностью терапии предлагает The EVMS Medical Group [38]. Авторы выделяют фазы инкубации, симптоматическую, раннюю пульмональную и позднюю пульмональную (которую, вероятно, можно ассоциировать с ОРДС). Данная работа сосредоточена именно на актуальности применения системной противовоспалительной терапии (раннее назначение ГКС и дальнейшая эскалация дозы) для обеспечения иммуносупрессии в раннюю и позднюю пульмональные фазы (рисунок).

В отношении патогенеза заболевания следует отметить, что появляется все больше результатов исследования аутопсий [39—41],



Время начала противовоспалительной терапии
(адаптировано по P. Marik EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol [38])

в дальнейшем позволивших уточнить морфологию заболевания и продолжить коррекцию терапевтических подходов.

Основой для разработки подобного подхода послужило многоцентровое квазиэкспериментальное исследование R. Fadel и соавт., которое продемонстрировало, что при раннем назначении короткого курса (3 сут) метилпреднизолона в дозе 0,5—1 мг/кг/сут, разделенного на 2 внутривенных введения, снизилось число пациентов с COVID-19, переведенных в отделения реанимации и интенсивной терапии и нуждавшихся в искусственной вентиляции легких, а также количество летальных исходов [41]. По данным W. Chaomin и соавт., введение метилпреднизолона снизило риск смерти у пациентов с ОРДС (ОР=0,38; 95% ДИ (0,20—0,72); $p=0,003$) [24].

Применение глюкокортикоидов

Данные приведенных выше исследований послужили основой для разработки предложений по уточнению применения антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 и внесению в схемы их лечения ГКС. В частности, было предложено с учетом особенности организации медицинской помощи выделить этапы назначения ГКС пациентам в общесоматических отделениях и в отделениях анестезиологии и ре-

анимации больничных организаций здравоохранения.

В общесоматическом отделении ГКС назначают пациентам с подтвержденной коронавирусной инфекцией (ПЦР назофарингеальных мазков на РНК SARS-CoV-2 и/или серологическая диагностика IgM, IgG к SARS-CoV-2) и билатеральным поражением легких (по результатам КТ или рентгенографии грудной клетки), нуждающихся в подаче кислорода через носовые канюли не менее 5 л/мин в прон-позиции и сохранении SpO_2 не выше 92%, что патогенетически соответствует ранней пульмональной фазе течения инфекции. Иными словами, целью применения ГКС в этот момент является подавление иммунопатологической реакции без (или с незначительным) влиянием на уровень виремии. Препаратом выбора является метилпреднизолон, который назначается в дозе 0,5—1,0 мг/кг, разделенной на 2 введения внутривенно (болюсно или титрованием) в течение 3 сут с возможностью продления в той же дозе до 7 сут. Допустимо назначение дексаметазона в дозе 8 мг, разделенной на 2 введения внутривенно титрованием в течение 3 сут с возможностью продления в той же дозе до 7 сут. Кроме того, возможно применение преднизолона в эквивалентной дозе (1,2 мг/кг, титрованием),

разделенной на 2 введения в сутки. При этом следует помнить о более выраженном минералокортикоидном действии преднизолон (задержка ионов натрия и воды) по сравнению с метилпреднизолоном и дексаметазоном и, соответственно, необходимости более пристального контроля цифр артериального давления.

В отделении анестезиологии и реанимации ГКС назначают пациентам с подтвержденной коронавирусной инфекцией (ПЦР назофарингеальных мазков на РНК SARS-CoV-2 и/или серологическая диагностика IgM, IgG к SARS-CoV-2), у которых регистрируется один или несколько следующих признаков:

- прогрессирует дыхательная недостаточность на фоне большого объема поражения легких (умеренная, среднетяжелая или тяжелая форма пневмонии по данным КТ);

- отмечается тяжелая дыхательная недостаточность с SpO_2 85% и ниже при дыхании воздухом, 90% и ниже в прон-позиции (если это возможно) при подаче кислорода через носовые канюли 5 л/мин; одышка 30 и более дыханий в мин при температуре тела до 38°C; индекс оксигенации менее 250; если нет возможности выполнения артериальной газометрии — индекс SpO_2/FiO_2 менее 315;

- показатель уровня С-реактивного белка превышает 50 мг/л на фоне быстрого ухудшения дыхательной функции и/или отрицательной динамики по данным КТ или рентгенографии органов грудной клетки;

- отмечаются внелегочные дисфункции (например, инфекционный шок или органная/полиорганная недостаточность). Данные признаки с патогенетической точки зрения могут быть отнесены к поздней пульмональной фазе или этапу полиорганной недостаточности.

Препаратом выбора является метилпреднизолон, который назначают из расчета 250 мг внутривенно с 1-х по 3-и сутки (1-е сутки — болюс 125 мг, затем 125 мг титрованием с помощью инфузomата; 2-е и 3-и сутки — 250 мг титрованием); 125 мг внутривенно (титрованием) с 4-х по 6-е сутки. Альтернативной схемой введения метилпреднизолон может быть внутривенное назначение 250 мг/сут, разделенное на 2 введения через 12 ч в виде болюса или путем медленной внутривенной инфузии с продолжением двукратного введения 125 мг с 4-х по 6-е сутки. Возможно назначение эквивалентных доз преднизолон в дозе 300 мг внут-

ривенно (титрованием) с 1-х по 3-и сутки, 150 мг внутривенно (титрованием) с 4-х по 6-е сутки или дексаметазон внутривенно капельно в дозе 16 мг с 1-х по 3-и сутки, 12 мг с 4-х по 6-е сутки. Впоследствии дозы ГКС снижаются на 50% каждые 3 сут до полной отмены.

При крайне тяжелом состоянии пациента с угрозой фатального исхода в течение суток на основании решения врачебного консилиума рассматривается вопрос о проведении пульс-терапии: метилпреднизолон внутривенно титрованием до 1000 мг/сут на протяжении 3 сут с последующим снижением дозы на 50% каждые трое суток до полной отмены.

При продолжающемся ухудшении состояния пациента с перспективой перевода в ближайшие часы на ИВЛ либо угрозой быстрого фатального исхода вследствие некупированного цитокинового шторма врачебным консилиумом может быть принято решение о проведении пульс-терапии: метилпреднизолон внутривенно титрованием до 1000 мг/сут на протяжении 3 сут с последующим снижением дозы на 50% каждые трое суток до полной отмены. Начало пульс-терапии должно быть максимально ранним еще до развития необратимых органических повреждений. В частности, осуществление данного лечебного мероприятия после первых 3 сут ИВЛ, как правило, нецелесообразно.

Профилактика и лечение тромбозов, коагулопатий и ДВС-синдрома

Фармакологическая тромбопрофилактика низкомолекулярными гепаринами (НМГ) должна проводиться всем госпитализированным пациентам при отсутствии противопоказаний (активное кровотечение, уровень тромбоцитов $\leq 25 \cdot 10^9/л$) (табл. 1).

В случае невозможности применения НМГ препаратом выбора является фондапаринукс в дозе 2,5 мг подкожно 1 раз/сут. Коррекция доз НМГ и фондапаринукса при нарушении функции почек приведена в табл. 2.

При наличии у пациента терминальной почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 15 мл/мин), являющейся противопоказанием для введения НМГ, назначается нефракционированный гепарин в дозе 5000 МЕ подкожно 2 раза в день.

У пациентов с внезапным ухудшением оксигенации крови, дыхательной недостаточностью, снижением артериального давления необходимо исключить возможность развития ТЭЛА

Таблица 1

Профилактические дозы НМГ (ежедневное подкожное введение)

Масса тела, кг	Эноксапарин	Далтепарин	Надропарин
<50	20 мг	2500 ЕД	2850 ЕД
50—90	40 мг	5000 ЕД	5700 ЕД
91—130	60 мг	7500 ЕД	7600 ЕД
131—170	80 мг	10 000 ЕД	9500 ЕД
>170	0,6 мг/кг/сут	75 ЕД/кг/сут	86 ЕД/кг/сут

Таблица 2

Коррекция доз НМГ и фондапаринукса при нарушении функции почек

Клиренс креатинина, мл/мин	Эноксапарин	Далтепарин	Надропарин	Фондапаринукс
15—30	Снижение до 20 мг 1 раз/сут	Не требуется (длительность применения 10 сут)	Снижение на 25—33%	Снижение до 1,5 мг 1 раз/сут или введение 2,5 мг 1 раз в 2 сут
<15	—	—	—	При клиренсе креатинина менее 20 мл/мин противопоказан

(см. Клинический протокол лечения и профилактики венозной тромбоземболии, приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14.02.2011 № 150).

Если у пациентов уровень D-димеров (на момент поступления в стационар (отделение) либо на фоне проводимой тромбопрофилактики) в 3—4 раза превышает верхнюю границу нормы, а также наблюдаются развитие тромбозов, эпизоды ТЭЛА, им назначают лечебные дозы НМГ или нефракционированного гепарина (при отсутствии противопоказаний: активное кровотечение, уровень тромбоцитов $\leq 25 \cdot 10^9/\text{л}$).

Лечебные дозы НМГ: далтепарин натрия в дозе 100 МЕ/кг через 12 ч подкожно или 200 МЕ/кг подкожно 1 раз в сутки; надропарин кальция в дозе 86 МЕ/кг болюс, затем 86 МЕ/кг через 12 ч подкожно; эноксапарин натрия в дозе 100 МЕ/кг через 12 ч подкожно.

Доза нефракционированного гепарина подбирается индивидуально с контролем по уровню АЧТВ (табл. 3) или относительным значениям АЧТВ с расчетом $R(\text{АЧТВ}) = \text{Ratio}$ (отношение) АЧТВ, которое представляет собой отношение АЧТВ пациента к АЧТВ контроля (табл. 4).

Целевое значение АЧТВ пациента должно в 1,5—2,3 раза превышать контрольное (АЧТВ 60—85 с или $R(\text{АЧТВ})$ 1,5—2,3). После первого введения болюса нефракционированного гепарина первое контрольное определение АЧТВ осуществляют через 10—15 мин. При уровне АЧТВ 60—85 с ($R(\text{АЧТВ})$ — 1,5—2,3) продолжают введение антикоагулянта в выбранном режиме и в назначенной дозе. Повторный контроль — через 6 ч. Зарегистрированный дважды подряд с интервалом времени в 6 ч уровень АЧТВ 60—85 с ($R(\text{АЧТВ})$ — 1,5—2,3) позволяет перейти в режим контроля, выполняемый 1 раз/сут при стабильном состоянии

Таблица 3

Номограмма дозирования гепарина по уровню АЧТВ

АЧТВ, с	Повторить болюс, МЕ	Прекратить инфузию, мин	Коррекция дозы, МЕ/кг/ч	Время следующего измерения АЧТВ
Стартовый болюс 80 МЕ/кг (не более 5000 МЕ), затем инфузия 18 МЕ/кг/ч (не более 1250 МЕ/ч)				
<50	5000	0	+ 3	6 ч
50—59	0	0	+ 3	6 ч
60—85	0	0	Не требуется	Следующее утро
86—95	0	0	- 2	Следующее утро
96—120	0	30	- 2	6 ч
>120	0	60	- 4	6 ч

Таблица 4

Номограмма для введения нефракционированного гепарина с использованием R (АЧТВ)

R(АЧТВ)	Коррекция дозы
	Стартовый болюс 80 МЕ/кг (не более 5000 МЕ), затем инфузия 18 МЕ/кг/ч (не более 1250 МЕ/ч)
< 1,2	Болюс 80 МЕ/кг + увеличить инфузию на 4 МЕ/кг/ч
1,2—1,5	Болюс 40 МЕ/кг + увеличить инфузию на 2 МЕ/кг/ч
1,5—2,3	Без изменений
2,4—3	Уменьшить скорость инфузии на 2 МЕ/кг/ч
> 3	Остановить введение на 1 час, затем продолжить, уменьшив скорость введения на 4 МЕ/кг/ч

пациента. Если уровень АЧТВ (R(АЧТВ)) не укладывается в целевой диапазон, проводится коррекция скорости титрования гепарина в соответствии с номограммами.

По возможности для оценки антикоагулянтного потенциала системы гемостаза выполняется контроль концентрации антитромбина III.

ДВС-синдром развивается достаточно редко и на поздних стадиях заболевания. Диагностика ДВС осуществляется с помощью балльной шкалы (табл. 5). Оценка менее 5 баллов означает, что ДВС отсутствует, при необходимости перерасчет повторяют каждые 1—2 дня.

При наличии у пациента ДВС-синдрома и гипокоагуляции, подтвержденной данными коагулограммы, с критериями международного нормализованного отношения более 1,5 или R(АЧТВ)>1,5 и повышенной кровоточивости назначают трансфузии свежезамороженной плазмы в начальной дозе 12—15 мл/кг; трансфузии тромбоцитов для поддержания уровня тромбоцитов на уровне более $50 \cdot 10^9/\text{л}$. Кроме того, при уровне фибриногена менее 1,5 г/л рекомендуются трансфузии криопреципитата — 1 доза на 10 кг веса тела пациента.

При ДВС, ассоциированном с COVID-19, не следует использовать антифибринолитические препараты.

Заключение

Предлагаемые методы патогенетической терапии основаны на концепции развития COVID-19 как системного процесса, затрагивающего все органы и системы. Гематогенное распространение вируса с последующей гибелью клеток, экспрессирующих АПФ2 в стенках микрососудов, и иммунопатологической реакцией, развитием «цитокинового шторма» сопровождается гиперкоагуляцией и тромботическими осложнениями (тромбозы глубоких вен, ТЭЛА, острый коронарный синдром, инфаркты и ишемические инсульты). Ведущее место в коррекции системных процессов следует отдавать ЛС с антикоагулянтным действием и системной противовоспалительной активностью. Проведенные и опубликованные исследования позволяют с достаточной долей определенности установить показания и временной отрезок для этих групп ЛС и выделить целевые популяции пациентов, у которых

Таблица 5

Балльная шкала оценки ДВС

Показатель	Значение	Балл
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	>100	0
	50—100	1
	<50	2
D-димеры	Нет повышения	0
	Умеренное (до 10 раз от верхней границы нормы)	2
	Выраженное (>10 раз от верхней границы нормы)	3
Фибриноген, г/л	>1	0
	<1	1
Удлинение протромбинового времени, с	<3	0
	3-6	1
	>6	2

ДВС устанавливается при наличии ≥ 5 баллов

с большей вероятностью можно ожидать превышение пользы над риском применения ЛС. Однако следует принять во внимание, что для определения реальной эффективности предлагаемых методов лечения необходимо проведение дальнейших проспективных и ретроспективных исследований.

Контактная информация:

Светлицкая Ольга Ивановна — к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования. Ул. П. Бровки, 3, к. 3, 220013, г. Минск. Сл. тел. +375 17 287-00-83.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: О. И. С., И. Н. К., Л. Н. Г., Е. И. Д.
Сбор и обработка материала: О. И. С., И. Н. К., Т. А. Б., А. М. Н., И. С. Р., О. Г. С.

Написание текста: К. И. Н., С. О. И., Т. А. Б., В. А. М.
Редактирование: С. О. И., К. И. И., Т. А. Б., Е. И. Д., В. А. М.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chu H., Chan J. F.-W., Yuen T. T.-T. et al. Comparative tropism, replication kinetics and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe*. 2020; 1: e14—23. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30004-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30004-5).
2. Rabaan A. A., Al-Ahmed S. H., Haque S. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-COV: A comparative overview. *Infez. Med.* 2020; 28(2): 174—84.
3. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. 2020. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
4. FDA Drug Safety Communication. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems (04/24/2020). Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>.
5. Geleris J., Sun Y., Platt J. et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; NEJMoa2012410. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410.
6. Mehra M. R., Desai S. S., Ruschitzka F., Patel A. N. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
7. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A Trial of Lopinavir—Ritonavir in Adults Hospitalized With Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(19): 1787—99. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
8. Chen C., Zhang Y., Huang J. et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial. 2020. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4>.
9. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy>. Accessed on: 23.05.2020.
10. Beigel J. H., Tomashek K. M., Dodd L. E. et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
11. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; e201127. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
12. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8(4): 420—2. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
13. Wu Y., Xu X., Chen Z. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* 2020; S0889-1591(20)30357-3. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
14. Xiong T.-Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur. Heart J.* 2020; 41(19): 1798—800. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
15. Clerkin K. J., Fried J. A., Raikhelkar J. et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020; 141(20): 1648—55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
16. Schoenhagen P., Tuzcu E. M., Ellis S. G. Plaque vulnerability, plaque rupture and acute coronary syndromes: (multi)-focal manifestation of a systemic disease process. *Circulation*. 2002; 106(7): 760—2. DOI: 10.1161/01.cir.0000025708.36290.05.
17. Chu K. H., Tsang W. K., Tang C. S. et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int.* 2005; 67(2): 698—705. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x.
18. Puelles V. G., Lutgehetmann M., Lindenmeyer M. T. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 2020; NEJMc2011400. DOI: 10.1056/NEJMc2011400.
19. Cheng Y., Luo R., Wang K. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 97(5): 829—38. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
20. Anti-2019-nCoV Volunteers, Li Z., Wu M. et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. 2020. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.08.20021212v1.full.pdf>.
21. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234): 1417—8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
22. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(18): 1708—20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
23. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497—506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
24. Wu Ch., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; e200994. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.

25. Tang N., Dengju L., Xiong W., Ziyong S. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(4): 844—7. DOI: 10.1111/jth.14768.
26. Lodigiani C., Lapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.* 2020; 191: 9—14. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
27. Zhang L., Yan X., Fan Q. et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(6): 1324—9. DOI: 10.1111/jth.14859.
28. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F. et al. Covid-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb. Haemost.* 2020; 120(06): 998—1000. DOI: 10.1055/s-0040-1710018.
29. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J. Thromb. Haemost.* 2020. DOI: 10.1111/jth.14850.
30. Llitjos J.-F., Coclerc M., Chochois C. et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe covid-19 patients. *J. Thromb. Haemost.* 2020. DOI: 10.1111/jth.14869.
31. Lippi G., Plebani M., Henry B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 506: 145—8. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
32. Ranucci M., Ballotta A., Dedda U. D. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2020. DOI: 10.1111/jth.14854.
33. Helms J., Tacquard Ch., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intens. Care Med.* 2020; 1—10. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.
34. Klok F. A., Kruip M. J. H. A., Meer N. J. M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020; 191: 145—7. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
35. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T. F. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020. DOI: 10.1111/jth.14888.
36. Barnes G. D., Burnett A., Allen A. et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J. Thromb. Thromb.* 2020. DOI: 10.1007/s11239-020-02138-z.
37. Кубанов А. А., Дерябин Д. Г. Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани — вариантом ангиогенного отека легкого. *Вестник РАМН.* 2020; 75(2). Режим доступа: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/1347/1220>. [Kubanov A. A., Deryabin D. G. A New look at the COVID-19 pathogenesis: the disease is a generalized viral vasculitis and the lung tissue damage is a variant of angiogenic pulmonary edema. *Vestnik RAMN.* 2020; 75(2). Available at: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/1347/1220>. (in Russian)]
38. Marik P. EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol. 2020. Available at: https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf.
39. Schaller T., Hirschebuhl K., Burkhardt K. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA.* 2020; e208907. DOI: 10.1001/jama.2020.8907.
40. Menter T., Haslbauer J. D., Nienhold R. et al. Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020. DOI: 10.1111/his.14134.
41. Su H., Yang M., Wan Ch. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020; S0085-2538(20)30369-0. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
42. Fadel R., Morrison A. R., Vahia A. et al. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin. Infect. Dis.* 2020. DOI: 10.1101/2020.05.04.20074609.

Поступила 29.05.2020.

Принята к печати 17.06.2020.



М. П. ПОТАПНЕВ

КАК РАБОТАЕТ ИММУННАЯ СИСТЕМА. ЧАСТЬ 2. РОЛЬ Т- И В-ЛИМФОЦИТОВ

РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Беларусь

Изложены классические и современные представления о биологии и физиологии Т- и В-лимфоцитов, определяющих приобретенный иммунитет человека. Описаны этапы антиген(Аг)-зависимой и независимой дифференцировки Т- и В-лимфоцитов. Подробно изложены механизмы активации клеток и роль Аг-специфического клеточного рецептора, других клеточных и растворимых молекул, участвующих в усилении ответа Т- и В-лимфоцитов на Аг. Изложены современные данные о разнообразии субпопуляций Т- и В-лимфоцитов на основе фенотипических и функциональных (цитокинопомедованных) маркеров. Показана биологическая роль разнообразия Т- и В-лимфоцитов в норме и при патологических состояниях, включая заболевания человека. Сделано заключение о способности Т- и В-лимфоцитов выполнять Аг-специфические и неспецифические иммунные функции.

Ключевые слова: приобретенный иммунитет, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, дифференцировка, активация, субпопуляции клеток, фенотип, цитокины.

The article presents data on modern view on the T and B cells defining the acquired immunity biology and physiology. The antigen (Ag)-dependent and Ag-independent stages of the T and B cell differentiation are described. A detailed description of the cell activation and of the Ag-specific cell receptors, costimulatory molecules, cytokines participation in the T or B cell response to Ag enhancement is made. Modern data have been collected to determine the T or B cells subpopulations diversity based on phenotyping or functional assessment of producing cytokines. The value of the T or B cell diversity in the norm or in pathological states (including diseases) is demonstrated. It has been concluded that both T and B cells are able to carry out both the Ag-specific and Ag-nonspecific immune functions.

Key words: acquired immunity, T lymphocytes, B lymphocytes, differentiation, activation, cell subsets, phenotype, cytokines.

HEALTHCARE. 2020; 7: 16—32.

HOW IMMUNE SYSTEM WORKS. PART 2. THE ROLE OF T AND B LYMPHOCYTES

M. P. Potapnev

Классическая иммунология базируется на представлениях о Т- и В-лимфоцитах как иммунокомпетентных клетках, определяющих долгосрочный Аг-специфический клеточный и гуморальный иммунитет соответственно.

Т-лимфоциты получили свое название от тимуса — органа, в котором они образуются у человека и животных. Основные этапы Аг-независимого образования Т-лимфоцитов представлены на рис. 1.

Как видно из рис. 1, в процессе своего жизненного цикла Т-лимфоцит берет свое начало от лимфоидной клетки-предшественницы, образующейся в костном мозге и являющейся общей для всех лимфоидных клеток. Попадают в тимус менее 0,5% лимфоидных клеток-предшественниц, где они проходят процесс обучения и дифференцировки, связанный с образованием Т-клеточного рецептора ($\alpha\beta$ -ТКР), формированием его комплекса с молекулой CD3, разделением субпопуляций

Т-лимфоцитов на хелперы (CD3+CD4+) и Т-лимфоциты-киллеры (или цитотоксические Т-лимфоциты), имеющие фенотип CD3+CD8+. На до-тимическом этапе формируются врожденные Т-клетки, имеющие $\gamma\delta$ -ТКР (менее специфический по сравнению с $\alpha\beta$ -ТКР). Также до начала этапа реаранжировки β -цепи ТКР выделяются в качестве самостоятельной ветви как естественные киллерные (ЕК) клетки, а на начальных этапах реаранжировки $\alpha\beta$ -ТКР — в качестве самостоятельной ветви как естественные киллерные Т-клетки (ЕКТ). В результате созревания под действием тимического микроокружения в периферическую кровь мигрируют зрелые Т-лимфоциты, 85% которых имеют $\alpha\beta$ -ТКР, остальные 15% имеют $\gamma\delta$ -ТКР. Основные задачи тимического этапа созревания Т-лимфоцитов — создание пула клеток, способных с помощью $\alpha\beta$ -ТКР распознавать до 10^{15} различных антигенов (пептидов), а также ликвидация аутореактивных клонов клеток [2, 3] Эти задачи

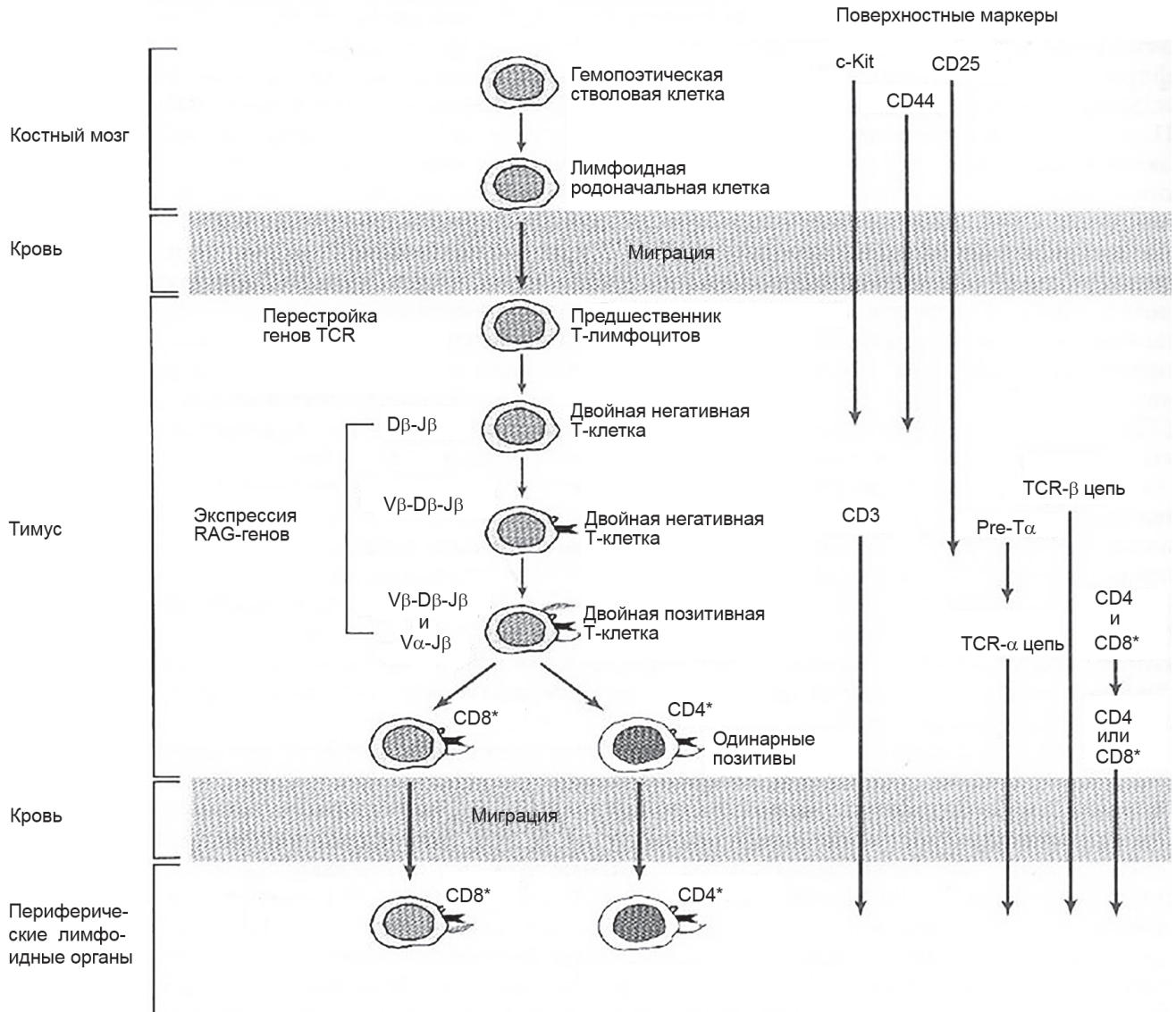
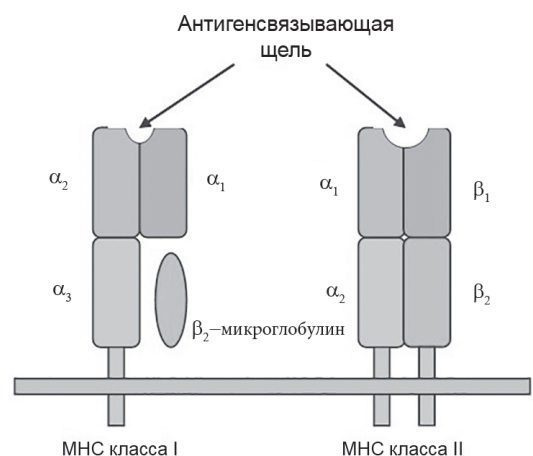


Рис. 1. Схема дифференцировки Т-лимфоцитов человека [1]

решаются на этапе двойных позитивных тимоцитов ($CD4+CD8+CD3+/\alpha\beta$ -ТКР+), где кортикальные эпителиальные клетки выступают в качестве антигенпредставляющих клеток (АПК), перерабатывающих все разнообразие возможных антигенов в виде пептидов и помещающих их в бороздки Бьоркмана — молекул главного комплекса гистосовместимости МНС (у человека называемого HLA) (рис. 2).

Ликвидация аутореактивных Т-лимфоцитов (формирование центральной иммунологической толерантности к аутоантигенам) происходит на этом же этапе за счет высокоаффинного взаимодействия аутологических пептидов с ТКР или избытка аутоантигенов, взаимодействующих с Т-клетками с ТКР, реагирующим с собственными пептидами [3]. Накопленное разнообразие распознаваемых

Рис. 2. Схема строения молекул МНС I и МНС II, несущих в антенсвязывающей щели Бьоркмана специфический антигенный пептид, включающий 9—11 и 14—25 аминокислот для распознавания Т-клеточным рецептором $CD3+CD8+$ и $CD3+CD4+$ Т-лимфоцитами соответственно [4]

антигенов/пептидов и появление признаков зрелости Т-лимфоцитов (CD3+CD4+CD45RA+ +CD31 Т-хелперов — тилических эмигрантов или цитотоксических CD3+ CD8+ Т-клеток) позволяют им циркулировать в периферической крови в ожидании Аг-специфического взаимодействия, происходящего, как правило, в лимфоузлах. Лимфоузлы, таким образом, являются органом, где локализован приобретенный иммунитет. В то же время существует различие в распределении CD3+CD4+ Т-клеток, CD3+CD8+ Т-клеток и из субпопуляций в периферической крови и лимфоузлах (табл. 1).

Как видно из табл. 1, в лимфоузлах, по сравнению с периферической кровью, выше содержание клеток памяти, активированных, активно мигрирующих и цитокинообразующих Т-клеток.

Аг-зависимый этап развития Т-лимфоцитов также проходит с участием ТКР, в то же время межклеточные взаимодействия и инструктивное влияние патологического процесса, поставляющего PAMPs, DAMPs, суперантигены (SEA, TSST-1, MMTV), медиаторы воспаления (цитокины, хемокины, молекулы адгезии) резко возрастают. При этом классифицируют в качестве 1-го сигнала антиген, 2-го сигнала — костимулирующие молекулы (CD80, CD86, CD40), 3-го сигнала — цитокины (ИЛ-1β, ИЛ-2, α-ФНО, ИНФ-γ, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-18 и др.) [6, 7]. Межклеточные взаимодействия Т-лимфоцитов и АПК, поставляющих антиген в виде пептида, ассоциированного с молекулами МНС, протекают в несколько другой последовательности (рис. 3) [8].

В качестве АПК обычно выступают дендритные клетки (ДК), макрофаги, В-клетки. Взаимодействие Т-клеток и АПК начинается с адгезивных молекул LFA-1 и ICAM-1, индуцированных на поверхности клеток, как правило, под действием цитокинов воспаления. Под действием цитокинов также повышается экспрессия на клетках костимулирующих молекул (CD28 — на Т-клетках, CD80 и CD86 — на АПК). Только следующим этапом идет взаимодействие Аг-распознающего ТКР на Т-клетках с антигенным

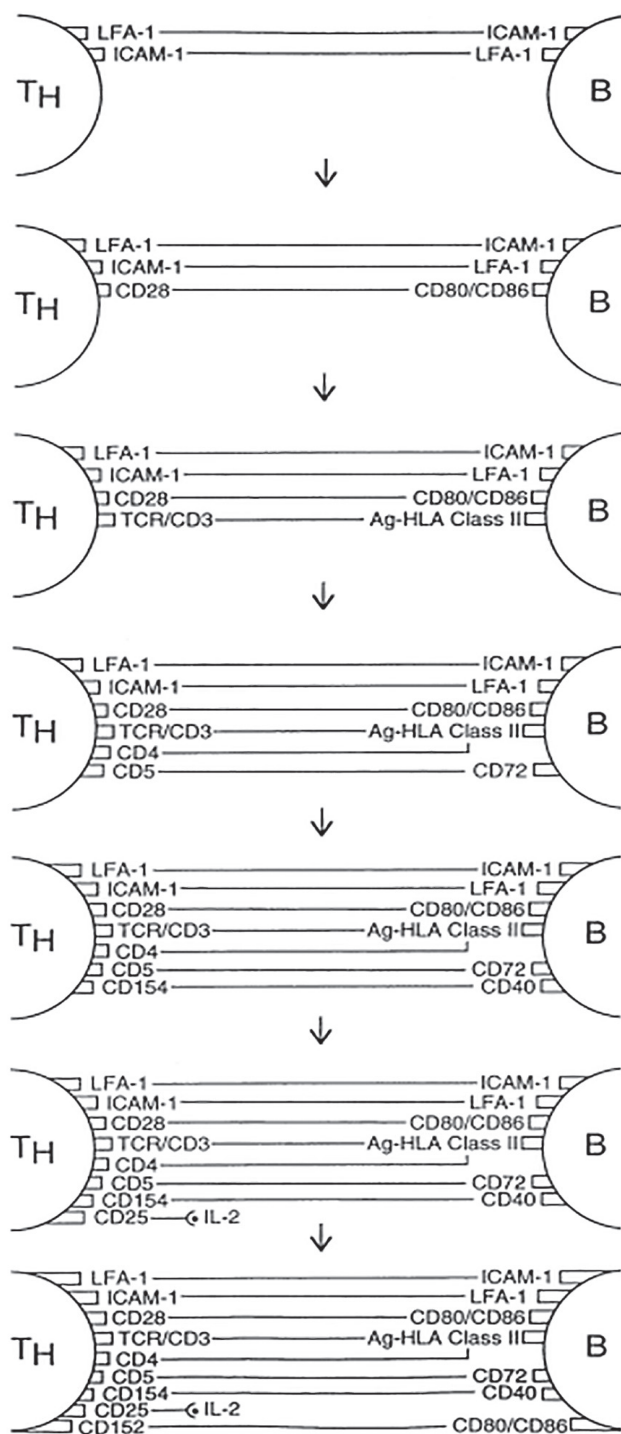


Рис. 3. Этапы взаимодействия Т-лимфоцитов (CD3+CD4+ Т-хелперов) и антигенпредставляющих клеток (В-лимфоцитов) [8]

Таблица 1

Распределение субпопуляций Т-клеток в периферической крови и лимфатических узлах [5]

Источник	Количество Т-клеток, экспрессирующих маркер, %						
	CD4	CD8	CD45RA	CD45RO	CD25	CCR5	ИНФ-γ
Лимфатический узел	73	18	3	88,4	5,1	19	22,2
Периферическая кровь	54	29	52,5	47,5	1,2	7,5	18,8

Примечание. CD45RA — маркер наивных клеток; CD45RO — маркер эффекторных и клеток памяти; CD25 — маркер активированных клеток; CCR5 — маркер мигрирующих клеток; ИНФ-γ — маркер цитокинообразующих (Th1) клеток.

пептидом, расположенным на молекулах HLA клеточной поверхности АПК. При этом молекулы CD4 на Т-клетках-хелперах взаимодействуют с HLA класса II (HLA-DR, HLA-DQ и др.) на АПК, а молекулы CD8 на Т-клетках-киллерах взаимодействуют с HLA класса I (A, B, C) на АПК. Последующее межклеточное взаимодействие включает усиление контакта Т-лимфоцита и АПК, в том числе экспрессию костимулирующих (CD40, CD154) и ингибирующих (CD72, CD152) молекул, определяя длительность и степень активирующего сигнала для Т-лимфоцитов [2, 8]. Таким образом, активация Ag-специфических Т-лимфоцитов усиливается в 100 раз и реализуется последующим каскадным взаимодействием ферментов Lck, Fyn, ZAP 70, фосфорилируемых в области ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) и активирующих транскрипционные факторы Nf-κB, AT-1 и др. (рис. 4).

Развитие Ag-специфического Т-клеточного ответа происходит в лимфоузлах, сопровождается клональной пролиферацией Ag-специфических Т-клеток, требует 4—5 дней. Одновременно с Ag-специфическим Т-клеточным ответом на патоген формируется разнообразие субпопуляций Т-клеток в зависимости от степени зрелости эффекторной функции (табл. 2) и функциональной направленности иммунных реакций (рис. 5).

Как видно из табл. 1 и 2, в периферической крови соотношение наивных Т-клеток, не получавших стимуляцию Ag (CD3+CD45RA+), и Ag-стимулированных Т-клеток памяти (CD3+CD45RA-/CD45RO+) составляет 1 : 1, в лимфоузлах наивные Т-клетки под действием Ag и АПК превращаются в эффекторные Т-клетки и Т-клетки памяти. Вблизи очагов

воспаления/повреждения наблюдается преобладание Т-клеток памяти и эффекторных Т-клеток над наивными Т-клетками. Т-клетки памяти обеспечивают быстрый ответ (в течение 1—2 дней) на патоген, в то время как наивным Т-клеткам необходимо 4—5 дней для активации и клональной пролиферации. Т-клетки центральной памяти дозревают до эффекторных клеток, мигрирующих в очаг повреждения и отвечающих выбросом цитокинов или цитотоксичностью в отношении поврежденных, инфицированных или опухолевых клеток-мишеней. При этом меняется биохимия функционирования иммунной системы. Наивные Т-клетки используют окислительное фосфорилирование, а Т-клетки памяти — аэробный гликолиз. Количество наивных Т-клеток, способных отвечать на новые Ag, с возрастом снижается, чем объясняется слабый эффект вакцинации и более

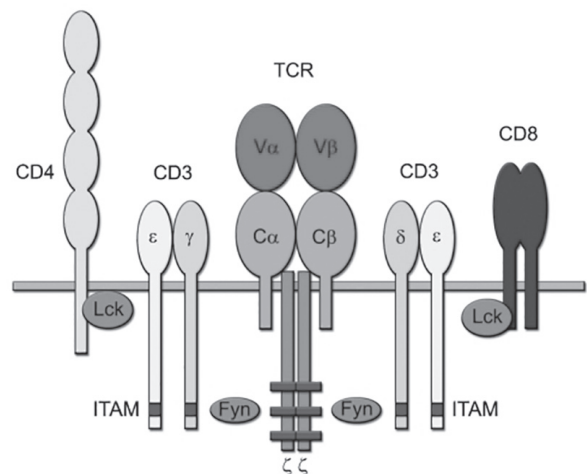


Рис. 4. Комплекс Т-клеточного рецептора (TCR) и вспомогательных молекул, обеспечивающих передачу (трансдукцию) сигнала с поверхности клеток в ядро с помощью транскрипционных факторов, активированных путем фосфорилирования ITAM участком ферментов комплекса [9]

Таблица 2

Формирование Ag-независимого разнообразия CD3+CD4+ или CD3+CD8+ Т-лимфоцитов человека [10, 11, с дополнениями]

Т-лимфоциты	Дополнительные маркеры	Локализация
T _N (наивные)	CD45RA+CD45RO-CD62L+CCR7+ (CD27+, CD28+CD95-)	Тимус, периферическая кровь, лимфоузлы
T _{SM} (стволовые)	CD45RA+CD45RO-CD62L+CCR7+ (CD28+CD95+),	Периферическая кровь, другое
T _{CM} (центральной памяти)	CD45RA-CD45RO+CD62L+CCR7+ (CD28+CD95+),	Периферическая кровь, другое
T _{EM} (эффекторные)	CD45RA-CD45RO+CD62L-CCR7-(CD27-CD28-CD95-)	Селезенка, печень, периферическая кровь
TEMRA (T _{EM} -CD45RA+)	CD45RA+CD45RO-CD62L-CCR7- (CD27-CD28-CD95-)	Периферическая кровь
T _{RM} (ткане-резидентные)	CD103+CD69+CD62L-CD27- (+ тканеспецифические хемокиновые рецепторы)	Кожа, легкие, кишечник, мозг

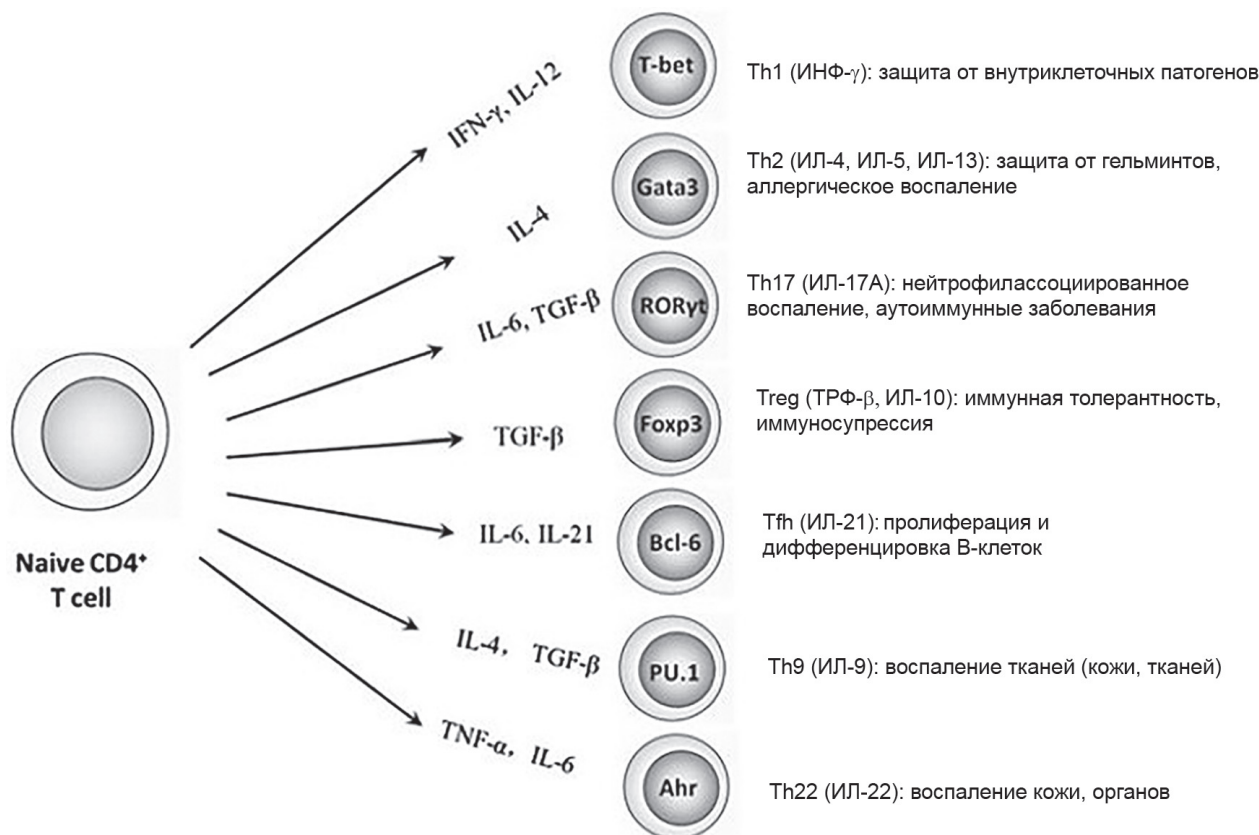


Рис. 5. Формирование Ag-независимого разнообразия Т-лимфоцитов в процессе формирования иммунного ответа на патоген [11, с дополнениями]

тяжелое течение заболеваний у лиц старше 65 лет.

Этапы «периферического дозревания» Т-лимфоцитов ассоциируются с изменением указанных фенотипических маркеров на поверхности клеток, формированием пула эффекторных Т-клеток (см. табл. 2). Второе направление «периферического дозревания» Т-лимфоцитов связано с созданием пула Т-лимфоцитов и ассоциированных клеток, характеризующихся секрецией определенного профиля цитокинов, что в конечном итоге формирует различные типы иммунных реакций (см. рис. 5).

Как видно из рис. 5, формирование различных типов CD3+CD4⁺ Т-хелперных клеток связано с различным набором индуцирующих цитокинов, определенными транскрипционными факторами и профилем основных продуцируемых цитокинов. Впервые на связь функциональной активности субпопуляций Т-клеток и продуцируемых ими цитокинов указали в 1986 г. Т. R. Mosmann и соавт. [12].

Th1 — Т-клетки (CD3+CD4+CXCR3+CCR1+CCR5+), определяющие иммунную защиту от внутриклеточных патогенов, таких как

Leishmania major, *Mycobacterium tuberculosis*, вирусов [13]. Th1-клетки характеризуются экспрессией транскрипционного фактора T-bet и секрецией цитокина ИНФ- γ и других (ИЛ-2, α -ФНО). Увеличение количества и активности Th1-клеток выявляется также при развитии и прогрессии рассеянного склероза и псориаза (вместе с Th17-клетками). Th1-клетки ассоциируются с признаками острого воспаления, сменяются затем Th2-клетками, подавляющими продукцию Th1-зависимых цитокинов, Th1-зависимые иммунологические реакции, интенсивность воспалительной реакции [12, 14].

Th2 — Т-клетки, играющие центральную роль в иммунной защите от гельминтов и других паразитов (*Nippostrongylus brasiliensis* и др.), которые ассоциируются также с аллергией. Дифференцировка Th2-клеток определяется транскрипционными факторами GATA3 и STAT6, основная функция которых — продукция цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13. Th2-клетки вызывают в В-клетках переключение классов иммуноглобулинов — с IgM на IgG и IgE, формирование M2-субпопуляции макрофагов, миграцию эозинофилов

в очаг локализации иммуновоспалительной реакции [13].

Th17 — клетки (CD3+CD4+CCR4+CCR6+), ассоциируемые с массивным воспалением и вовлечением нейтрофилов [7]. Это связывают со способностью секретируемых ими ИЛ-17А и ИЛ-17F вызывать миграцию нейтрофилов в очаг воспаления и их активацию. ТРФ-β и ИЛ-6 являются цитокинами, вызывающими дифференцировку наивных CD4+ Т-клеток в Th17-клетки [7, 15]. Основные транскрипционные факторы — ROR γ t, ROR α , STAT3. С Th17 связывают эффективную защиту против внеклеточных микроорганизмов (бактерии и грибы), таких как *Propionibacterium acnes*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Toxoplasma gondii*. Вместе с Th1, продуцирующими ИФ-γ, Th17-клетки участвуют в иммунной защите от *Mycobacterium tuberculosis*. Кроме того, с повышенной активностью Th17 и выделяемыми ими цитокинами ИЛ-17А, ИЛ-17 F, ИЛ-21, ИЛ-22, ГМ-КСФ связаны развитие и прогрессирование таких заболеваний, как псориаз, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, язвенная болезнь, бронхиальная астма. Th17-клетки инфильтрируют опухолевое микроокружение и рекрутируют CD8+ Т-клетки, ЕК и ДК, участвующие в противоопухолевой защите [7].

Tfh — Т-фолликулярные хелперные клетки (CD3+CD4+CCR7+CXCR5+ICOS+ PD-1+), секретирующие ИЛ-21. Они участвуют в дифференцировке и селекции Ag-стимулированных В-лимфоцитов в зародышевых центрах лимфоузлов. Характеризуются экспрессией транскрипционного фактора Bcl6, костимулирующих молекул CD40L, ICOS, секрецией стимулирующих В-клетки ИЛ-21 и ИЛ-4 [15, 16]. Циркулирующие в периферической крови Tfh, мигрировавшие из лимфоузлов, относят к клеткам памяти, несущим хемокиновый рецептор CXCR5. Tfh участвуют в первичном и вторичном иммунном ответе, обеспечивая образование антител и переключение классов антител с IgM на IgG. Увеличение количества и активности Tfh наблюдают при аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка (СКВ), ювенильный дерматомиозит, ревматоидный артрит, миастения гравис (МГ) и др.). Tfh наряду с Th2 участвуют в образовании высокоаффинных антител класса IgE к аллергенам (аэрозольным) [17].

Th9 — клетки, которые секретируют ИЛ-9. Они участвуют в защите от внеклеточных паразитарных и грибковых инфекций, при поражении кожи и легких, оказывают противоопухолевую защиту при меланоме. Характеризуются экспрессией транскрипционного фактора PU.1 [13]. Часто образуются под действием ИЛ-4 и ТРФ-β [15]. Th9 вместе с Th2 участвуют в защите от внеклеточных паразитов [18]. Повышенная активность Th9 и продукция ИЛ-9 коррелируют с активностью язвенного колита, рассеянного склероза, с аллергическими заболеваниями [19]. При этом Th9 функционируют совместно с врожденными лимфоидными клетками (ВЛК), также секретирующими ИЛ-9.

Th22 — клетки, секретирующие ИЛ-22, а также ИЛ-13, α-ФНО, ИЛ-26, ИЛ-33. Как и Th17, Th22 экспрессируют рецепторы хемокинов CCR4 и CCR6. Жизнеспособность и пролиферация Th22 зависят от транскрипционного фактора AHR (aryl hydrocarbon receptor) и ROR γ t [20]. Образование Th22-клеток поддерживается ИЛ-23, ИЛ12, ИЛ-6 с α-ФНО, но ингибируется в присутствии ТРФ-β [15]. Экспрессия CCR4 и CCR10 рецепторов хоуминга к коже предполагает быструю миграцию Th22-клеток в кожу для обеспечения антимикробной защиты, а также заживления и ремоделирования поврежденных тканей кожи [21]. Th22-клетки также вовлечены в иммунопатологические реакции кожи при псориазе, атопической экземе, аллергическом контактном дерматите, при язвенном колите, стимулируют рост опухолевых клеток при аденокарциноме легких, гепатоцеллюлярной карциноме, задействованы при патологии печени [20, 21].

Т-регуляторные (Трег.) клетки (CD3+CD4+CD25++Foxp3+ CD127+/-) являются важными регуляторами, контролирующими толерантность к собственным антигенам, секретируют ИЛ-10. Их функция связана с транскрипционным фактором Foxp3. Они начинают образовываться одновременно при наличии активирующих сигналов для наивных CD4+ Т-клеток, чему активно способствуют ТРФ-β и низкие дозы ИЛ-2 [22]. Их основная функция — ограничение величины иммунного ответа и сохранение иммунологической толерантности к аутоантигенам. CD3+CD4+FoxP3+ Трег.-клетки у человека разделяют на 3 субпопуляции: покоящиеся (CD45RA+FoxP3^{low}), активированные (CD45RA-FoxP3^{high}) и эффекторные (CD45RA-FoxP3^{low}) [23]. Наличие эффекторных Трег.-клеток

в опухолевом микроокружении ассоциируется с увеличением продолжительности жизни пациентов с колоректальным раком, а наличие активированных Трег.-клеток — с ее снижением у онкологических пациентов. Толерогенную активность Трег.-клеток связывают с продукцией ингибиторных цитокинов (ТФ- β ИЛ-10, ИЛ-35) и экспрессией ингибиторных рецепторов (CTLA-4, PD-1, LAG3, TIGIT, TIM3). В опухолевом микроокружении Трег.-клетки вызывают подавление противоопухолевой защиты, опосредованной Th1- и Th17-зависимыми лимфоидными клетками [23]. При аутоиммунных процессах Трег.-клетки подавляют Th1- и Th17-зависимые процессы воспаления органов и тканей [24]. В медицинской практике количественный дефицит Трег.-клеток практически не встречается. В то же время при аутоиммунных заболеваниях (рассеянный склероз, РА, МГ и др.) выявляется дефицит отдельных ключевых ингибиторных молекул (CTLA-4) или функциональная недостаточность Трег.-клеток в отношении классических Т-лимфоцитов [25]. Полагают, что Трег.-клетки действуют не столько на активированные эффекторные, сколько на покоящиеся аутоиммунные лимфоциты, в том числе вне обострения заболевания [25].

Многие авторы обращают внимание на то, что важна не только функциональная дифференцировка наивных CD3+CD4+ Т-лимфоцитов в клетки памяти Th1, Th2, Th9, Tfh, Th17, Th22, Трег.-лимфоциты. Клинически важен баланс этих субпопуляций лимфоцитов, поскольку он связан с активностью, стадией, типом и прогнозом заболевания. Долгое время (1986—2000 гг.) оценивали баланс Th1/Th2-клеток как соотношение клеток, определяющих острое воспаление (ИНФ- γ +), и клеток с противовоспалительным действием, стимулирующим антителообразование и ангиогенез. В настоящее время преимущественно оценивают соотношение Th17/Трег.-клеток в периферической крови, хотя для отдельных органов и тканей важно наличие избытка Th1-, Th2- или Th17-субпопуляций Т-клеток [13, 24]. Баланс Th1/Th2 важен при оценке прогрессии и прогноза СПИДа [21]. Соотношение Th17/Трег.-клеток необходимо для мониторинга течения и эффективности лечения аутоиммунных заболеваний, псориаза, язвенного колита, ревматоидного артрита, рассеянного склероза [24]. При эффективном лечении СКВ наблюдали снижение соотношения

(Тэф.+Th17)/Трег.-клеток по сравнению с исходным уровнем. Иммунофенотипически Трег.-клетки оценивали как CD3+CD4+CD25^{hi}CD127^{low}, Т-эффекторные клетки, отвечающие за продукцию антител — как CD3+CD4+CXCR5+PD1+CCR7^{low}, Th17-клетки, отвечающие за воспаление — как CD3+CD4+CXCR3-CCR6+CCR4+CCR7^{low} [26]. Баланс функциональных субпопуляций Th-клеток может меняться на разных стадиях заболевания и зависит от цитокинов, индуцирующих их образование из наивных CD3+CD4+ Т-клеток или трансдифференцировку из одной субпопуляции в другую [15, 25].

Иммунный ответ на патоген имеет свои закономерности и, как правило, вслед за активацией наивных клеток формируются эффекторные и клетки памяти, что позволяет удалить патоген, продукты его разрушения и перейти к программе тканевого восстановления. Это занимает, как правило, около 10—14 дней. В то же время более длительная циркуляция патогена приводит к перестройке иммунных механизмов с формированием нового баланса активированных и ингибиторных субпопуляций клеток. Хронизация патологического процесса сопровождается экспрессией CD160, 2B4/CD244 ингибиторных рецепторов (CTLA-4, PD1, LAG3, TIGIT, TIM3) на части эффекторных и Т-клетках памяти [27]. Это не является иммунным нарушением, но способно снизить величину иммунновоспалительного ответа на хроническое присутствие патогена (хроническая вирусная инфекция, аутоантигены, длительно незаживающее повреждение, опухолевый узел). Экспрессия ингибиторных рецепторов таких «истощенных» Т-клеток сопровождается снижением секреции ИНФ- γ и α -ФНО, цитотоксической активностью этих и эффекторных Т-клеток. Формирование «истощенных» CD3+CD4+ и CD3+CD8+ Т-клеток происходит из пула клеток-предшественниц и находится под контролем транскрипционных факторов ID2, BLIMP1, требует участия Tbet и TOX. При этом устанавливается баланс между классическими клетками-эффекторами и клетками памяти с одной стороны, и «истощенными» Т-клетками с иммунорегуляторной функцией — с другой. Их наличие описано при вирусном гепатите В, СПИДе, онкологических заболеваниях.

В настоящее время рассматривают систему ингибиторных молекул на разных этапах

функционирования CD3+CD4+ Т-хелперных клеток (рис. 6) [29]. При этом состояние покоя и периферической толерантности для наивных Т-клеток обеспечивается ингибиторными VISTA (V-type immunoglobulin domain-containing suppressor of T cell activation) рецепторами, CTLA-4-ингибиторная молекула активированных Т-клеток, PD-1 — поздняя ингибиторная молекула эффекторных и хронически активированных Т-клеток. VISTA экспрессируется на 97% наивных Т-клетках-хелперах и теряется при воспалении [28].

Наряду с CD3+CD4+ Т-клетками-хелперами в периферической крови и лимфоузлах содержатся цитотоксические CD3+CD8+ Т-лимфоциты (см. табл. 1). Они необходимы для удаления клеток, инфицированных вирусами, паразитирующими простейшими, внутриклеточными бактериями, опухолетрансформированными клетками. Цитотоксические CD3+CD8+ Т-клетки также вовлечены в аутоиммунные заболевания (сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз) и повреждение инфицированных клеток человека (туберкулез легких) [29]. Они имеют $\alpha\beta$ -ТКР, распознающий антигенные пептиды в комплексе с молекулами МНС класса I. Как и для CD3+CD4+ Т-клеток-хелперов, Аг-специфическая дифференцировка цитотоксических CD3+CD8+ Т-лимфоцитов требует «представления» антигенного пептида (размером 15—25 аминокислот) в щели Бьоркмана молекулы МНС класса I, костимулирующих молекул АПК и цитокинов (рис. 7). Наличие антигенного стимула позволяет дифференцироваться наивной цитотоксической Т-клетке в эффекторную и/или Т-клетку памяти. Этот процесс является цито-

кинзависимым (интерфероны, ИЛ-12). Цитотоксические эффекторные Т-клетки после распознавания Аг на поверхности клетки-мишени убивают ее путем некроза (гранзим-перфориновый путь) или апоптоза (через рецептор к α -ФНО или CD95).

В условиях *in vitro* цитотоксические Т-клетки способны убить вирусинфицированные или опухолевые клетки в течение 40—50 мин, в условиях *in vivo* — в течение 4—6 ч. Цитотоксические CD3+CD8+ Т-лимфоциты при антигенной стимуляции зависят от Аг-специфических Т-клеток-хелперов, но требуют меньше костимулирующих взаимодействий по сравнению с CD3+CD4+ Т-клетками-хелперами [2, 28].

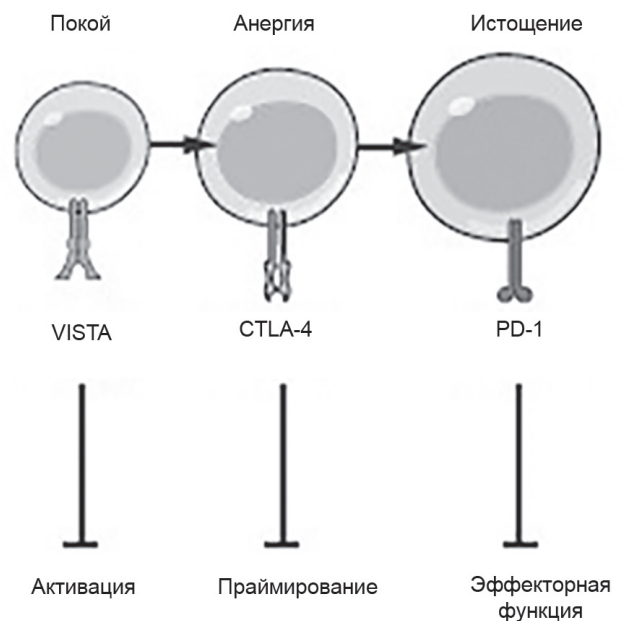


Рис. 6. Ингибиторные рецепторы CD3+CD4+ Т-клеток, находящиеся в состоянии покоя, активации, длительной активации [28]

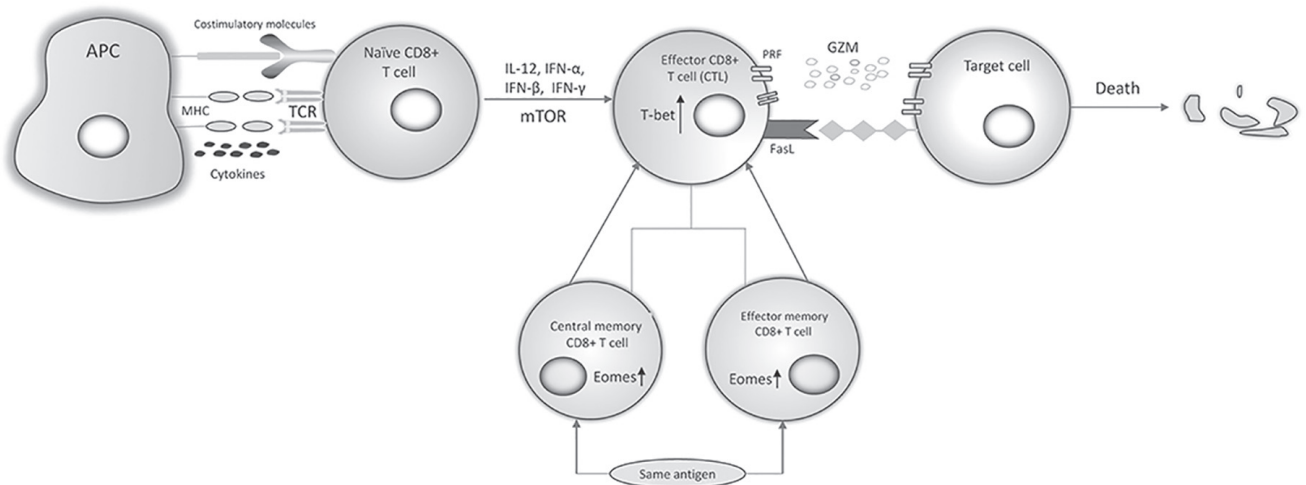


Рис. 7. Схема активации цитотоксических CD8+ Т-клеток [29]

По фенотипическим маркерам цитотоксические CD3+CD8+ Т-лимфоциты имеют такое же разделение на субпопуляции (см. таб. 2), как и CD3+CD4+ Т-клетки-хелперы [30]. Наиболее иммунологически активной субпопуляцией цитотоксических CD3+CD8+ Т-лимфоцитов считают цитотоксические эффекторные Т-клетки памяти, имеющие фенотип CD3+CD8+CD27-CD28-CD45RA+/-перфорин+/-гранзимы А, В+ [31, 32]. Они обладают мощным противовирусным и противоопухолевым потенциалом. Функциональное разделение субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов по продукции цитокинов ИНФ- γ , ИЛ-4 и ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-17, ИЛ-10 также позволяет выделять соответственно Тс1, Тс2, Тс9, Тс17, CD3+CD8+ Трег-клетки аналогично субпопуляциям CD3+CD4+ Т-клеток-хелперов. При этом аналогов субпопуляций Tfh и Th22 среди цитотоксических CD3+CD8+ Т-лимфоцитов пока не выделяют (рис. 8).

При длительном течении патологического процесса (рак, вирусные гепатиты) среди цитотоксических CD3+CD8+ Т-лимфоцитов появляются субпопуляции «истощенных» Т-клеток, экспрессирующие ингибиторные молекулы

(CTLA-4, PD1, LAG3, TIGIT, TIM3) и «стареющие» Т-клетки, теряющие цитотоксическую активность и продуцирующие провоспалительные цитокины ИЛ-6 и ИЛ-8 [32]. Клиническое значение цитотоксических CD3+CD8+ Т-лимфоцитов не ограничивается их решающей ролью в противовирусном и противоопухолевом иммунитете. Они играют немаловажную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний [29]. Так, при аутоиммунном тиреоидите и болезни Грейвса количество цитотоксических Т-клеток в периферической крови снижается и они обнаруживаются в пораженной щитовидной железе. Одновременно эти клетки подавляют активность Th2- и В-клеток, продуцирующих аутоантитела к антигенам щитовидной железы. При рассеянном склерозе количество цитотоксических CD3+CD8+ Т-лимфоцитов в 3—10 раз превышает количество Т-клеток-хелперов в пораженной ткани. Одновременно возрастает количество CD3+CD8+ Трег-клеток, подавляющих воспаление нервной ткани, поддерживаемое Т-клетками-хелперами. При системной склеродермии и витилиго возрастает количество цитотоксических CD3+CD8+ Т-лимфоцитов в периферической крови, а также

продуцируемых ими ИЛ-13 и ИНФ- γ , вовлеченных в поражение кожи. При СКВ в периферической крови также повышается количество цитотоксических CD3+CD8+ Т-лимфоцитов, секретирующих перфорин и гранзимы, что коррелирует с активностью заболевания. При сахарном диабете 1-го типа цитотоксические CD3+CD8+ Т-лимфоциты инфильтрируют поджелудочную железу и повреждают β -клетки, продуцирующие инсулин. При тяжелой апластической анемии цитотоксические CD3+CD8+ Т-лимфоциты повреждают кроветворные клетки костного мозга, усиливая тяжесть этого генетически обусловленного заболевания.

В-лимфоциты представляют второй тип иммунокомпетентных клеток, обладающих

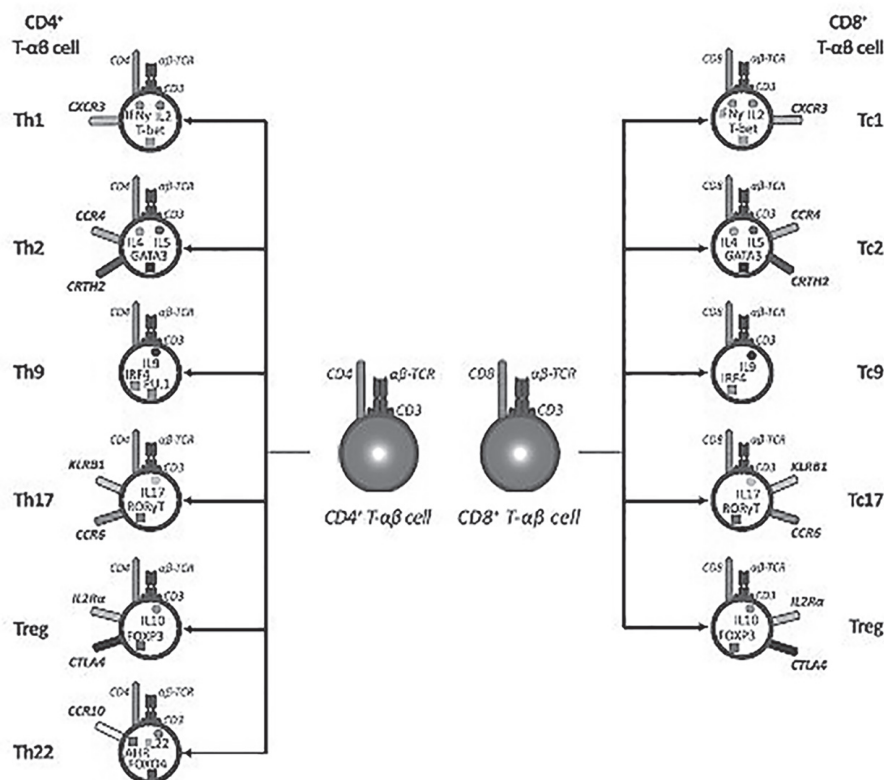


Рис. 8. Формирование Ag-независимого функционального разнообразия CD3+CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов в сравнении с CD3+CD4+ Т-клетками-хелперами [30]

Аг-специфическим В-клеточным рецептором ($\alpha\beta$ -ВКР) и формирующим приобретенный иммунитет. Название происходит от *bursa of Fabricius* — лимфоидного органа у птиц, где образуются В-клетки. Основное предназначение В-клеток — их созревание в антителообразующие клетки (АОК). У человека клетки-предшественницы В-лимфоцитов находятся в костном мозге, где из общей кроветворной клетки образуется лимфоидная стволовая клетка — родоначальница Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, ЕК и других врожденных лимфоидных клеток (рис. 9). Лимфоидная стволовая клетка поддерживается транскрипционным фактором Ikaros, созревание В-клеток на этом этапе определяется транскрипционным фактором Pax5.

В процессе созревания В-лимфоциты меняют свои фенотипические маркеры, проходя 3 стадии центральной дифференцировки в костном мозге, а затем — 3 стадии периферической дифференцировки в лимфоузлах или селезенке. Как видно на рис. 9 и 10, в костном мозге В-лимфоциты проходят стадии про-В-клетки, пре-В-клетки, незрелые В-клетки. В периферическую кровь мигрируют наивные

В-лимфоциты с фенотипом CD19+CD20+CD21+CD38-CD27-slgM+slgD+, составляющие 60—70% от всех циркулирующих В-клеток. Остальные 20—30% составляют В-клетки памяти, которые имеют переключение тяжелых цепей поверхностных Ig (slgM+slgD+ > slgM+ > slgG+ > slgA+ > slgE+), высокую экспрессию внутриклеточного рецептора TLR9, поверхностных рецепторов к цитокинам (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и др.), отсутствие CD5 и CD23.

В настоящее время выделяют «транзиторные» В-клетки как ранние эмигранты из костного мозга в периферическую кровь, занимающие место на этапах созревания В-клеток между незрелыми и наивными В-клетками. Они имеют фенотип CD19+CD24+CD38+CD27-CD10++ slgM+ slgD+ [34]. Дифференцировка наивных В-клеток (CD19+CD20+CD38-CD27-CD10-slgM+slgD+) в В-клетки памяти является Аг-зависимой, без чего они отмирают через несколько дней рециркуляции в периферической крови. Большинство В-клеток памяти находятся в селезенке, миндалинах, лимфоузлах. Миграция В-клеток в лимфоузлы происходит под действием хемокинов CXCL12/SDF-1,

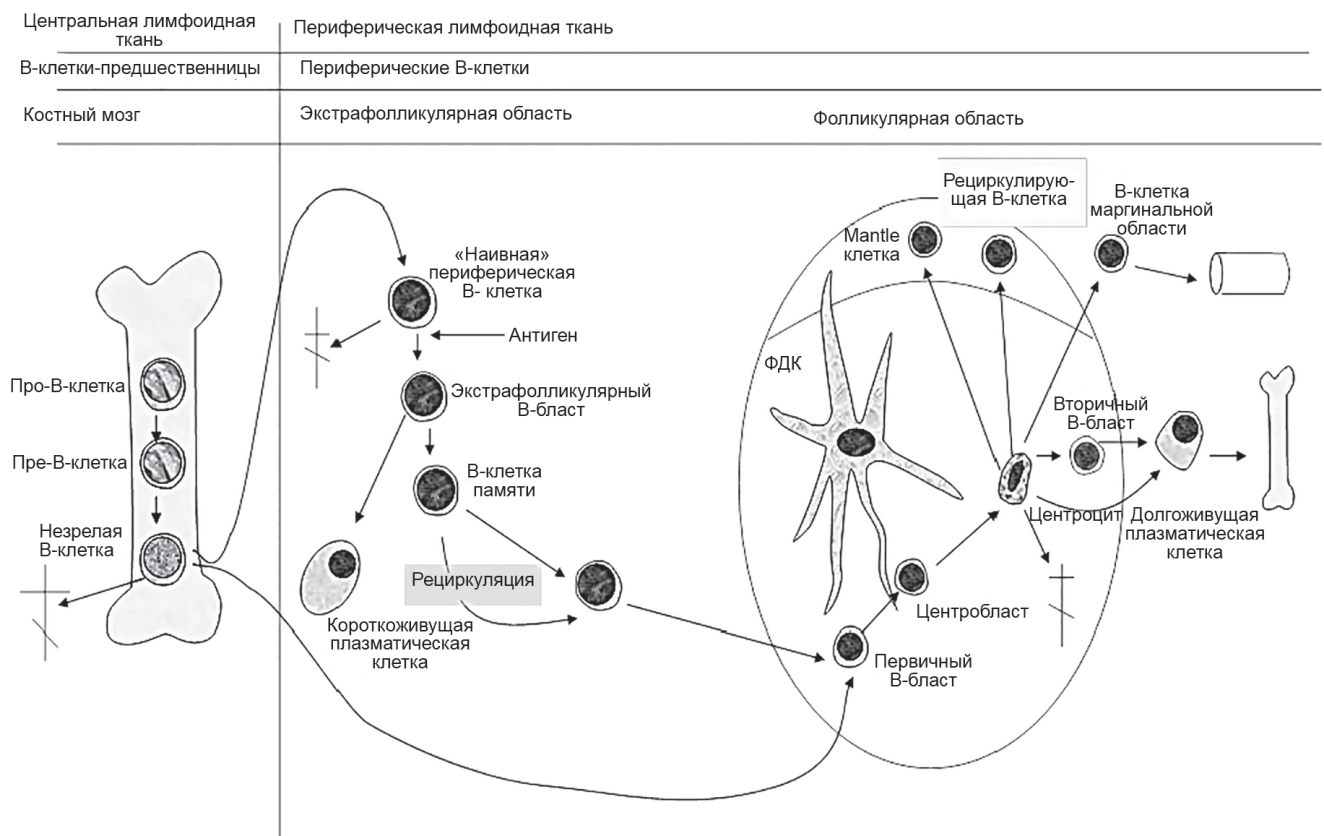


Рис. 9. Схема Аг-независимого (костный мозг) и Аг-зависимого (периферическая кровь и лимфоидные органы) этапов миграции и дифференцировки В-лимфоцитов человека

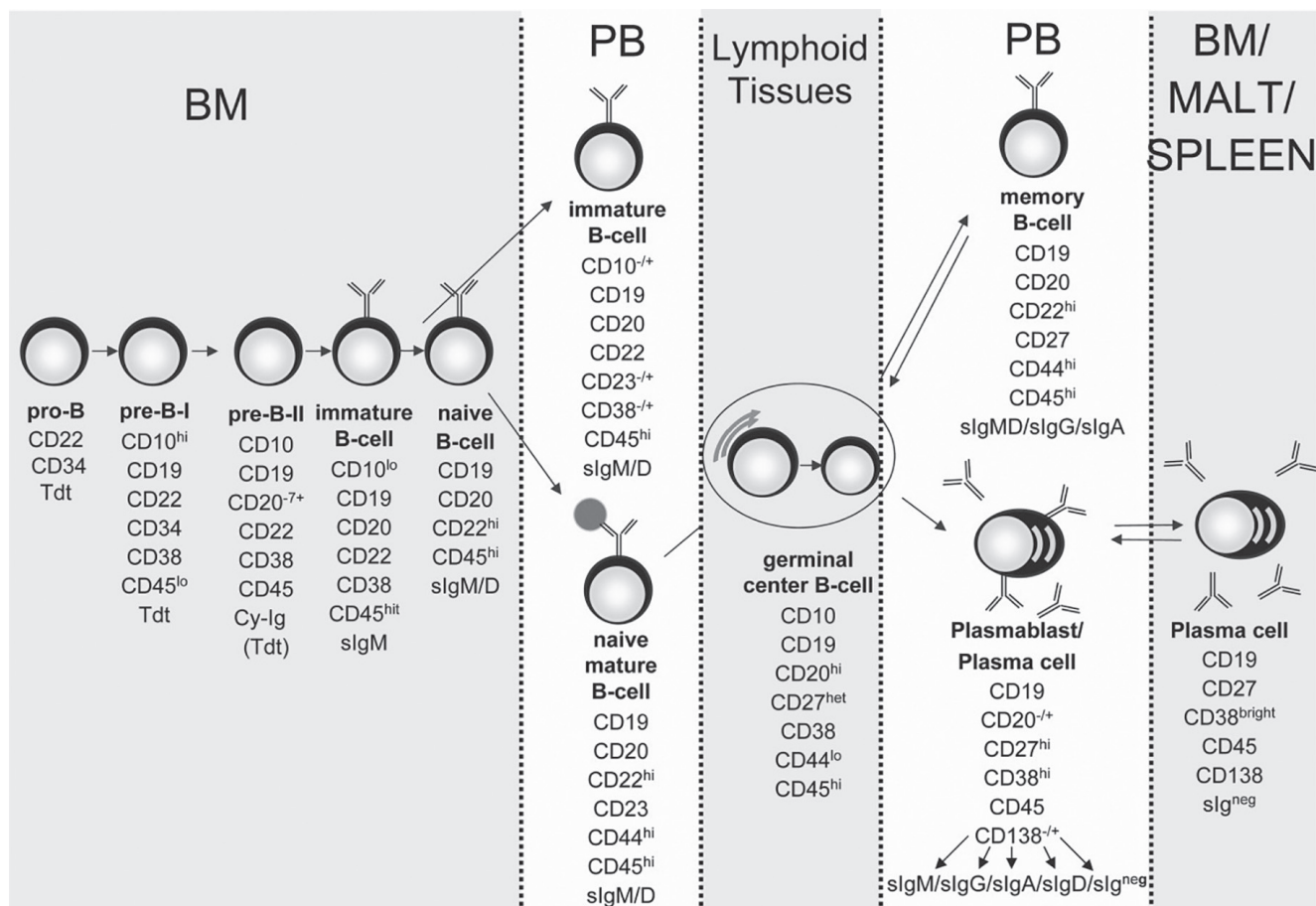


Рис. 10. Динамика изменения фенотипа В-клеток человека в процессе Ag-зависимого и Ag-независимого этапов дифференцировки [33]: BM — костный мозг; PB — периферическая кровь; MALT — лимфоидная система, ассоциированная со слизистыми оболочками

CXCL13/BLC/BCA-1, CCL20/MIP-3 α , CCL19/MIP-3 β , взаимодействующих соответственно с рецепторами CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7 на В-клетках. В маргинальной зоне лимфатических узлов происходит Т-независимое образование антител и нормальных антител В-клетками, а в зародышевых зонах лимфоузлов — Т-зависимое образование высокоаффинных антител. В-клетки при распознавании специфического Ag, представляемого фолликулярными ДК (FDC), одновременно контактируют с Ag-специфическими CD3⁺CD4⁺ Tfh-клетками, активируются и мигрируют в область «зародышевых центров» лимфоузлов, где в темной зоне зародышевого центра происходят их пролиферация, соматические гипермутации, переключение классов тяжелых цепей иммуноглобулинов. В светлой зоне «зародышевых центров» в присутствии Ag происходит созревание аффинитета $\alpha\beta$ -ВКР, что приводит к клональному накоплению (селекции) Ag-специфических В-клеток, подверга-

ющихся последующей дифференцировке в плазматические клетки.

Сам $\alpha\beta$ -ВКР устроен аналогично ТКР (рис. 11) и состоит из 2 легких и 2 тяжелых цепей Ig, распознающих Ag, и 2 ассоциированных трансмембранных молекул Ig α Ig β (CD79 $\alpha\beta$), содержащих ITAM-мотивы, позволяющие путем фосфорилирования передавать активирующий сигнал от ВКР к транскрипционным факторам, вызывающим активацию генома В-клетки. Следует отметить, что на костномозговом этапе созревания В-клетки экспрессируют пре-В-клеточный рецептор, являющийся дифференцировочным маркером. Помимо $\alpha\beta$ -ВКР, Ag-специфическая активация В-клетки зависит от корецепторов (CD19, CD21, CD81, CD225/IFITM3, CD32/Fc γ RII) и костимулирующих молекул (CD20/CD45). При этом ряд костимулирующих молекул В-клетки участвует в дополнительном вовлечении Ag в виде иммунных комплексов Ag и антител (АТ) (корецептор CD32)

или комплексов Ag+C3d компонента комплемента (корцептор CD21/CR2, взаимодействующий с CD19). Активирующие сигналы для В-клеток уравниваются негативной регуляцией, опосредованной через CD5 и CD22 поверхностные молекулы [33]. В качестве костимулирующих молекул взаимодействия с CD3+CD4+ Tfh-клетками-хелперами в ответ на Ag белкового происхождения выступают (на В-клетках) молекулы HLA класс I, CD40, CD80, CD86, ICOSL, TACI, BAFF-R [36]. Важную роль в пролиферации Ag-специфических В-клеток играет ИЛ-21, секретируемый Tfh. При первичном иммунном ответе функцию Т-клеток могут выполнять ЕКТ-клетки и ВЛК 2. При вторичном иммунном ответе на Ag изотипспецифические В-клетки памяти взаимодействуют с Tfh-клетками памяти, обеспечивая быстрое образование АОК. Вторичный иммунный ответ В-клеток памяти больше связан с костимулирующими молекулами TACI и BAFF-R, взаимодействующими соответственно с растворимыми APRIL и BAFF, а также с ICOSL на поверхности В-клетки, взаимодействующим с ICOS на Tfh-клетках [36].

Образование АТ является основной функцией В-клеток. В плане их образования В-клетки разделяют на В1, происходящие первоначально из печени (одно из мест эмбрионального кроветворения) и В2, происходящие из костного мозга и локализованные в маргинальной зоне (MZ) и фолликулах (FO) лимфатической системы [37]. В1-клетки часто находятся в составе лимфоидной системы слизистых оболочек организма человека и распознают собственные Ag. В1-клетки ассоциируют с секрецией полиреак-

тивных IgA и естественных IgM, участвующих в Т-независимом распознавании нормальной микрофлоры и апоптотических клеток. При аутоиммунной патологии (атеросклероз, СКВ) секретируемые В1-клетками Ig оказывают протективное действие [38]. Образование АТ против группоспецифических Ag эритроцитов системы АВ0 также связано с В1-клетками. В1-клетки разделяют на 2 субпопуляции: В1а-клетки (CD11b+CD5+) и В1b-клетки (CD11b+CD5-). MZ В2-клетки, как и В1-клетки, распознают с помощью TLRs рецепторов Т-независимые Ag с образованием полиреактивных АТ и нормальных IgM. MZ В2-клетки после распознавания Т-зависимых Ag мигрируют в фолликулярную зону лимфоузлов и селезенки для созревания в АОК. Отличительной способностью FO В2-клеток является их высокая генетическая нестабильность после взаимодействия с Ag и Т-клетками, проявляющаяся в возможности переключения класса (тяжелых цепей) Ig (CSR), что наблюдается также и у MZ В2-клеток, и высоком уровне соматических гипермутаций (SHM), обеспечивающих резкое повышение аффинитета (силы взаимодействия) АТ, секретируемых образовавшимися короткоживущими плазматическими клетками. FO В2 после Ag-стимуляции также образуют длительно живущие В-клетки памяти [39]. Такое разделение В-клеток принципиально важно для понимания природы аутоиммунных заболеваний (СКВ, ревматоидный артрит), которые преимущественно связаны с секрецией В2-клетками высокоаффинных АТ и наличием «патогенных» Ag-специфических Tfh-клеток, оказывающих помощь данным В2-клеткам [40]. При этом высокоаффинные АТ, взаимодействуя с комплементом, формируют провоспалительные иммунные комплексы. А полиреактивные естественные АТ, секретируемые АОК, происходящими из В1-лимфоцитов, наоборот, обладают противовоспалительным действием. Как В1-клетки, так и MZ В2-клетки не требуют значительной пролиферации после стимуляции Ag, но позволяют быстро получить АОК, секретирующие низкоаффинные АТ. FO В2-клетки памяти также не проявляют высокой пролиферативной активности, но требуют кооперации с Ag-специфическими Tfh-клетками [39]. Созревающие в «зародышевых (герминативных) центрах» лимфоузлов плазмобласты начинают секретировать АТ различных изоформ, которые имеют непродолжительные

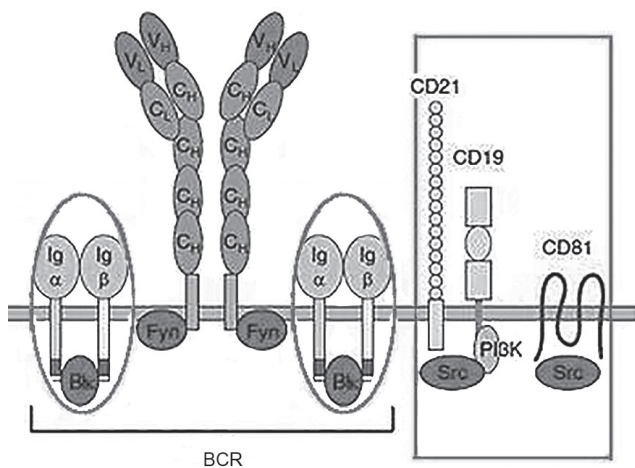


Рис. 11. В-клеточный рецептор (BCR) и его активирующие корцепторы CD19, CD21, CD81 [35]

сроки выживания. Этапы созревания плазматических клеток из В-клеток сопровождаются полным изменением фенотипа и появлением функции образования высокоаффинных АТ (табл. 3).

Как видно из табл. 3, созревание плазматических клеток из В-клеток происходит через этапы короткоживущих клеток, в то время как конечные долгоживущие плазматические клетки (зрелые плазмоциты) локализуются преимущественно в костном мозге. Основным транскрипционным фактором, обеспечивающим жизнеспособность и функцию зрелых плазмоцитов, является BLIMP1, замещающий предшествующие Pax5, IRF4, XBP1. Локализация плазмоцитов зависит от цитокинов. В местах хронического воспаления в органах и тканях она связана с хемокинами CXCL9/Mig, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC, а локализация в костном мозге — с CXCL12/SDF-1 $\alpha\beta$ [41]. При этом длительное выживание плазматических клеток в костном мозге поддерживается, в том числе, выделением растворимых факторов APRIL и ИЛ-4 эозинофилами, локализованными рядом с плазматическими клетками [39].

Учитывая, что основная функция В-клеток — секреция АТ, остановимся кратко на иммуноглобулинах (Ig) — гликопротеинах периферической крови, с которыми связана активность АТ. Молекулы Ig состоят из легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов, включающих Ag-распознающие (VL, VH) и эффекторные (CH) глобулярные домены. Более подробно строение и функция Ig были изучены в 1950-х гг. и рассмотрены в учебниках по иммунологии [2, 42]. Как видно из табл. 4, в периферической крови человека имеется 4 основных циркулирующих класса

(изотипа) иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA, IgE). IgD является обычно мембранно-связанным (с В-клетками) белком, обнаруживаемым при ряде лимфопролиферативных заболеваний. IgG, являющийся основным классом Ig (70—75%), дополнительно разделяют на 4 субкласса (аллотипа): IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.

Как видно из табл. 4, выделение отдельных классов Ig и субклассов IgG связано с особенностями строения молекул и различиями функций. Нельзя забывать, что в ходе иммунного ответа на Ag (патогены) АТ класса IgM замещаются на АТ класса IgG, что обеспечивает усиление аффинности АТ как критерия силы связывания с Ag (рис. 12).

Аффинность как мера биологической активности АТ важна в практической медицине. Для диагностических целей используют АТ с константой диссоциации (Kd) не менее 10^{-7} — 10^{-8} М, для лечебного применения — с Kd не менее 10^{-9} М. Выявление АТ класса IgM обычно свидетельствует о свежем инфекционном процессе, а АТ класса IgG — о хроническом или ранее перенесенном инфекционно-воспалительном процессе. При этом потенциальное разнообразие распознаваемых Ag у АТ составляет 10^{16} , а с учетом мутаций в ходе иммунного ответа — до 10^{30} [43].

Путь от врожденного к приобретенному иммунитету — это дорога от полиреактивных нормальных АТ, направленных на контроль собственных Ag и образуемых преимущественно В1-клетками, к высокоспецифическим АТ, образуемым FO В2-клетками с участием Tfh-лимфоцитов и направленным против отдельных Ag, с которыми связано существование и поддержание патологического процесса. Высокоспецифические АТ как элемент приобретенного

Таблица 3

Этапы созревания плазматических клеток из В-клеток [39]

Признак	Тип клеток			
	наивные В-клетки	плазмобласты	незрелые плазмоциты	зрелые плазмоциты
Продолжительность жизни	++	+	+	++++
Пролиферация	—	++	—	—
CD27, CD38, CD138, CXCR4*	—	+	++	+++
CD19, CD20, CD45, HLA класс II*	+++	++	+/-	+/-
Локализация	Лимфоидная система	Лимфоидная система и периферическая кровь	Лимфоидная система	Костный мозг
Изотип Ig	IgM+IgD+	Ig**	IgM=IgG>IgA	IgG>>IgA>IgM

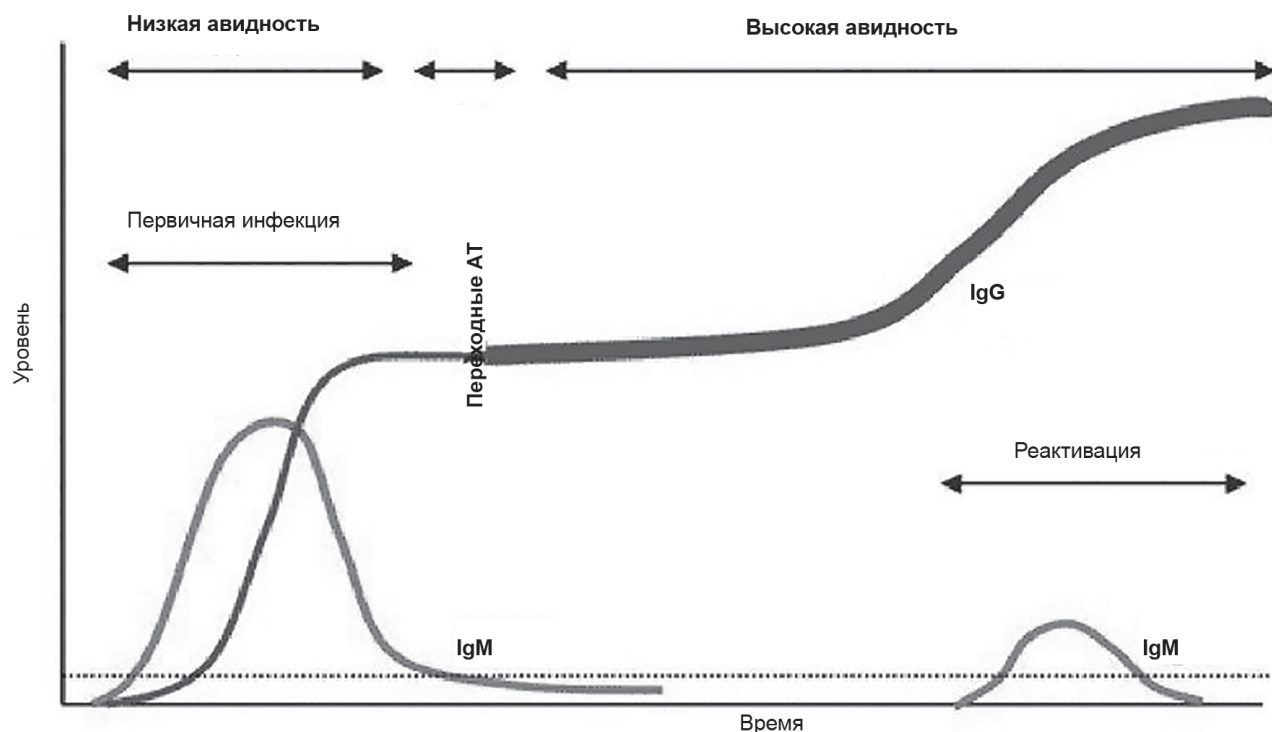
Примечание: * — экспрессия поверхностных маркеров клеток; ** — все классы Ig.

Таблица 4

Основные характеристики иммуноглобулинов периферической крови человека [37]

Признак	Класс иммуноглобулинов						
	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Тип тяжелых цепей	μ	γ_1	γ_2	γ_3	γ_4	α	ϵ
Молекулярная масса, кДа	970	146	146	165	146	160	188
Содержание, мг/мл	1,5	9,0	3,0	1,0	0,5	3,1	$5 \cdot 10^{-5}$
Время полужизни в сыворотке крови, сут	10	21	20	7	21	6	2
Распознавание полисахаридов	++	+	+++	+/-	+/-	++	++
Распознавание белков	+	++	+/-	++	++	+	+
Проникновение через плаценту	-	+++	+	++	-/+	-	-
Нейтрализация токсинов (Ag)	+	++	++	++	++	++	-
Активация комплемента по классическому пути	++++	++	+	+++	-	-	-
Связывание с клетками-мишенями в ЕК-опосредованной АЗКЦ	-	-	++	-	++	-	-
Участие в фагоцитозе Ag макрофагами	-	+	-	+	-/+	+	+
Участие в аллерген-индуцированной дегрануляции тучных клеток и базофилов	-	+	-	+	-	-	+++

Примечание: АЗКЦ — антителозависимая клеточная цитотоксичность.



Аффинность антител при первичном иммунном ответе — $K_d=10^{-3} - 10^{-6}M$;
 при вторичном иммунном ответе — $K_d=10^{-7} - 10^{-9}M$;
 при третичном иммунном ответе — $K_d=10^{-9} - 10^{-12}M$

Рис. 12. Связь аффинности АТ с переключением класса иммуноглобулинов при первичном и вторичном иммунном ответе на инфекционный процесс. Авидность определяется аффинностью антител к антигену, количеством антигенсвязывающих центров в молекуле антитела и особенностями пространственной структуры антигена

иммунитета формируют комплексы с Аг (растворимым или клеточным) и фокусируют механизмы врожденного и приобретенного иммунитета для нейтрализации патогенного воздействия. Среди таких высокоаффинных АТ могут быть и аутоантитела, которые вызывают деструктивную реакцию в органах и тканях, содержащих скрытые (hidden) или неоантигены (чужеродные вирусные или опухолевые молекулы мутационного происхождения). В таком случае формируется аутоиммунное заболевание, поддерживаемое наличием (при попадании в периферическую кровь) аутоантигенов и выработкой аутоантител (при аутоиммунном тиреоидите, СКВ, ревматоидном артрите, аутоиммунном гепатите, сахарном диабете).

Созревание в АОК — не единственная функция В-клеток в иммунном ответе. Как отмечалось выше, В-лимфоциты могут выступать в качестве непрофессиональных АПК для Т-клеток [8, 35]. Учитывая наличие Аг-специфического $\alpha\beta$ -ВКР, костимулирующих молекул В7 и CD40, TLRs, способность продуцировать цитокины ИЛ-6 и ИНФ- γ , В-клетки способны выступать как мощные АПК для CD3+CD4+ и CD3+CD8+ Т-клеток, вызывая их Аг-специфическую активацию и формирование Т-клеточного ответа [8, 44]. При этом формируются как эффекторные, так и долгоживущие Т-клетки памяти, что важно для понимания иммунологической основы патогенеза аутоиммунных заболеваний [45].

Как отмечено, В-клетки обладают также способностью образовывать цитокины — регуляторы и эффекторы многих иммунных реакций, что позволяет рассматривать их как важный

фактор Т-В-межклеточной кооперации [46]. В-лимфоциты при активации продуцируют α -ФНО, ИНФ- γ , ИЛ-6, лимфотоксин- α , ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ГМ-КСФ, ТРФ- β , CXCL10/IP-10 и др. [40, 45, 47]. В настоящее время секреция цитокинов В-клетками общепризнана и рассматривается как фактор патогенеза инфекционных и особенно аутоиммунных заболеваний [40, 44, 45]. По аналогии с Т-клетками В-лимфоциты по профилю продуцируемых цитокинов разделяют на субпопуляции (табл. 5). При этом профиль выделяемых цитокинов не зависит от степени дифференцировки В-клеток (наивные, клетки памяти, MZ B2-клетки и так далее), а определяется патологическим процессом и индукторами активации В-клеток. Популяция цитокинпродуцирующих В-клеток эффекторов типа 1 (Вэф.1) ассоциируется с Th1-лимфоцитами и типом иммунного ответа, включая активность ЕКТ-клеток [40]. Вэф.1 играют важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний (СКВ, ревматоидный артрит), а также атеросклероза, Вэф.2 — в патогенезе аллергических заболеваний [44].

Считается, что образование Вэф.1 не зависит от Т-клеток, а зависит от провоспалительных цитокинов, в то время как образование Вэф.2 зависит от Th2-клеток, секретирующих ИЛ-4 [47]. Вэф.1 у человека выявляют в периферической крови, небных миндалинах, эктопической лимфоидной ткани. Вэф.2 обнаруживают в полипах носовой полости, «зародышевых центрах» лимфатических узлов и селезенке. Соотношение Вэф.1 и Вэф.2 считается патогенетически таким же важным, как

Таблица 5

Субпопуляции В-лимфоцитов с различным профилем выделяемых цитокинов [38, 40, 44, 45, 47, с дополнениями]

Признак	Субпопуляции В-лимфоцитов			
	В-эффекторы 1 (Вэф.1)	В-эффекторы 2 (Вэф.2)	В-регуляторные клетки (Vreg.)	Другие В-клетки (активаторы врожденного иммунитета)
Профиль секретируемых цитокинов	ИНФ- γ , α -ФНО, ИЛ-12, лимфотоксин- α	ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, (α -ФНО, ИЛ-2)	ИЛ-10, ТРФ- β , (ИЛ-35)	α -ФНО, ГМ-КСФ
Иммунная функция	Th1	Th2	Th1/Th2	Врожденный антимикробный иммунитет
Происхождение В-клеток	Наивные и клетки памяти	Наивные и клетки памяти	B1a и MZ B2	B1b

Примечание: представлены характеристики В-клеток экспериментальных животных (мышей), для человека данные подтверждены не полностью.

и Th1/Th2 [47]. В настоящее время наибольший интерес вызывают Врег-клетки, дефекты которых приводят к хроническому воспалению [48]. Учитывая возможность их образования, выявляемого по продукции ИЛ-10 из В-клеток различной стадии дифференцировки, разные авторы выделяют их как фракцию транзиторных В-клеток (CD19+CD24++CD38++), как фракцию В1-клеток (CD20+CD27+CD43+CD11b+), как фракцию плазмобластов (CD27+/-CD38+), как В10-клетки из В-клеток памяти (CD24++CD27+), как Br1 (CD19+CD25+CD71+CD73-), как GzmB/гранзим В + В-клетки (CD5+CD27+CD138+) и др. [44, 49]. То есть в данном случае также подтверждается принцип отсутствия прямой связи фенотипа с функцией клеток. Индукция Врег-клеток происходит под действием PAMPs, DAMPs, цитокинов (ИЛ-1 β , ИНФ- α , ИЛ-6) через ВCR с вовлечением костимулирующих молекул [44, 48, 49]. Считается, что Врег-клетки являются короткоживущими и проявляют противовоспалительное действие, снижая (посредством продукции ИЛ-10, TRF- β , ИЛ-35 и экспрессии на поверхности клеток ингибиторных PD-L1 и CTLA-4) образование Вэф.1, Th1- и Th17-клеток [47, 48]. Важными биологическими эффектами Врег-клеток являются их способности вызывать образование Трег-клеток, снижать пролиферацию Т-клеток и образование цитотоксических CD3+CD8+ Т-клеток. Клинические признаки воспалительного процесса исчезают или снижаются при повышении уровня Врег-клеток в периферической крови или локально — в месте поражения [49].

Заключение

Т- и В-лимфоциты являются единственными носителями функций приобретенного иммунитета: Аг-специфичность, укороченное время ответа, наличие памяти о предшествующем воздействии, способность мобилизации механизмов врожденного иммунитета. Наряду с перечисленными классическими функциями, Т- и В-лимфоциты в процессе иммунного ответа формируют фенотипически различные субпопуляции эффекторных и клеток памяти, а также под действием локальных и системных факторов микроокружения формируют различные типы иммунного ответа, определяемые профилем секретируемых цитокинов. Саморегуляция и межклеточная кооперация, характерные для Т- и В-лимфоцитов, расширяют их функции и позволяют направлять течение

патологического процесса по пути возврата к покоящемуся состоянию, когда преимущественно врожденный иммунитет выполняет функции поддержания клеточного гомеостаза.

Контактная информация:

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

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лимфоциты как ключевые клетки адаптивного иммунитета. [Lymphocytes as key cells of adaptive immunity. (in Russian)] [ppt-online.org].
2. Ярилин А. А. Иммунология. Учебник. Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2010. [Yarilin A. A. Immunology. Handbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. (in Russian)]
3. McGargill M. A., Hogquist K. A. T cell editing. *Immunol. Lett.* 2000; 75: 27—31.
4. Чайникова И. Н. Физиология иммунного ответа. 2018 [Chainikova I. N. Physiology of immune response. 2018. (in Russian)] [slide-share.ru].
5. Yawalkar N., Hunger R. E., Pichler W. J. et al. Human afferent lymph from normal skin contains an increased number of mainly memory/effector CD4+ T cells expressing activation, adhesion and co-stimulatory molecules. *Eur. J. Immunol.* 2000; 30: 491—7.
6. Curtsinger J. M., Schmidt C. S., Mindino A. et al. Inflammatory cytokines provide a third signal for activation of naive CD4+ and CD8+ T cells. *J. Immunol.* 1999; 162: 3256—62.
7. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V. K. IL-17 and Th17 cells. *Ann. Rev. Immunol.* 2009; 27: 485—517.
8. Scrivener S., Kaminski E. R., Demaine A., Prentige A. G. Analysis of the expression of critical activation/interaction markers on peripheral blood T cell in B-cell chronic lymphocytic leukemia: evidence of immune dysregulation. *Br. J. Haematol.* 2001; 112: 959—64.
9. Иммунопоэз: созревание Т- и В-клеточных рецепторов. [Immunopoiesis: maturation of T- and B-cell receptors. (in Russian)] [slide-share.ru].
10. Сохоневич Н. А., Хазиахматова О. Г., Юрова К. А. и др. Фенотипическая характеристика и функциональные особенности Т- и В-лимфоцитов иммунной памяти. *Цитология.* 2015. 57(5): 311—8. [Sokhonevich N. A., Khaziakhmatova O. G., Yurova K. A. I dr. Phenotypic characterization and functional features of memory T- and B-cells. *Tsitologiya.* 2015; 57(5): 311—8. (in Russian)]
11. Milioglou I., Kalaitzidou I., Ladomenou F. Interpretation of lymphocyte subset counts by the general pediatrician. *Pediatr. Intl.* 2019; 61: 16—22.
12. Mossman T. R., Cherwinski H., Bond M. W. et al. Two types of murine helper T cell clones. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.* 1986; 136: 2348—57.
13. Hirahara K., Nakayama T. CD4+ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *Intl. Immunol.* 2016; 28(4): 163—71.

14. Потапнев М. П. Иммунорегуляторные цитокины, иммунокомпетентные клетки и патогенез инфекционных заболеваний. *Здравоохранение*. 1997; 4: 27—31. [Potapnev M. P. Immunoregulatory cytokines, immunocompetent cells and pathogenesis of infectious diseases. *Zdravookhranenie*. 1997; 4: 27—31. (in Russian)]
15. Schmitt N., Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines. *Curr. Opin. Immunol.* 2015; 34: 130—6.
16. Ma C. S., Phan T. G. Here, there and everywhere: T follicular helper cells on the move. *Immunology*. 2017; 152: 382—7.
17. Gowthaman U., Chen J. S., Zhang B. et al. Identification of a T follicular helper cell subset that drives anaphylactic IgE. *Science*. 2019; 365(6456): eaaw6433.
18. Neurath M. F., Kaplan M. H. Th9 cells in immunity and immunopathological diseases. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39: 1—4.
19. Li J., Chen S., Xiao X. et al. IL-9 and Th9 cells in health and diseases- From tolerance to immunopathology. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017; 37: 47—55.
20. Cui G. Th9, Th17 and Th22 cell subsets and their main cytokine products in the pathogenesis of colorectal cancer. *Front. Oncol.* 2019; 9: art 1002.
21. Piccinni M.-P., Lombardelli L., Logiodice F. et al. Medroxyprogesterone acetate decreases Th1, Th17 and increases Th22 signaling which could affect susceptibility to infections and inflammatory disease. *Front. Immunol.* 2019; 10: art. 642.
22. Sun L., Fu J., Zhou Y. Metabolism controls the balance of Th17/T-regulatory cells. *Front. Immunol.* 2017; 8: art. 1632.
23. Yano H., Andrews L. P., Workman C. J., Vignali D. A. A. Intratumoral regulatory T cells: markers, subsets and their impact on anti-tumor immunity. *Immunology*. 2019; 157: 232—47.
24. Lee G. R. The balance of Th17 versus T reg cells in autoimmunity. *Intl. J. Med. Sci.* 2018; 19: 730.
25. Mohr A., Atif M., Balderas R. et al. The role of FOXP3+ regulatory T cells in human autoimmune and inflammatory diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 2019; 197: 24—35.
26. He J., Zhang X., Wei Y. et al. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4+ T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Nature Med.* 2016; 22(9): 991—3.
27. Kallies A., Zehn D., Utzschneider D. T. Precursor exhausted T cells: key to successful immunotherapy? *Nature Rev. Immunol.* 2019; doi: 10.1038/s41577-019-0223-7.
28. EITanbouly M. A., Zhao Y., Nowak E. et al. VISTA is a checkpoint regulator for naive T cell quiescence and peripheral tolerance. *Science*. 2020; 367(6475): eaay0524.
29. Deng Q., Luo Y., Chang C. et al. The emerging epigenetic role of CD8+ T cells in autoimmune diseases: a systematic review. *Front. Immunol.* 2019; 10: art 856.
30. Mousset C. M., Hobo W., Woestenenk R. et al. Comprehensive phenotyping of T cells using flow cytometry. *Cytometry. Part A.* 2019; 95(6): 647—54.
31. Takata H., Takaguchi M. Three memory subsets of human CD8+ T cells differently expressing the cytolytic effector molecules. *J. Immunol.* 2006; 177: 4330—40.
32. Apetoh L., Smyth M. J., Drake C. G. et al. Consensus nomenclature for CD8+ T cell phenotypes in cancer. *Oncoimmunology*. 2015; 4 (4): e998538.
33. Perez-Andres M., Paiva B., Nieto W. G. et al. Human peripheral blood B-cell compartments: a crossroad in a B-cell traffic. *Cytometry. Part B (Clinical Cytometry)*. 2010; 78B (Suppl. 1): 47—60.
34. Martin V. G., Wu Y.-C. B., Townsend C. L. et al. Transitional B cells in early human B cell development — time to revisit the paradigm? *Front. Immunol.* 2016; 7: art. 546.
35. Антигены и паттерны. [Antigens and Patterns. (in Russian)] [present5.com].
36. Kwun J., Manook M., Page E. et al. Cross-talk between T and B cells in the germinal center following transplantation. *Transplantation*. 2017; 101(4): 704—12.
37. Hoffman W., Lakkis F. G., Chalasani G. B cells, antibodies, and more. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11: 137—54.
38. Koulouri V., Koutsilieris M., Mavragani C. P. B cells and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Exp. Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15(4): 417—29.
39. Nutt S. L., Hodgkin P. D., Tarlinton D. M., Corcoran L. M. The generation of antibody-secreting plasma cells. *Nature Rev. Immunol.* 2015; 15: 160—71.
40. Luu V. P., Vazquez M. I., Zlotnik A. B cells participate in tolerance and autoimmunity through cytokine production. *Autoimmunity*. 2014; 47(1): 1—12.
41. Kabashima K., Haynes N. M., Xu Y. et al. Plasma cell S1P₁ expression determines secondary lymphoid organ retention versus bone marrow tropism. *J. Exp. Med.* 2006; 203(12): 2683—90.
42. Галактионов В. Г. Иммунология. Учебник. Москва: Академия, 2004. [Galaktionov V. G. *Immunology. Handbook*. Moscow: Akademiya, 2004. (in Russian)]
43. Rodriguez-Pinto D. B cells as antigenpresenting cells. *Cell Immunol.* 2005; 238: 67—75.
44. Oleinika K., Mauri C., Salama A. D. Effector and regulatory B cells in immune-mediated kidney disease. *Nature Rev. Nephrol.* 2019; 15(1): 11—26.
45. Taylor S. A., Assis D. N., Mack C. L. The contribution of B cells in autoimmune liver diseases. *Sem. Liver Dis.* 2019; 39(4): 422—31.
46. Потапнев М. П. В-лимфоциты. Цитокинообразующая функция. *Иммунология*. 1994; 4: 4—8. [Potapnev M. P. B lymphocytes. Cytokine-forming function. *Immunologiya*. 1994; 4: 4—8. (in Russian)]
47. Lund F. Cytokine-producing B lymphocytes — key regulators of immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2008; 20: 332—8.
48. Rosser E. C., Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function. *Immunity*. 2015; 42: 607—12.
49. Wortel C. M., Heidt S. Regulatory B cells: phenotype, function and role in transplantation. *Transplant. Immunol.* 2017; 41: 1—9.

Поступила 27.01.2020.

Принята к печати 27.03.2020.



А. Н. ХАРХАЛЬ, Л. П. ТИТОВ

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В БЕЛАРУСИ: СИКВЕНС-ТИПЫ И КЛОНАЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Цель исследования. Мультилокусное сиквенс-типирование и определение родственных связей 60 изолятов менингококка, выделенных на территории Беларуси в 2011—2018 гг.

Методы. Секвенирование 7 генов «домашнего хозяйства» проводили по Сэнгеру на Applied Biosystems 3500 (52 / 60) и на платформе Illumina Miseq (8 / 60).

Результаты. Менингококки, выделенные от пациентов и бактерионосителей за 8 лет на территории Беларуси, разделяют на 42 сиквенс-типа, 31 из которых зарегистрирован только на территории страны. Доминирующие сиквенс-типы: ST-11 и ST-9300 (по 10%). Кроме того, в стране циркулируют менингококки сиквенс-типов соседних стран (Россия, Польша), а также стран Европейского союза (Великобритания, Чехия, Норвегия, Нидерланды). 54,7% менингококков не входят в состав CC, остальные распределились следующим образом: CC-103 (20%), CC-11 (10%), CC-41/44 (8,3%), CC-1, CC-18, CC-32, CC-92 (по 3,3%), CC-1136, CC-213, CC-35, CC-364 (по 1,7%). Менингококки MenA ассоциированы с CC-1, MenB — с CC-103 и CC-32, MenC — с CC-41/44, MenW — с CC-11, MenY — с CC-92.

Заключение. Популяция менингококков, циркулирующих на территории Республики Беларусь в 2011—2018 гг., разнообразна и включает как индигенные ST (66,7%), так и распространенные на территории других стран (33,3%).

Ключевые слова: менингококк, сиквенс-типы, клональные комплексы, филогенетические связи, менингококковая инфекция.

Objective. Multilocus sequence-typing and phylogenetic analysis of 60 meningococci isolated in Belarus between 2011—2018.

Materials and methods. House-keeping genes sequencing was made after Sanger on Applied Biosystems 3500 (52 / 60) and using NGS method on Illumina Miseq (8 / 60).

Results. 60 Belarusian meningococci isolated from patients and carriers for 8 years were divided into 42 sequence-types, 31 of them registered only in the country. ST-11 and ST-9300 (10% each) were the dominant sequence types. In addition, sequence-types circulating in neighboring countries (Russia and Poland) as well as in the European Union members (United Kingdom, Czech Republic, Norway, the Netherlands) circulated in our country. 54.7% of meningococci did not form CC while the remaining ones distributed as follows: CC-103 (20%), CC-11 (10%), CC-41/44 (8.3%), CC-1, CC-18, CC-32, CC-92 (3.3% each), CC-1136, CC-213, CC-35, CC-364 (1.7% each). MenA meningococci were associated with CC-1, MenB — with CC-103 and CC-32, MenC — with CC-41/44, MenW — with CC-11, MenY — with CC-92.

Conclusion. Belarusian meningococcal population is diverse and includes both its own sequence types (66.7%) and those circulating in other countries (33.3%).

Key words: meningococcus, sequence-types, clonal complexes, phylogenetic analysis, meningococcal infection.

HEALTHCARE. 2020; 7: 33—44.

BELARUS MENINGOCOCCAL PATHOGENIC AGENT MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS: SEQUENCE-TYPES AND CLONAL COMPLEXES

H. N. Kharkhal, L. P. Titov

Несмотря на относительно низкий уровень заболеваемости менингококковой инфекцией в Беларуси (в 2018 г. — 0,613 на 100 000 населения) [1], генерализованная форма менингококковой инфекции (ГФМИ) по-прежнему является актуальной проблемой практического здравоохранения в связи с летальностью и постоянным изменением генетической структуры возбудителя [2]. Популяция менингококка пред-

ставляет собой совокупность различных генотипов, что обусловлено рекомбинациями, горизонтальным переносом генов, точечными мутациями [3, 4]. Для получения более детальной информации об изолятах для нужд эпиднадзора, популяционной микробиологии, таксономии и др. помимо серотипирования применяются другие схемы — MLST и субтипирование [5]. Для генотипирования менингококка используются

аллели высококонсервативных генов «домашнего хозяйства» (ГДХ). Сиквенс-тип (ST) представляет собой определенный набор аллелей 7 ГДХ. Клональные комплексы (CC) формируются на основе центрального ST при наличии 4 или более общих аллелей [6], однако CC-41/44, в отличие от других известных CC, обладает 2 центральными сиквенс-типами — ST-41 и ST-44 [7].

Некоторые ST могут одновременно ассоциироваться с несколькими серогруппами [8]. С целью оценки глобальной популяции менингококка результаты MLST, серо- и субтипирования депонируются в Международную базу PubMLST, которая представляет собой открытый онлайн-ресурс, содержащий сведения об изолятах *Neisseria spp.*, включая место и источник выделения, фено/генотипические характеристики и, все чаще, полные геномы [5, 9, 10].

Большинство случаев ГФМИ вызваны ограниченным числом гиперинвазивных клонов бактерий, которые, распространяясь в популяции человека, определяют частоту случаев заболевания, а также цикличность эпидемического процесса [7, 11, 12]. Некоторые генетические группы *N. meningitidis* ассоциируют с эпидемиями, например с CC-11, который неоднократно выделяли в периоды эпидемического неблагополучия в разных странах мира [13]. В странах Евросоюза распространены менингококки следующих CC, ответственные за ГФМИ: CC-5, CC-8, CC-11, CC-18, CC-23, CC-32, CC-35, CC-41/44 и CC-334 [7, 14, 15]. Менингококки, формирующие CC-41/44 и CC-32, были ответственны за вспышки менингококковой инфекции в США в 2009—2013 гг. [16]. В Австралии также циркулируют CC-11, CC-32, CC-35, CC-103, CC-213 и CC-41/44 [17]. Менингококки серогруппы А, формирующие CC-5, часто приводили к случаям ГФМИ в Азиатском и Африканском регионах [7, 18], однако после внедрения вакцины MenAfriVac® количество случаев сократилось [7]. В 2011 г. в России MenA были представлены CC-1 (около 70%); MenB — CC-18 (36%), CC-4 (18%) и CC-41/44 (14%); MenC — CC-41/44 (55%) [19]. В 2016 г. была также отмечена циркуляция менингококков W:ST-11 (CC-11), вызывавших вспышки во всем мире в указанный период [20]. На территории Польши распространенными CC являются CC-41/44, CC-11, CC-18, CC-32 и CC-213, в Литве — CC-18, CC-32 и CC-41/44 (PubMLST.org).

В Беларуси в 2006—2012 гг. циркулировали менингококки CC-41/44, CC-103, CC-18, CC-11, CC-53, CC-174 и CC-376 [21].

Цель исследования — изучить частоту встречаемости различных ST и CC менингококков, выделенных от пациентов и бактерионосителей, определить их филогенетические связи и ассоциации с серогруппами.

Материал и методы

Материалом для исследования явились 60 изолятов *N. meningitidis*, поступивших в Республиканскую референс-лабораторию по диагностике инвазивных бактериальных заболеваний (лаборатория клинической и экспериментальной микробиологии РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1102 от 20.09.2012) из учреждений здравоохранения страны за период с февраля 2011 по май 2018 г. от пациентов с ГФМИ и бактерионосителей в различных регионах Беларуси: г. Минск — 45%, Брестская область — 20%, Могилевская — 16,7%; Витебская — 8,3%; Гродненская — 5%; Минская — 3,3%; Гомельская — 1,4%.

По годам данные распределились следующим образом: 2011 г. — 6,7%; 2013 г. — 21,7%; 2014 г. — 8,3%; 2015 г. — 10%; 2016 г. — 11,7%; 2017 г. — 34,9%; 2018 г. — 6,7%. Изоляты были получены от лиц в возрасте от 5 мес до 62 лет (средний — 14,5 года, межквартильный размах 1 год и 1 мес — 21 год), из них 63% мужчин и 37% женщин.

Культивирование микроорганизмов осуществляли с использованием GC-агара (Conda, Испания) с добавлением 20% лошадиной сыворотки крови («Химмедсинтез», Республика Беларусь) и коммерческой добавки VCNT (Himedia, Индия) в CO₂-инкубаторе при 37°C и 5—10% CO₂ в течение 20—24 ч.

ДНК из культур менингококка выделяли методом кипячения [22]. Экстракцию ДНК из образцов биологического материала (СМЖ, плазма или сыворотка крови, цельная кровь, замороженные ткани мозга) проводили коммерческими наборами innuPREP Blood DNA Mini Kit (analyticjena, Германия) и NucleoSpin® Blood Mini Kit (Macherey-Nagel, Германия) согласно инструкциям производителя.

Молекулярно-генетическую идентификацию изолятов осуществляли методом ПЦР в режиме реального времени с детекцией видоспецифического

гена супероксиддисмутазы С (*sodC*) в соответствии с рекомендациями ВОЗ и CDC (Центр по контролю и профилактике заболеваний, Атланта, США) [22]. ПЦР в режиме реального времени проводили на амплификаторе Rotor-gene 3000 (Corbett Research, Австралия) с установленной программой: 1 цикл при 95°C в течение 10 мин, далее 45 циклов при 95°C в течение 15 с и 60°C в течение 60 с с детекцией флуоресценции на канале FAM.

Амплификацию 7 ГДХ осуществляли в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 0,25 мкл High Fidelity ДНК-полимеразы (Институт микробиологии НАН Беларуси), 10 мкл 10х-буфера High Fidelity (Институт микробиологии НАН Беларуси), праймеры в концентрациях 20 мкмоль [22], 2 мкл исследуемой ДНК и необходимый объем воды для ПЦР. Температурно-временной режим на амплификаторе PCR Express (Hybaid, США): 1 цикл при 94°C в течение 2 мин, 35 циклов при 94°C по 1 мин, 62°C по 40 с и 72°C по 2 мин, 1 цикл при 72°C в течение 1 мин.

Детекцию продуктов ПЦР-реакции проводили в 2% агарозном геле после электрофореза в течение 50 мин при напряжении 7 В/см. Фрагменты ДНК из геля выделяли коммерческими наборами QIAquick® Gel Extraction Kit (Qiagen, Германия), «АртДНК MiniSpin Гель» («Артбиотех», Беларусь). Реакцию циклического секвенирования ставили с использованием коммерческого набора BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США). Продукты реакции циклического секвенирования очищали методом переосаждения. Гель-электрофорез с детекцией нуклеотидной последовательности выполняли в генетическом анализаторе AB3500 (Applied Biosystems, США). Качество прочтений оценивали в программе BioEdit Sequence Alignment Editor 7.0.5.3 [23]. После определения аллелей каждого из 7 генов с использованием базы PubMLST [10] определяли

ST и CC. ST, впервые выявленные и отсутствующие в международной базе данных, рассматривали как новые и регистрировали. Данные о всех 60 изолятах внесены в PubMLST с присвоением id: 61931, 84009, 84014-15, 84935-36, 85274-76, 85309-10, 85372-74, 85393, 85402, 85502-08, 85611-19, 85901-02, 85919-40, 88200-01, 91560-61.

Филогенетический анализ изолятов менингококков проводили путем определения связей нуклеотидных последовательностей 7 генов «домашнего хозяйства», образующих ST (3284 п.н.) с использованием ST из PubMLST *N. lactamica* (ST-3493) и *N. gonorrhoeae* (ST-1579) в качестве контролей (outgroup), методом neighbor-joining в программе MEGA X версии 10.0.5 [24]. Визуализацию родственных связей осуществляли с применением интегрированного в PubMLST программного обеспечения GrapeTree Tool [10, 25]. Родственные связи внутри CC определяли с помощью алгоритма BURST, интегрированного в PubMLST [10]. Ввод, статистическую обработку и анализ данных выполняли с помощью программ пакета Microsoft Office v13.0. Для статистической оценки использовали критерий χ^2 . Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика сиквенс-типов. На основании определения аллелей 7 генов «домашнего хозяйства» у 60 изолятов *N. meningitidis*, выделенных от пациентов и бактерионосителей из разных регионов страны, с использованием базы данных PubMLST было установлено 42 сиквенс-типа, 32 из которых являются эндемичными для Беларуси (табл. 2, рис. 3). Как видно из представленных в табл. 2 данных, популяция менингококка в регионах весьма разнообразна и менялась в процессе наблюдения.

Таблица 1

Праймеры, используемые для проведения MLST генов «домашнего хозяйства» *N. meningitidis*

Продукт гена	Название ГДХ	Нуклеотидная последовательность праймеров и зонда (от 5'-конца к 3'-концу цепи)
АВС-переносчик	<i>abcZ</i>	F:tggtccgcttcgactgccaac R:tccccgctgtaaaaaacaatc
Аденилатциклаза	<i>adk</i>	F:ccaagccgtgtagaatcgtaaacc R:tgcccaatgcgccaatac
Шикимат дегидрогеназа	<i>aroE</i>	F:tttgaaacaggcgggtgcgg R:cagcggtaatccagtgcgac
Фумарат гидратаза	<i>fumC</i>	F:tccccgcccgtaaaagccctg R:gcccgcagcaagcccaac
Глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа	<i>gdh</i>	F:ctgccccgggggtttcatct R:tgtgcccgttatttcaagaagg
Субъединица пируват-дегидрогеназы	<i>pdhC</i>	F:ccggccgtacgacgctgaac R:gatgtcggaatggggcaaca
Фосфоглюкомутаза	<i>pgm</i>	F:cttcaaacctacgacatccg R:cggattgcttcgatgacggc

Распространение серогрупп ST и CC менингококков в Беларуси в 2011—2018 гг.

Регион	Распределение менингококков по годам (серогруппа: ST(CC))		
	2011—2013 (n=17)	2014—2015 (n=11)	2016—2018 (n=32)
Брестская область			
Брест	B:ST-9300 (CC-103)*	–	W:ST-11 (CC-11) B:ST-13864 (CC-103)*
Барановичи	B:ST-9300 (CC-103)* A:ST-3349 (CC-1)	B:ST-9300 (CC-103)* B:ST-14327 (CC-103)*	B:ST-13959 (CC-103)*
Ивацевичи	–	–	B:ST-13864 (CC-103)*
Витебская область			
Витебск	B:ST-14326 (–)	–	W:ST-11 (CC-11) Y:ST-92 (CC-92)
Орша	B:ST-14390 (–) Y:ST-92 (CC-92)	–	–
Гомельская область			
Жлобин	–	B:ST-14411 (–)	–
Гродненская область			
Гродно	C:ST-5810 (–)	–	–
Ошмяны	B:ST-10662 (–)	–	B:ST-34 (CC-32)
Минская область и г. Минск			
Минск	B:ST-213 (CC-213) C:ST-3346 (CC-41/44)* B:ST-14344 (CC-35) B:ST-10662 (–) B:ST-14306 (–) Y:ST-14338 (–)	A:ST-75 (CC-1) B:ST-3346 (CC-41/44)* A:ST-1136 (CC-1136) B:ST-9300 (CC-103)* W:ST-14282 (CC-103)* B:ST-14323 (–) B:ST-14365 (–) B:ST-14673 (–)	W:ST-11 (CC-11) C:ST-3346 (CC-41/44)* C:ST-13958 (CC-41/44)* B:ST-9300 (CC-103)* B:ST-13861 (CC-103)* B:ST-14355 (CC-103)* B:ST-34 (CC-32) C:ST-14280 (CC-18) B:ST-13960 (–) B:ST-14281 (–) B:ST-14322 (–) B:ST-14329 (–) B:ST-14674 (–)
Борисов	–	–	W:ST-11 (CC-11)
Слуцк	B:ST-14249 (–)	–	–
Могилевская область			
Могилев	–	–	C:ST-3346 (CC-41/44) B:ST-4773 (CC-364) B:ST-14250 (–) B:ST-14391 (–) B:ST-14412 (–) W:ST-14307 (–) W:ST-14325 (–) Z:ST-14321 (–) Z:ST-14328 (–)
Бобруйск	–	–	W:ST-11 (CC-11)

* CC, доминирующие на территории области.

Наиболее часто встречающимися в популяции сиквенс-типами являются ST-11 и ST-9300 (по 6 (10%) каждый). В базе pubmlst.org/neisseria/ по состоянию на 06.02.2020 зарегистрирован 6681 изолят из почти 70 стран мира с ST-11, который впервые выявлен в 1972 г. в Великобритании.

ST-9300 был впервые выявлен нами в Брестской области в 2011 г., в августе 2019-го он был зарегистрирован в России (Москва). ST-3346 (4 (6,7%)) впервые выявлен в России в 2000 г.

и распространен в 7 странах Европы (Беларусь, Польша, Чехия, Франция, Италия, Великобритания, Турция). Выявленный в 2011 г. ST-10662 (3 (50%)) встречается только на территории Минска и Ошмян. ST-34 (2 (3,3%)) был выявлен в 1984 г. одновременно в Великобритании и Нидерландах и обнаруживался еще в 20 странах мира. ST-92 (2 (3,3%)), зарегистрированный впервые в 1983 г. в Чехии, в настоящее время встречается в 5 странах мира, включая Беларусь. Выделенный в 2017 г. ST-13864 (2 (3,3%))

встречался только на территории Беларуси. В 1983 г. в России впервые выявлен менингококк ST-75 (1 (1,7%)), который в 2015 г. обнаружен одновременно в Беларуси (1 (1,7%)) и Турции. Зарегистрированный впервые в Великобритании в 1994 г. ST-213 (1 (1,7%)) за 25 лет распространился в 25 странах Евразии, Африки и Австралии. С 1996 г. «норвежский» ST-1136 (1 (1,7%)) также распространился в 15 странах мира. В 2002 г. в России идентифицирован ST-3349, который уже в 2013 г. был зарегистрирован в Беларуси (1 (1,7%)), а в 2014-м — в Турции. Чешский ST-4773 (2001) зарегистрирован только в Чехии и Беларуси (2017), а менингококк ST-5810 — в Польше (2005) и Беларуси (Гродно, 2013). Среди всех выявленных ST менингококка только 5 (11,9%) циркулировали на территории страны в разные годы: ST-11 (CC-11), ST-34 (CC-32), ST-3346 (CC-41/44), ST-9300 (CC-103) и ST-10662.

Следует отметить, что аллельные профили 67% менингококков представлены ST, впервые выявленными нами в Беларуси с 2011 по 2018 г. На территории Брестской области ST-9300, ST-13864 и ST-14327 образуют CC-103 и различаются аллелями генов *adk* и *pdhC*; ST-13959 образован за счет появления нового аллеля гена *pdhC* 888. В Витебской области менингококки серогруппы В ST-14390 и ST-14326 появились в феврале и декабре 2013 г. и не имеют общих аллелей. Новый ST-14411 обнаружен

в Гомельской области, а в Гродненской — и ST-10662. В Могилевской области зарегистрировано 7 новых ST, выявленных в 2017 г.: MenB — ST-14250, ST-14391, ST-14412; MenW — ST-14307, ST-14325; MenZ — ST-14321, ST-14328. В Минске и Минской области менингококки MenB — ST-13861, ST-13960, ST-14281, ST-14306, ST-14322, ST-14323, ST-14329, ST-14344 (CC-35), ST-14355 (CC-103), ST-14365, ST-14673 (CC-18) и ST-14674; MenC — ST-13958 (CC-41/44), ST-14280 (CC-18); MenW — ST-14282 (CC-103); MenY — ST-14338. Из выявленных ранее в 2006—2012 г. новых ST только ST-9300 был отмечен в наблюдаемый нами период [21].

Применение алгоритма BURST позволило разделить все ST на 2 кластера: 16 ST (38,1%) имеют 5 групп (табл. 3), а 26 ST (61,9%) представлены единичными вариантами (singletons): ST-11 (CC-11), ST-34 (CC-32), ST-92 (CC-92), ST-213 (CC-213), ST-1136 (CC-1136), ST-4773 (CC-364), ST-5810, ST-10662, ST-13959, ST-13960, ST-14249, ST-14280, ST-14281, ST-14306, ST-14307, ST-14321, ST-14322, ST-14323, ST-14328, ST-14338, ST-14344, ST-14365, ST-14390, ST-14391, ST-14673 и ST-14674.

Группа 1 представлена MenA, входящими в CC-1. В группу 2 вошли MenB и MenC, образующие CC-41/44. Группа 3 представлена CC-103, включающим центральный ST-9300 и менингококки локальных ST MenB (пациенты с ГФМИ)

Таблица 3

BURST-анализ ST изолятов *N. meningitidis*, выделенных от пациентов и бактерионосителей на территории Беларуси

Группа	Сиквенс-тип	Клональный комплекс	Серогруппа	Год выделения	Город
Группа 1	3349 75	CC-1 CC-1	A	2013 2015	Барановичи Минск
Группа 2	3346 13958	CC-41/44 CC-41/44	B, C C	2011, 2015, 2017 2017	Минск, Могилев Минск
Группа 3	9300* 14282 14327 13861 13864 14355	CC-103 CC-103 CC-103 CC-103 CC-103 CC-103	B W B B B	2011, 2013—2016 2014 2014 2017 2017 2017	Брест, Барановичи, Минск Минск Барановичи Минск Брест, Ивацевичи Минск
Группа 4	14326 14250* 14325 14412	— — — —	B B W B	2013 2017 2017 2017	Витебск Могилев Могилев Могилев
Группа 5	14411 14329	— —	B B	2014 2017	Жлобин Минск

Примечание. Подчеркнуты ST, распространенные только на территории Беларуси. Звездочкой отмечен центральный ST группы.

и MenW (контактный). Группа 4 с центральным ST-14250 включает в себя «белорусские» ST, выделенные в Могилевской и Витебской областях от бактерионосителей. ST имеют различия по 3 ГДХ (*aroE* 7/10, *gdh* 17/21, *pgm* 8/21/120) и не входят в состав известных СС, однако близки к ST-8271 и ST-99, встречавшимся в Польше в 2011—2013 гг. ST-8271 был ранее описан на территории Беларуси в 2011 г. [21] и имеет различия с описанными нами ST по аллелям генов *aroE* 7/10, *gdh* 17/21 и *pgm* 8/9/21/120. «Могилевский» ST-14325 подобен также 5 «польским» ST с различием по аллелям *aroE* и *pgm*, ST-8580 по аллелям *aroE* и *abcZ* и ST-11445 по аллелям *aroE* и *gdh*, зарегистрированным в Польше в 2010—2017 гг. ST-5238, отличающийся от «могилевского» ST-14325 по аллелям *aroE* 10/393 и *pgm* 2/8, циркулировал также на территории Польши и России (г. Екатеринбург) в 2012—2017 гг. Группа 5 образована неинвазивными менингококками серогруппы В, имеющими различия по 2 ГДХ (*abcZ* 12/1083, *gdh* 9/79), не входящими в состав известных СС, однако у ST-14411 имеются различия

с ST-9984 (*fumC* 17/39, *gdh* 619/1083), выявленным в Беларуси ранее [21].

Таким образом, молекулярно-генетическая структура популяции менингококка на территории страны разнообразна, характеризуется циркуляцией как локальных ST, так и распространенных в других странах мира.

Характеристика клональных комплексов. Из 42 выявленных в Беларуси ST менингококка 23 (54,7%) не образуют СС. Оставшиеся 19 ST входят в состав 11 различных СС (табл. 4).

Наиболее часто встречающимся СС является СС-103 (12 / 35, 34,3%), включающий 6 «белорусских» ST (ST-9300, ST-13861, ST-13864; ST-14282; ST-14327 и ST-14355), которые циркулируют преимущественно на территории Брестской области (8 / 12, 66,7%) и г. Минска (4 / 12, 33,3%). Появившийся в 2011 г. «белорусский» ST-9300 [21] циркулировал на территории Брестской и Минской областей до мая 2016 г. по направлению Брест — Барановичи — Минск (рис. 1). Однако в 2019 г. ST-9300 был отмечен в Москве (pubmlst.org, id91616).

Таблица 4

Клональные комплексы и серогруппы 35 изолятов *N. meningitidis*, выделенных от пациентов и бактерионосителей

Клональный комплекс	Сиквенс-тип	Серогруппа (n)	Город и год выделения
СС-1 n=2 (3,3%)	3349 (1, 1,7%) 75 (1, 1,7%)	A (1) A (1)	Барановичи (2013) Минск (2015)
СС-11 n=6 (10%)	11 (6, 10%)	W (6)	Брест (2016, 2017), Витебск (2016), Минск (2016), Борисов (2017), Бобруйск (2018).
СС-18 n=2 (3,3%)	14673 (1, 1,7%) 14280 (1, 1,7%)	B (1) C (1)	Минск (2015) Минск (2017)
СС-32 n=2 (3,3%)	34 (2, 3,3%)	B (2)	Минск (2016), Ошмяны (2016)
СС-35 n=1 (1,7%)	14344 (1, 1,7%)	B (1)	Минск (2013)
СС-41/44 n=5 (8,3%)	3346 (4, 6,7%) 13958 (1, 1,7%)	C (3), B (1) C (1)	Минск (2011, 2015, 2017), Могилев (2017) Минск (2017)
СС-92 n=2 (3,3%)	92 (2, 3,3%)	Y (2)	Орша (2013), Витебск (2018)
СС-103 n=12 (20%)	9300 (6, 10%) 14282 (1, 1,7%) 14327 (1, 1,7%) 13861 (1, 1,7%) 13864 (2, 3,3%) 14355 (1, 1,7%)	B (6) W (1) B (1) B (1) B (2) B (1)	Брест (2011), Барановичи (2013, 2015), Минск (2014, 2016) Минск (2014) Барановичи (2014) Минск (2017) Ивацевичи (2017), Брест (2017) Минск (2017)
СС-213 n=1 (1,7%)	213 (1, 1,7%)	B (1)	Минск (2013)
СС-364 n=1 (1,7%)	4773 (1, 1,7%)	B (1)	Могилев (2017)
СС-1136 n=1 (1,7%)	1136 (1, 1,7%)	A (1)	Минск (2014)

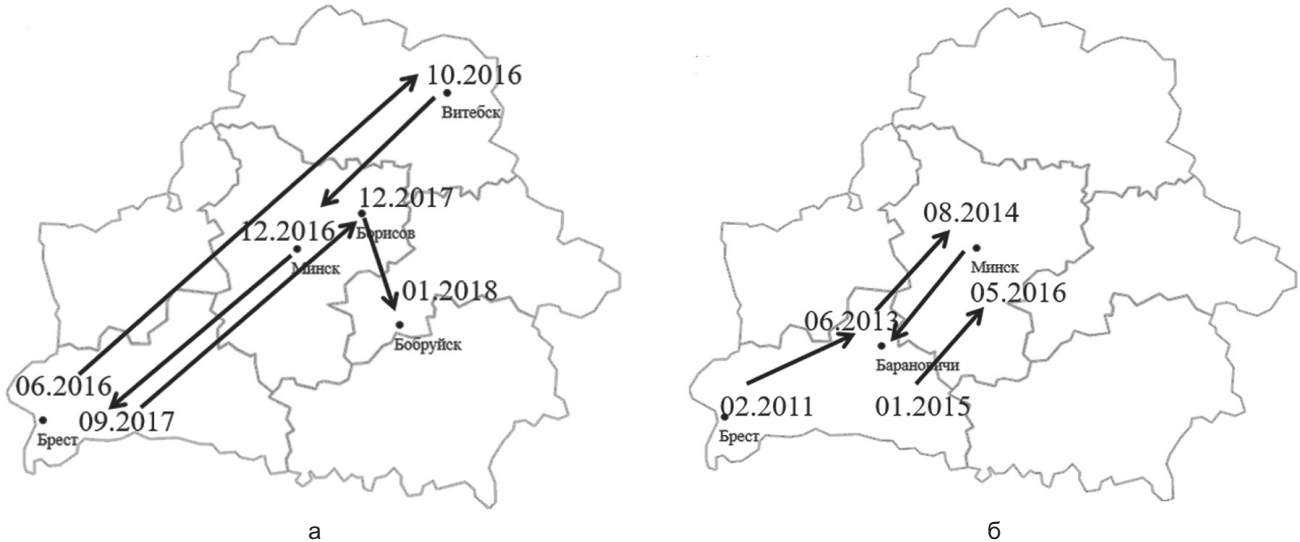


Рис. 1. Распределение ST-11 (MenW, CC-11) глобального распространения (а) и ST-9300 (MenB, CC-103) локального происхождения (б) на территории Беларуси в направлении юго-запад — северо-восток

Менингококки CC-103 в 67% случаев встречались у женщин. В возрастных группах (до 5 лет и старше 5 лет) различий в распределении CC-103 не обнаружено — 7/12 среди детей младше 5 лет и 5/12 среди взрослых и детей старше 5 лет. Интересно отметить, что «белорусские» инвазивные изоляты менингококков CC-103 представлены только MenB, в то время как в Бразилии за вспышку ГФМИ были ответственны MenC (53%) и MenB (47%) CC-103 [26]. В 2006 г. в Беларуси был также зарегистрирован B:ST-8576 (CC-103) [21], который в наблюдаемый нами период не был отмечен.

Вторым по частоте выделялся CC-11, представленный единственным ST-11 — 17,1% (6 / 35), циркулировавший на территории республики в 2016—2018 г. Его распространение проходило в направлении юго-запад — северо-восток и наоборот в 2016 г. В 2017 г. направление изменилось, и изолят с ST-11 был обнаружен в Борисове и Бобруйске с интервалом менее 1 мес. Все циркулирующие изоляты относились к MenW и чаще выявлялись в группе лиц мужского пола (5 / 6) и в возрастной группе 18—37 лет. В соседней Польше изоляты с ST-11 были отмечены с 1999 по 2017 г. (10 изолятов, pubmlst.org от 06.02.2020) и относились к MenC (1999—2012), MenB (2014) и с 2016 по 2017 г. — MenW. В России имеются данные о циркуляции ST-11 MenW с 2007 по 2019 г. (47 изолятов, pubmlst.org от 06.02.2020). В 2013—2017 гг. отмечалось увеличение заболеваемости ГФМИ, вызванной менингококками W:ST-11 (CC-11), по всей Европе и в Южной Америке [27].

Таким образом, отмечены направления распространения менингококков W:ST-11 (CC-11) с юго-запада на северо-восток как в пределах страны, так и между соседними странами. Менингококки, принадлежащие к гиперинвазивному CC-11, за счет переключения генов синтеза капсулы способны экспрессировать разные серогруппы, приводя к вспышкам ГФМИ [28], однако чаще всего ассоциированы с MenC или MenW, реже встречаются штаммы MenB или MenY [7, 9, 28]. Широко распространенными в последние годы (2010—2017) в Европе и мире явились MenW CC-11, имеющие генотип по белку наружной мембраны PorA P1.5,2 [9]. Такой же генотип был характерен для всех изолятов W:ST-11 (CC-11), полученных в нашем исследовании. В 2006 г. в Беларуси также был зарегистрирован менингококк B:ST-8849 (CC-11) [21], который в наблюдаемый нами период не был отмечен.

Третьим по частоте обнаружения является CC-41/44 (5 / 35, 14,3%), представленный преимущественно MenC: ST-3346 и ST-13958. Ранее в Беларуси (2006—2010) CC-41/44 был также распространен, но представлен только «белорусскими» ST — B:ST-8542, B:ST-8850, C:ST-8543, C:ST-8736 [21, 29]. ST-3346, циркулировавший с 2011 по 2017 г. в направлении восток — запад между Могилевом и Минском, является широко распространенным в России (2002—2019, 25 изолятов, pubmlst.org) и Польше (2010—2016, 7 изолятов). Менингококки CC-41/44 одинаково распространены как среди мужчин, так и женщин. Четыре из 5 изолятов

СС-41/44 выявлены в группе лиц в возрасте от 8 до 34 лет. СС-41/44 включает в себя наибольшее количество ST среди всех описанных гипервирулентных СС [7]. В настоящее время СС-41/44 является доминирующим в Европе и представлен MenC, MenB и негруппируемыми менингококками [7]. СС-41/44 являлся доминирующим в Италии, однако отмечается тенденция к снижению его доли [14]. В Финляндии СС-41/44 также является ведущим как среди инвазивных, так и неинвазивных менингококков и ассоциирован в основном с MenB — около 90% [30].

Менингококки B:ST-34 (СС-32) были выявлены в 2016 г. у мальчиков в возрасте до 2 лет в Ошмянах, а через 4 мес — в Минске. ST является достаточно распространенным на территории Евросоюза, включая такие страны, как Польша (2012) и Швеция (2010—2019). ST-34 не встречается восточнее Минска, а также на территории России и стран Азии и Африки. Тем не менее менингококки СС-32 являются вторыми в Европе по частоте встречаемости среди MenB и ответственны за единичные случаи ГФМИ [7].

По 5,7% каждый (2 / 35) были представлены СС-1 («русские» ST-75 и ST-3349), СС-34 (ST-34), СС-92 (ST-92) и по 2,9% каждый (1 / 35) — СС-35 («белорусский» ST-14344), СС-213 («британский» ST-213), СС-364 («чешский» ST-4773) и СС-1136 («норвежский» ST-1136). Таким образом, в СС, описанные в нашем исследовании, входят как известные гиперинвазивные ST, так и локальные, появившиеся путем комбинации известных аллелей ГДХ и образования новых.

Филогенетический анализ генотипов менингококков, выделенных в период 2011—2018 гг. Связи менингококков, ST которых не входят в СС, представлены на рис. 2 (цв. вклейка). Генетическое родство с СС-103 отмечено у «брестского» ST-13959 и «минского» ST-14338, с которым в свою очередь связаны «минские» ST-13960 (общие аллели *aroE* 6, *fumC* 17, *gdh* 9), ST-14249 (*pgm* 8), ST-14329 (*aroE* 6, *gdh* 9) и «могилевские» ST-14307 (*abcZ* 8, *adk* 5, *aroE* 6, *pdhC* 31) и ST-14325 (*adk* 5, *fumC* 17, *pgm* 8). Далее прослеживаются родственные связи ST-14329 — ST-14390 — ST-14306, ST-14329 — ST-14411 — ST-14332, ST-14325 — ST-14326 — ST-14321 и ST-14325 — ST-14673. Во второй группе отмечена связь СС-32 с «минским» ST-14322 (*abcZ* 8,

gdh 5, *pdhC* 3, *pgm* 8), из которого выходят ветви ST-10662 — ST-14365 и ST-10662 — ST-14281 — ST-5810.

Третья группа представлена «витебским» ST-14326, из которого выходят 2 «могилевские» ветки ST-14250 — ST-14412 и ST-14250 — ST-14328. Четвертая группа представлена единственной ветвью ST-14391 — ST-14674, исходящей из СС-11, распространенного на территории Брестской, Витебской, Mogилевской и Минской областей. Большинство изолятов (80%), ST которых не входят в СС, являлись неинвазивными, выделенными из отделяемого носоглотки бактерионосителей и контактных лиц, что может объясняться высокой вариабельностью представителей нормального микробиома человека. Циркуляция низковирулентных клонов является нормальным явлением, обеспечивая перекрестный иммунитет, однако в случае длительной изоляции таких менингококков в будущем возможно формирование эндемичных для конкретных территорий СС. Таким образом, требуется постоянный мониторинг за существующими в Беларуси и на территории соседних стран генетическими клонами менингококка.

Филогенетические связи инвазивных и неинвазивных менингококков. Среди инвазивных изолятов менингококка ($n=30$) выявлено 19 различных вариантов ST (рис. 3), 8 из которых (18 / 30, 60%) представлены распространенными в мире (ST-11, ST-34, ST-75, ST-92, ST-213, ST-3346, ST-4773, ST-9300), а 11 (12/30, 40%) — циркулируют только на территории Беларуси (ST-13861, ST-13864, ST-13958, ST-13959, ST-13960, ST-14280, ST-14281, ST-14306, ST-14327, ST-14344, ST-14390). 83,3% ST инвазивных изолятов входят в состав 10 известных СС: СС-103 (9 / 25, 36%), СС-11 (6 / 25, 24%), СС-41/44 и СС-32 (по 2 / 25, 8%), СС-1, СС-18, СС-35, СС-92, СС-213 и СС-364 (по 1/25, 4%). В 2011 г. случай ГФМИ был вызван MenB ST-9300 (СС-103) в Бресте. В 2013 г. случаи ГФМИ, вызванные MenB, были отмечены на территории Брестской, Витебской областей и в Минске: ST-9300 (СС-103) в Барановичах; ST-213 (СС-213), ST-14344 (СС-35) и ST-14306 в Минске; ST-14390 в Орше. В 2014 г. MenB СС-103 вызывали случай ГФМИ в Минске (ST-9300, *pdhC* 18) и Барановичах (ST-14327, *pdhC* 32). В 2015 г. случаи ГФМИ отмечены в Барановичах (B:ST-9300, СС-103) и Минске

(A:ST-75, CC-1). В 2016 г. было отмечено начало вспышки ГФМИ, вызванной MenW ST-11 (CC-11). Случаи зафиксированы в Бресте, Витебске и Минске у лиц в возрасте 20 лет, 2 года 3 мес и 37 лет соответственно. Также в 2016 г. отмечено 2 случая ГФМИ, вызванной MenB ST-34 (CC-32) в Ошмянах и Минске. В Минске зафиксировано 2 случая ГФМИ, вызванных MenB ST-9300 (CC-103) и ST-14221. В 2017 г. продолжились случаи ГФМИ, вызванные MenW ST-11, (CC-11) в Бресте (летальный исход) и Борисове у солдат, проходящих срочную военную службу. Менингококки MenB CC-103 были представлены ST-13861 (*abcZ* 6, *adk* 8) в Минске и ST-13864 (*abcZ* 8, *adk* 9) в Бресте и Ивацевичах. Менингококки MenC CC-41/44 ответственны за случаи ГФМИ в Минске (ST-13958, *adk* 80) и Могилеве (ST-3346, *adk* 6). В 2017 г. случаи ГФМИ были вызваны также менингококками C:ST-14280 (CC-18) и B:ST-13960 в Минске, B:ST-4773 (CC-364) в Могилеве и B:ST-13959 в Барановичах. В 2018 г. выявлено 2 случая ГФМИ: W:ST-11 (CC-11) в Бобруйске и Y:ST-92 (CC-92) в Витебске.

В группе неинвазивных изолятов менингококка (n=30) отмечено более высокое генетическое разнообразие — 26 различных вариантов ST, 80,8% популяции неинвазивных менингококков имеют «белорусское» эндемичное происхождение. В этой группе менингококков значительно преобладают ST, которые не входят в состав каких-либо CC (20 (66,7%)) по сравнению с инвазивными изолятами (5 (16,7%)), $p < 0,001$.

Изоляты неинвазивных менингококков принадлежали

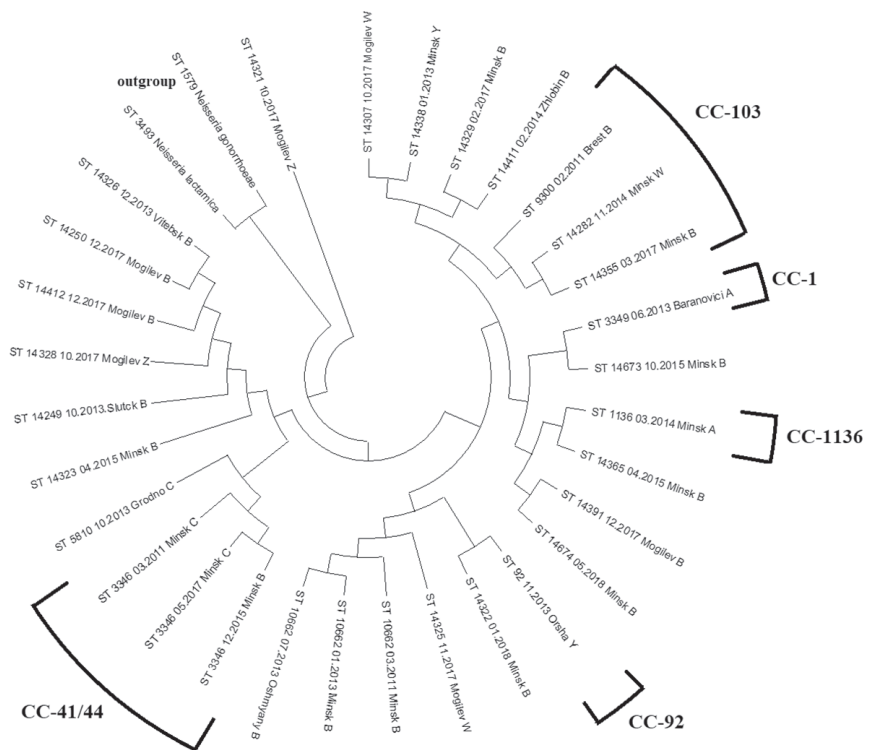
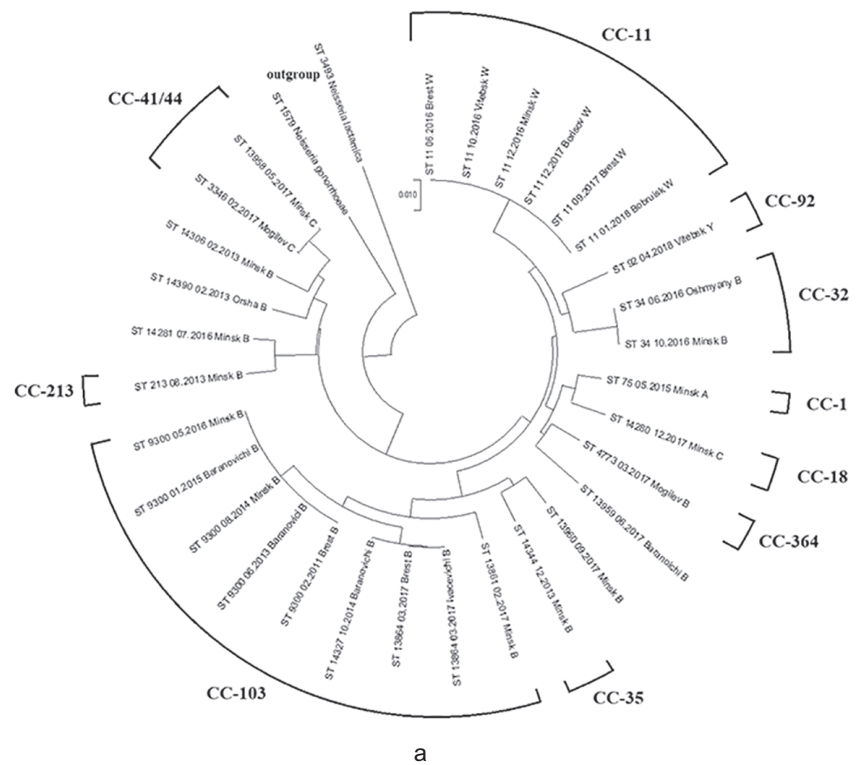


Рис. 3. Дендрограмма генетической родственности инвазивных (а) и неинвазивных (б) изолятов менингококка, выделенных на территории Беларуси, относительно *N. lactamica* и *N. gonorrhoeae* (MEGA X 10.0.5. Сумма длины ветви = 0,354 068 73. Длины ветвей коррелируют с эволюционными расстояниями)

к 6 СС — СС-103 и СС-41/44 (3 / 10), СС-1, СС-18, СС-92 и СС-1136 (1 / 10). В 2011 г. из отделяемого носоглотки в Минске выделены менингококки С:ST-3346, СС-41/44 и В:ST-10662, в Бресте — В:ST-9300, СС-103. В 2013 г. назофарингеальные изоляты выделены на территории Брестской, Витебской, Гродненской, Минской областей и г. Минска: А:ST-3349 (СС-1) в Барановичах; Y:ST-92 (СС-92) в Орше и В:ST-14326 в Витебске; В:ST-10662 в Минске и Ошмянах; С:ST-5810 в Гродно; В:ST-14249 в Слуцке и Y:ST-14338 в Минске. В 2014 г. описаны следующие изоляты: В:ST-14411 в Жлобине; А:ST-1136 (СС-1136) и W:ST-14282 (СС-103) в Минске. Стоит отметить, что в августе 2014 г. в Минске был зарегистрирован случай ГФМИ, вызванный менингококком СС-103 (В:ST-9300), а 3 мес спустя из отделяемого носоглотки выделен менингококк того же СС W:ST-14282 — единственный изолят СС-103, относившийся к MenW за весь период наблюдения (1/12, 8,3%) и имеющий различия с ST-9300 по гену *abcZ* — аллели 689 и 8 соответственно.

Все неинвазивные изоляты, выделенные в 2015 г. в Минске, относились к MenB: ST-14673 (СС-18), ST-3346 (СС-41/44), ST-14323 и ST-14365. В 2017 г. неинвазивные изоляты MenB, MenC, MenW и MenZ выделялись в Минске (3/10) и Могилеве (7/10). Так, в Минске выделялись В:ST-14355 (СС-103), С:ST-3346 (СС-41/44) и В:ST-14329. Изолят В:ST-14355 (СС-103) привел в последствии к развитию ГФМИ, а изолят С:ST-3346 (СС-41/44) выделен от лица, находившегося в контакте с заболевшим (С:ST-13958, СС-41/44), ST которых различались по гену *adk* — аллели 6 и 80 соответственно. «Могилевские» MenB представлены ST-14250, ST-14391 и ST-14412, при этом ST-14250 и ST-14412 являются филогенетически более близкими и различаются лишь по гену *pgm* — аллели 120 и 21 соответственно, в то время как ST-14391 не имеет общих аллелей. «Могилевские» MenW представлены ST-14307 и ST-14325, у которых имеется общий аллель *adk* 5. «Могилевские» MenZ представлены ST-14321 и ST-14328, у которых также общий аллель *adk* 5. На рис. 4 видно, что Z:ST-14321 филогенетически более отдален от *N. meningitidis*, чем входящие в контрольную группу *N. lactamica* и *N. gonorrhoeae*. При анализе базы данных PubMLST отмечено, что имеются данные о менингококках, зарегистрированных в России

(г. Екатеринбург), Польше, Чехии, Греции и Великобритании, ST которых совпадают по 5 генам с ST-14321. В 2018 г. в Минске из отделяемого носоглотки выделены менингококки серогруппы В ST-14322 и ST-14674, приведшие к ГФМИ.

Таким образом, среди инвазивных изолятов преобладают распространенные в мире ST (60%), доля которых среди неинвазивных в 3 раза ниже. Принадлежность к СС также значительно выше в группе инвазивных изолятов, что может объясняться лучшей адаптацией таких клонов к условиям жизни на слизистой носоглотки и большей способностью вызывать менингококковую инфекцию. Существует также мнение, что полная эрадикация носительства менингококка нежелательна, что необходимо иммунизировать население только против гиперинвазивных клонов, что снизит и заболеваемость, и носительство этих клонов [31].

Выводы

1. Молекулярно-генетический мониторинг и мультилокусное сиквенс-типирование менингококков в 2011—2018 гг. выявили среди 60 изолятов 42 ST, 32 (76,2%) из которых описаны и территориально распространены только в Беларуси. Данные об изолятах зарегистрированы в Международной базе данных PubMLST *Neisseria spp.* Доминирующими сиквенс-типами менингококков являются ST-11 (СС-11) и ST-9300 (СС-103).

2. Среди населения Беларуси выявлена циркуляция ST, ранее зарегистрированных в соседних странах: в России — ST-75, ST-3346, ST-3349, в Польше — ST-5810, а также установлена циркуляция распространенных в странах Европы — ST-11, ST-34, ST-92, ST-213, ST-1136 и ST-4773. Местный штамм ST-9300, первоначально выделенный в Брестской области в 2011 г., распространился в направлении России, и в 2019 г. был выявлен в Москве.

3. Изоляты инвазивных менингококков (n=30), как правило, образуют СС — 83,3%. В то же время неинвазивные изоляты (n=30) в основном не образуют СС — 66,7% (p<0,001), что указывает на интенсивность микроэволюционных процессов, связанных с мутациями. СС-103, СС-41/44, СС-1, СС-18 и СС-92 встречаются как среди инвазивных, так и неинвазивных изолятов, в то время как СС-11, СС-32, СС-35, СС-213 и СС-364 были ответственны за случаи ГФМИ.

4. Установлены особенности территориально-распространения некоторых ST: ST-11 распространялся с юго-запада на северо-восток как в пределах страны, так и территории соседних стран (Польша и Россия); распространение ST-34 в Беларуси проходило со стороны Польши, охватывая Гродненскую область и Минск, не распространяясь далее в восточном направлении; в направлении восток — запад через территорию Беларуси проходит распространение ST-3346. Наибольшее генотипическое разнообразие менингококков выявлено в Минске.

5. Отмечена ассоциация серогрупповой принадлежности изолятов менингококка и СС: MenA — СС-1 (100%), MenB — СС-32 (100%) и СС-103 (91,7%), MenC — СС-41/44 (80%), MenW — СС-11 (100%) и MenY — СС-92 (100%).

6. Установлена ассоциация распространения менингококков в различных возрастных группах: СС-11 и СС-41/44 среди лиц в возрасте до 37 лет; СС-32 среди детей до 2 лет; СС-103 распространены в широком возрастном диапазоне от 5 мес до 62 лет, средний возраст 14,3 года. Среди лиц мужского пола преобладали СС-11 (5 / 6), СС-18 и СС-32 (по 2 / 2 каждый). Менингококки СС-41/44 равномерно распределены как среди лиц мужского пола, так и женского. Ассоциированных с распространением среди лиц женского пола менингококковых СС отмечено не было.

Контактная информация:

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

Ул. Филимонова 23, 220114, г. Минск.

Сл. тел +375 29 397-91-24.

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. 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.

2. Титов Л. П. и др. Совершенствование эпидемиологического надзора за инвазивными бактериальными заболеваниями в Республике Беларусь. В: Санитарно-эпидемиологическая служба Республики Беларусь: история, актуальные проблемы на современном этапе и перспективы развития: сб. науч. тр. Междунар. науч.-

практ. конф. «Здоровье и окружающая среда», посвящ. 90-летию санитар.-эпидемиол. службы Республики Беларусь, Минск, 28 окт. 2016 г.: в 2 т. / редкол.: Н. П. Жукова [и др.]. 2016; 2: 215—9. [Titov L. P., Davydov A. V., Kharkhal A. N. i dr. Improving the epidemiological surveillance of 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: 215—9. (In Russian)]

3. Tibayrenc M., Ayala F. J. How clonal are *Neisseria* species? The epidemic clonality model revisited. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* 2015; 112(29): 8909—13.

4. Bratcher H. B., Bennett J. S., Maiden M. C. Evolutionary and genomic insights into meningococcal biology. *Future Microbiol.* 2012; 7(7): 873—85.

5. Maiden M. C. J. The impact of nucleotide sequence analysis on meningococcal vaccine development and assessment. *Front. Immunol.* 2018; 9: 3151.

6. Kong Y., Ma J. H., Warren K. et al. Homologous recombination drives both sequence diversity and gene content variation in *Neisseria meningitidis*. *Genome Biol. Evol.* 2013; 5(9): 1611—27.

7. 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.

8. 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.

9. Lucidarme J., Hill D. M., Bratcher H. B. et al. Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. *J. Infect.* 2015; 71(5): 544—52.

10. Jolley K. A., Bray J. E., Maiden M. C. J. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. *Wellcome Open Res.* 2018; 3: 124.

11. Титов Л. П. Менингококковая инфекция: современное состояние проблемы. *Здравоохранение (Минск)*. 2010; 12: 15—23. [Titov L. P. Meningococcal infection: current state of the problem. *Healthcare*. 2010; 12: 15—23. (in Russian)]

12. Хархаль А. Н., Титов Л. П. Микробиологический мониторинг менингококковой инфекции в контексте биологических волн. Сахаровские чтения 2017 года: экологические проблемы XXI века=Sakharov readings 2017: environmental problems of the XXI century: материалы 17-й международной научной конференции, 18—19 мая 2017 г., г. Минск, Республика Беларусь: в 2 ч. 2017: 245—6. [Kharkhal A. N., Titov L. P. Microbiological monitoring of meningococcal infection in the context of biological waves. *Sakharov readings 2017: environmental problems of the XXI century: Proceedings of the 17th International Scientific Conference, May 18—19, 2017, Minsk, Republic of Belarus: in 2 vol.* 2017: 245—6. (in Russian)]

13. 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. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2018; 7(1): 93—9.]
14. Neri A., Pezzotti P., Fazio C. *et al. Epidemiological and molecular characterization of invasive meningococcal disease in Italy, 2008/09—2012/13. PLoS One.* 2015; 10(10): e0139376.
15. Clark S. A., Lucidarme J., Angel G. *et al. Outbreak strain characterisation and pharyngeal carriage detection following a protracted group B meningococcal outbreak in adolescents in South-West England. Sci. Rep.* 2019; 9(1): 9990.
16. Mbaeyi S. A., Blain A., Whaley M. J. *et al. Epidemiology of Meningococcal Disease Outbreaks in the United States, 2009—2013. Clin. Infect. Dis.* 2019; 68(4): 580—5.
17. Mowlaboccus S., Mullally C. A., Richmond P. C. *et al. Differences in the population structure of Neisseria meningitidis in two Australian states: Victoria and Western Australia. PLoS One.* 2017; 12(10): e0186839.
18. Zhou H., Shan X., Sun X. *et al. Clonal characteristics of invasive Neisseria meningitidis following initiation of an A + C vaccination program in China, 2005—2012. J. Infect.* 2015; 70(1): 37—43.
19. Миронов К. О., Платонов А. Е., Королева А. Е. *и др. Генетическая характеристика московских штаммов Neisseria meningitidis. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2011; 13(2): 135—48. [Mironov K. O., Platonov A. E., Koroleva A. E. *i dr. Genetic characteristics of Moscow strains of Neisseria meningitidis. Clin. Microbiol. Antimicrob. Chemother.* 2011; 13(2): 135—48. (in Russian)]
20. 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 serogroup W isolates, circulating in Moscow. Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2017; 16(4): 33—8. (in Russian)]
21. Titov L. P., Siniuk K. V., Wollenberg K. K. *et al. Evolutionary epidemiology of Neisseria meningitidis strains in Belarus compared to other European countries. Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2013; 60(4): 397—410.
22. Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*. 2nd Edition. Geneva: WHO Press; 2011. 323 p.
23. Hall T. BioEdit: an important software for molecular biology. *GERF Bull Biosci.* 2011; 2(1): 60—1.
24. Kumar S., Stecher G., Li M. *et al. MEGA X: molecular evolutionary genetics analysis across computing platforms. Mol. Biol. Evol.* 2018; 35(6): 1547—9.
25. Zhou Z., Alikhan N. F., Sergeant M. J. *et al. GrapeTree: visualization of core genomic relationships among 100,000 bacterial pathogens. Genome Res.* 2018; 28(9): 1395—404.
26. Cordeiro S. M., Cardoso C. W., de Araujo L. G. *et al. Dissemination of the ST-103 clonal complex serogroup C meningococci in Salvador, Brazil. Microbes Infect.* 2018; 20(1): 19—24.
27. 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).
28. Lucidarme J., Lekshmi A., Parikh S. R. *et al. Frequent capsule switching in 'ultra-virulent' meningococci — Are we ready for a serogroup B ST-11 complex outbreak? J. Infect.* 2017; 75(2): 95—103.
29. Глазкова С. Э., Титов Л. П., Синюк К. В. *и др. Аллельное разнообразие и филогения генов «домашнего хозяйства» изолятов N. meningitidis, циркулирующих на территории Республики Беларусь. Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сэрыя медыцынскіх навук.* 2011; 3: 99—105. [Glazkova S. E., Titov L. P., Sinyuk K. V. *i dr. Allelic diversity and phylogeny of housekeeping genes of N. meningitidis isolates circulating in the Republic of Belarus. Vestsi Natsyyanalnay akademii Navuk Belarusi. Serya meditsynskikh navuk.* 2011; 3: 99—105. (in Russian)]
30. Jounio U., Saukkoriipi A., Bratcher H. B. *et al. Genotypic and phenotypic characterization of carriage and invasive disease isolates of Neisseria meningitidis in Finland. J. Clin. Microbiol.* 2012; 50(2): 264—73.
31. 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. *Current meningococcal vaccines and bacterial carriage. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktualnye voprosy.* 2019; 9(2): 81—9. (in Russian)]

Поступила 10.03.2020.

Принята к печати 27.03.2020.



РЕЗОЛЮЦИЯ I МЕЖДУНАРОДНОГО ФОРУМА ЭКСПЕРТОВ ПО ВОПРОСАМ МЕНОПАУЗЫ

8—9 ноября 2019 г. в Тбилиси (Грузия) состоялся инициированный Ассоциацией гинекологов-эндокринологов Украины I Международный форум экспертов по вопросам менопаузы. В рабочую группу экспертного совета вошли ведущие специалисты в области акушерства и гинекологии Армении, Беларуси, Грузии, Казахстана, Кыргызстана, Узбекистана и Украины. Экспертами были представлены данные своих стран о состоянии менеджмента менопаузы, опыте решения проблем этого периода жизни.

В ходе врачебного консультирования женщины следует уделять особое внимание своевременному старту терапии, объяснению пользы и риска менопаузальной гормональной терапии (МГТ), выявлению возрастзависимых рисков и путей их преодоления.

Сегодня наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом коррекции климактерических расстройств является МГТ. Цель МГТ — частично восполнить дефицит половых гормонов, используя минимально-оптимальные дозы, способные улучшить общее состояние женщины и обеспечить профилактику поздних обменных нарушений и остеопороза.

Индивидуализация подбора МГТ зависит от возраста пациентки и менопаузального статуса. Для каждого этапа репродуктивного старения женщины, согласно системе критериев STRAW+10, требуется взвешенное решение по выбору режима и дозировок комбинированной МГТ терапевтически эффективными низкодозированными формами. Начинать МГТ рекомендуется преимущественно в перименопаузе или в ранней постменопаузе, но при длительности менопаузы не более 10 лет. Перед началом терапии обязательно следует выполнить оценку толщины эндометрия методом трансвагинальной сонографии.

В перименопаузе предпочтительнее начинать с МГТ в комбинированном циклическом режиме с более низкой дозы эстрогена. В постменопаузе предпочтительнее начинать с более низкой дозы эстрогена и использовать непрерывный комбинированный режим дозирования эстрогена и гестагена.

С целью эффективной профилактики возникновения остеопороза у женщин в постменопаузальный период предлагается проводить непрерывную оценку рисков развития переломов.

На протяжении всего периода использования МГТ необходимо ежегодное базовое обследование: измерение веса, окружности талии и уровня артериального давления, гинекологический осмотр, цитологическое исследование цервикального мазка по Папаниколау, УЗИ органов малого таза с определением толщины и структуры эндометрия, маммография.

Ключевые слова: резолюция, Ассоциация гинекологов-эндокринологов Украины, Международный форум экспертов по вопросам менопаузы, менопаузальная гормональная терапия.

On November 8—9, 2019 in Tbilisi (Georgia) the I International Forum of Menopause Experts initiated by the Association of Gynecologists-Endocrinologists of Ukraine was held. The expert working group included leading specialists in obstetrics and gynecology in Armenia, Belarus, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Uzbekistan and Ukraine. The experts presented data of their countries on the menopause management, experience in solving problems of this period of life. During medical counseling women special attention should be paid to the therapy timely start explaining the menopausal hormone therapy (MHT) benefits and risks, identifying age-dependent risks and ways to overcome them. MHT is the most effective and pathogenetically substantiated method for correcting menopausal disorders today. The MHT goal is to compensate partially for the deficiency of sex hormones using minimally optimal doses that can improve the woman's general condition and ensure prevention of late metabolic disorders and osteoporosis. The MHT individualization depends on the patient's age and menopausal status. For each stage of woman's reproductive aging according to the STRAW+10 a balanced decision on choosing the regimen and dosage of the combined MHT with therapeutically effective low-dosage forms is required. MHT is recommended to be started mainly in perimenopause or in early postmenopause period but with the menopause duration not more than 10 years. It is necessary to evaluate the endometrium thickness using transvaginal sonography before the therapy. In perimenopause, it is preferable to start MHT in a combined cyclic regimen with an estrogen low dose. In postmenopausal women, it is preferable to start with an estrogen low dose followed by a continuous combined dosage regimen of estrogen and gestagen. A continuous assessment of the fractures risks is proposed in order to effectively prevent women's osteoporosis in the postmenopausal period. Annual basic examinations are necessary throughout the entire period of the MHT use including measurements of weight, waist circumference, and blood pressure level, gynecological examinations, cytological examinations of cervical smears according to Papanicolaou, ultrasound examinations of the pelvic organs with determination of the endometrium thickness and structure, mammography.

Keywords: resolution, Association of Gynecologists-Endocrinologists of Ukraine, International Forum of Experts in Menopause, menopausal hormone therapy.

8—9 ноября 2019 г. в Тбилиси (Грузия) состоялся инициированный Ассоциацией гинекологов-эндокринологов Украины I Международный форум экспертов по вопросам менопаузы.

В рабочую группу экспертного совета вошли ведущие специалисты в области акушерства и гинекологии Армении, Беларуси, Грузии, Казахстана, Кыргызстана, Узбекистана и Украины. Эксперты представили данные своих стран о состоянии менеджмента менопаузы, опыте решения проблем этого периода, а также обсудили ключевые моменты будущего сотрудничества в стратегии развития подходов к обеспечению здорового долголетия женщин.

I. ВАЖНОСТЬ МЕНЕДЖМЕНТА МЕНОПАУЗЫ И СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ В РАЗНЫХ СТРАНАХ

Увеличение продолжительности жизни во всем мире, продление трудоспособного возраста обуславливают рост популяции профессионально активных женщин, находящихся в периоде менопаузы. В связи с такими демографическими изменениями сохранение здоровья и улучшение качества жизни этой категории женщин имеют не только медицинское, но и социально-экономическое значение.

В период менопаузы вследствие снижения уровня половых гормонов возникает ряд изменений, которые значительно влияют на здоровье женщин и ухудшают качество их жизни. К таким нарушениям относятся ранние, нейровегетативные симптомы, и более поздние — генитоуринарные атрофические изменения, остеопороз и метаболические нарушения. Последние, в свою очередь, способствуют абдоминальному ожирению, возрастанию риска развития сахарного диабета 2-го типа, а также повышают частоту сердечно-сосудистых заболеваний.

Возрастные изменения неизбежны, но все же процесс старения можно замедлить. Повысить качество жизни женщины в менопаузе, поддержать ее физическое и душевное равновесие поможет здоровый образ жизни, который включает в себя соблюдение рационального режима труда и отдыха, полноценное и сбалансированное питание, отказ от вредных привычек, регулярную физическую и социальную активность.

В последние десятилетия в странах постсоветского пространства (Украина, Казахстан, Узбекистан, Беларусь, Грузия, Армения, Кыргызстан) наблюдается тенденция к росту доли женщин зрелого возраста, особенно в структуре трудоспособного населения, а также к увеличению их пенсионного возраста. Это требует сохранения высокого качества жизни и тру-

доспособности. В структуре заболеваемости и причин смертности в вышеуказанных странах первое место занимает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому в меняющихся социально-экономических условиях менеджмент менопаузы приобретает не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость.

II. ВАЖНОСТЬ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПО ВОПРОСАМ МЕНОПАУЗЫ И МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В свете развития медицины четырех «П», которая базируется на таких принципах, как прогнозирование (predictive), профилактика (precautionary), персонализация (personification) и партнерство (participatory), все большее значение приобретает персонализированная тактика в каждом конкретном случае.

Поскольку проблема менопаузы многогранна, ее решение должно основываться на мультидисциплинарном подходе. Соответственно, успех стратегии сохранения здоровья в менопаузе базируется на повышении осведомленности о ближайших и отсроченных рисках дефицита половых стероидных гормонов и способах поддержания гормонального баланса со стороны как самих женщин, так и врачей различных специальностей.

В ходе качественного консультирования и информирования особое внимание следует уделять своевременному старту терапии, разъяснению пользы и риска менопаузальной гормональной терапии (МГТ), выявлению возрастзависимых рисков и путей их преодоления.

III. МГТ КАК НАУЧНО ОБОСНОВАННЫЙ ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ТЕРАПИИ МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ

Во всем мире признано, что наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом коррекции климактерических расстройств является МГТ. Эта терапия рассматривается как весомая часть стратегии

сохранения здоровья женщин зрелого возраста, включающая наряду с модификацией образа жизни использование эстрогенов в комбинации с прогестероном. Консультируя женщин по вопросам менопаузы, необходимо уделить особое внимание своевременному старту МГТ, объяснить ее пользу и риски, а также определить методы предотвращения рисков, связанных с возрастом.

Цель МГТ — частично восполнить дефицит половых гормонов, используя минимально-оптимальные дозы, способные улучшить общее состояние женщины и обеспечить профилактику поздних обменных нарушений и остеопороза.

Несмотря на то что в большинстве представленных на форуме стран наблюдается тенденция к увеличению численности женщин старше 40 лет, применение и приверженность МГТ там низкие, в среднем от 1 до 3%.

Номенклатурные документы, определяющие подходы к тактике ведения пациенток в менопаузе, есть в Республике Казахстан и Республике Беларусь (в виде протоколов), рекомендательный документ в виде консенсуса — в Украине. Разработка и утверждение регламентирующих документов менеджмента менопаузы на основании мировых стандартов с учетом региональных особенностей является очевидной необходимостью. Это позволит оптимизировать усилия по повышению качества жизни женщин старше 40 лет.

Обобщение многих исследований, изучавших пользу/риски МГТ, демонстрируют ее положительное влияние на многие аспекты здоровья женщины зрелого возраста. Согласно доказательной базе, МГТ — это наиболее эффективный метод лечения вазомоторных расстройств. Системная МГТ способна предупредить/снизить выраженность проявлений атрофических изменений урогенитального тракта, поддерживая этим вагинальное здоровье. МГТ эффективна в предотвращении потери костной ткани, поэтому может рассматриваться как метод профилактики и один из методов терапии первой линии для лечения остеопении и остеопороза у женщин в менопаузе.

МГТ поддерживает синтез коллагена и эластина, улучшает секрецию сальных и потовых желез, улучшает трофику и местный иммунитет слизистых. Появляется все больше данных о способности МГТ снижать частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие положительного действия на эндотелиальную функцию, в результате снижения фракций атерогенных липидов в крови. Согласно доказательной базе, МГТ может препятствовать развитию сахарного диабета 2-го типа и абдоминального ожирения, а также способствует поддержанию когнитивных функций.

IV. ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ВЫБОРЕ РЕЖИМОВ КОМБИНИРОВАННОЙ МГТ

Индивидуализация подбора МГТ зависит от возраста пациентки и менопаузального статуса. Следует отметить, что монотерапия эстрогенами назначается женщинам после тотальной гистерэктомии. Но при субтотальной гистерэктомии и при гистерэктомии по поводу эндометриоза рекомендована комбинированная эстроген-гестагенная МГТ.

Для каждого этапа репродуктивного старения женщины, согласно системе критериев STRAW+10¹, требуется взвешенное решение по выбору режима и дозировок комбинированной МГТ терапевтически эффективными низкодозированными формами. Алгоритм выбора препарата МГТ хорошо иллюстрирует линейка препарата Фемостон®, содержащего 17 β -эстрадиол+дидрогестерон в циклическом (1/10; 2/10) и непрерывном режимах (1/5; 0,5/2,5).

Линейка комбинированной МГТ эстрадиол/дидрогестерон (Э/Д) в циклическом и непрерывном режиме (препарат Фемостон®) в полной мере соответствует требованиям безопасности для пациенток с сохраненной маткой и обеспечивает эффективное лечение. Эстроген, входящий в состав данного препарата в форме микронизированного 17 β -эстрадиола, идентичен эндогенному эстрадиолу человека. Дидрогестерон близок к натуральному прогестерону, а небольшие отличия химической структуры повышают его активность, придают метаболическую стабильность. Важным качеством дидрогестерона является отсутствие эстрогенных,

¹Классификация этапов старения, предложенная Рабочей группой по изучению этапов старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Workshop, STRAW), в США в 2011 г. в ходе симпозиума (прим. ред.).

андрогенных, анаболических и минералокортикоидных свойств. Дидрогестерон оказывает выраженное антиэстрогенное действие на эндометрий, снижая его пролиферативную активность.

V. ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ МГТ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОБРАЩЕНИИ ПАЦИЕНТКИ В ПЕРИОД ПЕРИМЕНОПАУЗЫ И В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Диагноз перименопаузы для большинства женщин старше 45 лет с наличием вазомоторных симптомов на фоне нерегулярных менструаций не требует дополнительных лабораторных гормональных исследований. В случае преждевременной недостаточности яичников диагноз подтверждают путем определения повышенного уровня фолликулостимулирующего гормона больше 40 МЕ/л дважды с промежутком в 4—8 нед в возрасте до 45 лет. Постменопауза диагностируется через 12 мес отсутствия менструаций.

Начинать МГТ рекомендуется преимущественно в перименопаузе или в ранней постменопаузе, но при длительности менопаузы не более 10 лет.

Алгоритм оценки состояния эндометрия в перименопаузе представлен на рис. 1.

Перед началом терапии обязательно следует выполнить оценку толщины эндометрия (методом трансвагинальной сонографии), которая не должна превышать 4 мм. В случае утолщения эндометрия >4 мм для исключения гиперплазии показано назначение гестагена (например, дидрогестерона в дозе 20 мг/сут) на про-



Рис. 1. Контроль толщины и структуры эндометрия при назначении МГТ

тяжении 10 сут с последующей оценкой толщины М-эхо на 5-е сутки менструальноподобной реакции. При визуализации толщины эндометрия <4 мм после гормонального кюретажа возможно назначение МГТ. Если сохраняется толщина эндометрия >4 мм, обязательно проведение гистероскопии и/или пайпель-биопсии с последующей гистологической оценкой полученного материала.

В перименопаузе предпочтительнее начинать с МГТ в комбинированном циклическом режиме с более низкой дозы эстрогена — Э/Д 1/10 (рис. 2).

При недостаточной эффективности старта Э/Д 1/10, при переходе с комбинированного орального контрацептива или при запросе женщины на более быстрый эффект возможно начинать МГТ с более высокой дозы, например, Э/Д 2/10, с последующим переходом на более низкую



Рис. 2. МГТ в перименопаузе

дозу (Э/Д 1/10) через 6—12 мес. Длительность циклической терапии не должна превышать 5 лет, с последующим переходом на непрерывный режим приема МГТ (1/5 или 0,5/2,5). Уменьшение дозы Э/Д до 0,5/2,5 возможно через 6—12 мес применения Э/Д 1/5 после исключения риска остеопороза по международной шкале оценки риска остеопоротических переломов FRAX (приложение).

Постменопауза — период после наступления менопаузы (12 мес после последней менструации) до конца жизни женщины. В **постменопаузе** предпочтительнее начинать МГТ с более низкой дозы эстрогена и использовать непрерывный комбинированный режим дозирования эстрогена и гестагена (Э/Д 0,5/2,5). При недостаточной эффективности старта 0,5/2,5 и/или наличии риска остеопороза по шкале FRAX целесообразно использование более высокой дозы (Э/Д 1/5) с возможным последующим переходом на Э/Д 0,5/2,5 (рис. 3).

С целью эффективной профилактики возникновения остеопороза у женщин в постменопаузальный период предлагается проводить непрерывную оценку рисков развития переломов. Одним из вариантов ее проведения может быть заполнение опросника с такими параметрами, как возраст, семейный анамнез, наличие переломов в прошлом, прием кортикостероидов и т. д. Такой опросник является удобным инструментом для быстрой и эффективной оценки рисков возникновения остеопороза

с целью принятия соответствующих профилактических и терапевтических мер. В настоящее время разработаны опросники, которые могут использоваться как с учетом минеральной плотности костной ткани, так и без него — например, FRAX (см. приложение). В частности, на основании оценки рисков FRAX медикаментозная терапия может быть рассмотрена при среднем риске и должна применяться при высоком. При этом решение о назначении профилактических мероприятий или лечения должно приниматься на основании клинических данных.

На протяжении всего периода использования МГТ необходимо проводить ежегодное базовое обследование: измерение веса, окружности талии и уровня артериального давления, гинекологический осмотр, цитологическое исследование цервикального мазка по Папаниколау, УЗИ органов малого таза с определением толщины и структуры эндометрия, маммографию. Ежегодное обследование рекомендуется всем женщинам в пери- и постменопаузе вне зависимости от приема МГТ.

VI. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ НЕПРЕРЫВНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ЖЕНЩИН И СПЕЦИАЛИСТОВ (ГИНЕКОЛОГОВ, ВРАЧЕЙ ДРУГИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ)

С целью улучшения здоровья и качества жизни женщин необходимо повысить их осведомленность относительно возрастзависимых рисков сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а также симптомов эстрогенного дефицита в пери- и постменопаузе. Также следует побуждать данный контингент женщин к прохождению плановых профилактических осмотров. Это будет способствовать ранней диагностике и профилактике заболеваний, которые манифестируют преимущественно в этом возрасте.

Следует разработать и внедрить стратегию формирования культуры «здорового долголетия», разработать информационные материалы для населения, привлечь средства массовой информации.



Рис. 3. МГТ в постменопаузе

Для врачей-гинекологов необходимо разработать и внедрить в практику работы алгоритмы консультирования с учетом подходов и принципов «здорового долголетия» — здорового образа жизни и использования МГТ как части этой стратегии, что соответствует мировым стандартам. Соответственно, необходимо последовательное непрерывное обучение гинекологов современным подходам к менеджменту менопаузы для своевременного старта МГТ, корректного назначения различных режимов и дозировок на длительный период и улучшения качества жизни женщины в пери- и постменопаузе.

Необходимо повысить уровень знаний врачей других специальностей, прежде всего семейных врачей, а также терапевтов, эндокри-

нологов, кардиологов, неврологов, ревматологов, ортопедов, стоматологов и др. в вопросах негативного влияния дефицита эстрогенов на течение ряда заболеваний, а также в вопросах менеджмента климактерия и менопаузы, включая применение МГТ.

Следует обратить внимание акушеров-гинекологов, а также врачей других специальностей, терапевтов, на важность междисциплинарного подхода к ведению пациенток с климактерическим синдромом и поздними проявлениями эстрогенного дефицита. Целесообразно развитие междисциплинарных информационных и клинических проектов, направленных на поддержку здорового и активного долголетия (healthy ageing).

ПРИЛОЖЕНИЕ. Шкала FRAX: определение 10-летней вероятности остеопоротических переломов и порога вмешательства. Свободный доступ с возможностью выбора страны и языка по ссылке: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tooLaspix?country=9>

Инструмент для расчета

Для подсчета 10-летней вероятности перелома с использованием МПК ответьте на следующие вопросы.

страна: США (европ.)
Имя / ID:
О факторах риска

анкета:

1. Возраст (от 40 до 90 лет) или дата рождения
 Возраст: год; Дата рождения: месяц; день

2. Пол Мужской женский

3. Вес (кг)

4. Рост (см)

5. Предшествующий перелом нет да

6. Перелом бедра у родителей нет да

7. Курение в настоящее время нет да


8. Глюкокортикоиды нет да

9. Ревматоидный артрит нет да

10. Вторичный остеопороз нет да

11. Алкоголь от 3 единиц и более в день нет да

12. Минеральная плотность кости (МПК)
 Выбирать BMD



Конвертация веса

Pounds ➔ kg

Height Conversion

Inches ➔ cm

07849135

Количество людей, у которых с 1 января 2012 г. произведен подсчет FRAX

Риск переломов (FRAX) за 10 лет у пациента может быть оценен как:

- низкий (<10% в последующие 10 лет);
- средний (10-20% в последующие 10 лет);
- высокий (> 20% в последующие 10 лет).

Участники I Международного форума экспертов по вопросам менопаузы:

Ф. А. Гафурова, акушер-гинеколог, к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Ташкентского института усовершенствования врачей, г. Ташкент, Узбекистан

М. Гегечкори, акушер-гинеколог, профессор, академический доктор медицины, клинический профессор Тбилисского ГМУ, президент Грузинской Ассоциации гинекологии и эндокринологии, руководитель академического/исследовательского направления репродуктивной клиники им. З. Сабахтарашвили, г. Тбилиси, Грузия

А. Л. Громова, акушер-гинеколог высшей категории, к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии последипломного образования НМУ им. А. А. Богомольца, г. Киев, Украина

А. А. Давлетбаева, акушер-гинеколог высшей категории, директор медицинского центра SMALL Clinic, г. Алматы, Казахстан

М. Джанелидзе, акушер-гинеколог, репродуктолог, д. м. н., директор и основатель клиники IQ, г. Тбилиси, Грузия

Т. А. Ермоленко, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 Одесского НМУ, г. Одесса, Украина

Е. В. Занько, к. м. н., научный сотрудник отдела репродуктивного здоровья ГНУ «Центр инновационных медицинских технологий» НАН Украины, г. Киев, Украина

Б. Ж. Иманкулова, к. м. н., корпоративный фонд University Medical Center, заведующая отделом амбулаторной гинекологии клинического академического департамента «Женское здоровье», г. Нур-Султан, Казахстан

Е. Н. Кириллова, к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Белорусского ГМУ, г. Минск, Беларусь

Д. И. Кристесашвили, заместитель директора центра репродуктивной медицины «Универси», профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета ТГУ им. И. Джавахишвили, вице-президент Грузинской Ассоциации репродуктивного здоровья, г. Тбилиси, Грузия

Н. Марсагишвили, акушер-гинеколог, репродуктолог, д. м. н., руководитель консультативно-диагностического центра, клиника IN-VITRO, г. Тбилиси, Грузия

Г. Т. Мырзабекова, акушер-гинеколог высшей категории, «Центр молекулярной медицины», г. Алматы, Казахстан

Л. Надареишвили, гинеколог, репродуктолог, д. м. н., руководитель консультативно-диагностического центра клиники Чачава, г. Тбилиси, Грузия

Н. Н. Педаченко, д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО им. П. Л. Шупика, г. Киев, Украина

И. Г. Персоян, акушер-гинеколог, гинеколог-эндокринолог, к. м. н., заведующая женской консультацией МЦ «Астхик», президент Армянской антивозрастной медицинской ассоциации, г. Ереван, Армения

В. И. Пирогова, д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, ФДПО Львовского НМУ им. Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Л. Пхаладзе, акушер-гинеколог, репродуктолог, д. м. н., клинический директор Института репродуктологии им. И. Жордания, г. Тбилиси, Грузия

А. Э. Самигуллина, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации, г. Бишкек, Кыргызстан

Т. Ф. Татарчук, д. м. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина

О. А. Теслова, к. м. н., декан факультета повышения квалификации и переподготовки кадров Белорусского ГМУ, г. Минск, Беларусь

У. М. Уразова, акушер-гинеколог высшей категории, к. м. н., заместитель директора городской поликлиники № 4, г. Нур-Султан, Казахстан

С. А. Эм, акушер-гинеколог, клиника Status medical plus, г. Ташкент, Узбекистан



М. Г. РУСАЛЕНКО

РАННИЕ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И УЧЕТА

РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Обзор посвящен современному состоянию роста заболеваемости и фактической распространенности сахарного диабета 2-го типа и ранних нарушений углеводного обмена. Автор приводит данные литературы, подтверждающие негативное влияние нарушений углеводного обмена в доклинических стадиях заболевания на заболеваемость и смертность населения. Особое внимание обращено на результаты клинических исследований, демонстрирующих методы эффективной профилактики, направленные на устранение основных поведенческих факторов риска.

Ключевые слова: сахарный диабет, ранние нарушения углеводного обмена, факторы риска, метаболический синдром, заболеваемость, смертность.

The review is devoted to the current state of increasing incidence and actual prevalence of diabetes mellitus type 2 and of early disorders of carbohydrate metabolism. The author provides objective literature data confirming the negative impact of carbohydrate metabolism disorders on the morbidity and mortality of the population at the preclinical stages of the disease. A particular attention is drawn to the data of the clinical studies demonstrating methods of effective prevention aimed at eliminating the main behavioral risk factors.

Key words: diabetes mellitus, early disorders of carbohydrate metabolism, risk factors, metabolic syndrome, morbidity, mortality.

HEALTHCARE. 2020; 7: 52—59.

EARLY DISORDERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM: RELEVANCE OF DIAGNOSIS AND ACCOUNTING

M. G. Rusalenko

Сахарный диабет (СД) экспертами ВОЗ назван одной из наиболее опасных неинфекционных эпидемий XXI века, а экспертами Международной федерации диабета (IDF) — «общемировой социальной катастрофой» [1, 2]. СД — одно из четырех неинфекционных заболеваний, на долю которых приходится 86% смертности и 77% заболеваемости населения мира. Согласно данным ВОЗ, общее бремя смертности, обусловленное высоким содержанием глюкозы в крови, составляет более 3,7 млн человек, включающее в себя 1,5 млн смертей по причине СД и еще 2,2 млн по причине болезней системы кровообращения (БСК), хронических заболеваний почек и туберкулеза, обусловленных гипергликемией [3]. По оценкам IDF в 2019 г. во всем мире от осложнений СД погибли примерно 4,2 млн взрослых в возрасте 20—79 лет, почти половина (46,2%) этих смертей приходится на людей в возрасте до 60 лет — трудоспособную возрастную группу [1].

Результаты многочисленных исследований доказали, что СД 2-го типа — установленный

фактор риска (ФР) развития БСК, ввиду развития серьезных микро- и макрососудистых осложнений. В экономически развитых странах 44—52% всех смертельных исходов обусловлены БСК при СД [4]. Метаанализ 102 проспективных исследований показал, что, в отличие от популяции в целом, при СД 2-го типа риск развития инфаркта миокарда (ИМ) составляет 20,2%, повторного ИМ — 45%; выше частота развития безболевых форм ИМ на фоне выраженного бессимптомного стеноза коронарных артерий (при СД 2-го типа и преддиабете — в 16,8% случаев, при отсутствии нарушений углеводного обмена — в 7%); в 3—7 раз выше частота мозговых инсультов (более 90% — ишемических), в 4—8 раз — хронической сердечной недостаточности, что значительно увеличивает риск внезапной смерти от сердечно-сосудистого заболевания [5].

Распространенность сахарного диабета и ранних нарушений углеводного обмена

Эпидемиологические данные свидетельствуют не только об увеличении абсолютного количества случаев СД, но и о существенном

ускорении прироста первичной заболеваемости, прежде всего СД 2-го типа. Еще в 2009 г. прогнозировался рост распространенности СД до 7,7% населения, что к 2030 г. составило бы 439 млн населения мира, однако уже в 2014 г. регистрируемые показатели распространенности СД приблизились к прогнозируемым цифрам 2030 года [6]. Среди причин высоких темпов прироста СД 40% приходится на рост численности и старение населения, 28% — на увеличение истинного показателя распространенности, 32% — на взаимодействие этих двух факторов [7]. Омоложение возраста дебюта СД и рост распространенности СД 2-го типа среди детей — еще одна проблема современности. Согласно последним прогнозам IDF, к 2045 г. ожидается увеличение числа случаев СД до 629 млн человек, что будет составлять уже 9,9% населения планеты, приблизительно у такого же количества прогнозируется наличие доклинических форм нарушений углеводного обмена, при этом 483 млн вновь заболевших СД будут в возрасте от 20 до 64 лет [1, 2].

Результаты исследований, проведенных при поддержке ВОЗ в 11 странах мира (WHO STEPS surveys), показали, что доля недиагностированного СД достигает 30—50% от общей распространенности, из чего следует, что истинное количество лиц с СД в 4—5 раз выше официально зарегистрированного [8]. Популяционным исследованием, проведенным в конце XX в. в Испании, продемонстрировано, что при общей распространенности СД 2-го типа 6,1% у 50% диагноз был установлен впервые [9]. Первое эпидемиологическое исследование распространенности СД 2-го типа среди взрослого населения России (NATION), проведенное в 2013—2015 гг., выявило 54% лиц с установленным впервые СД 2-го типа, при этом у каждого пятого был зарегистрирован уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\geq 9\%$, свидетельствующий о выраженной декомпенсации заболевания (целевой уровень HbA_{1c} < 7%), у 19,3% участников был выявлен преддиабет [10].

Известно, что дебюту СД 2-го типа предшествуют ранние нарушения углеводного обмена: нарушенная гликемия натощак (НГН) и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), объединенные термином «преддиабет», что подчеркивает их неблагоприятную прогностическую направленность.

Согласно МКБ-10, ранние нарушения углеводного обмена относятся к классу XVIII «Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках (R00—R99)», блоку R70—R79 «Отклонения от нормы, выявленные при исследовании крови, при отсутствии диагноза»: R73 «Повышенное содержание глюкозы в крови» (рубрики R73.0 «Отклонения результатов нормы теста на толерантность к глюкозе»: нарушенная толерантность к глюкозе или преддиабет; R73.9 «Гипергликемия неуточненная»). В литературе данное состояние авторы называют по-разному: пре-диабет, преддиабет, преддиабет. Совместным докладом Американской ассоциации сердца, Национального института сердца, легких и крови, Американской диабетической ассоциации (ADA), посвященным научным проблемам, связанным с лечением метаболического синдрома (МС), термин «преддиабет» объединяет такие состояния, как НГН и НТГ [11, 12].

По прогнозам IDF, в настоящее время в мире около 344 млн человек имеют НТГ, а к 2030 г. это число увеличится до 472 млн. Достоверные данные о распространенности в мире НГН отсутствуют, соответственно реальная распространенность преддиабета не изучена. Кроме того, отсутствует учет и других важных в реализации СД 2-го типа и БСК ФР.

Угроза, связанная с ранними нарушениями углеводного обмена

По прогнозам эпидемиологов, состояния, связанные с преддиабетом, увеличивают риск развития СД 2-го типа в 3—10 раз: около 30% пациентов с НТГ заболеют СД 2-го типа в течение ближайших 5 лет, у 40% гликемия нормализуется на неопределенный период времени [13]. Выявлено, что на уровень ежегодного риска развития СД 2-го типа при НТГ влияют такие факторы, как возраст, ИМТ и этническая принадлежность [14]. В наиболее значимых исследованиях был оценен относительный риск трансформации преддиабета в СД 2-го типа [15], которая составила: в Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) — 23% в течение 4 лет [16]; в XENDOS study — 28,8% при НТГ в течение 4 лет [17]; в STOP NIDDM study — 42% в течение 3,3 года [18]; в Diabetes Prevention Program (DPP) — 58% в течение 2,8 года [19]; в Da Qing study — 67,7% в течение 6 лет [20].

По данным обзора McMaster [21], относительный риск развития СД 2-го типа в 6 раз выше при НТГ, в 4,7 раза выше при НГН и в 12 раз выше при сочетании НТГ и НГН. Кроме того, при НТГ в 1,48 раза выше относительный риск общей смертности и в 1,66 раза выше относительный риск фатальных сердечно-сосудистых событий [22]. Таким образом, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений наблюдается уже на доклинических стадиях СД 2-го типа.

Значимость скрининга и учета факторов риска

ВОЗ из 19 основных ФР, представляющих угрозу населению мира, указывает на шесть, связанных с развитием СД и БСК: повышенный уровень артериального давления, курение, повышенный уровень глюкозы в крови, недостаточная физическая активность, избыточная масса тела или ожирение и повышенный уровень холестерина [23]. Все известные ФР можно условно разделить на «управляемые» и «неуправляемые». Наряду с этнической принадлежностью, к «неуправляемым» ФР относится возраст, наличие СД в семейном анамнезе, наличие гестационного СД.

Еще более 15 лет назад в ряде крупных исследований (DPP, DPS, USDPP, Da Qing study, DPPOS, XENDOS, STORM, STOP-NIDDM) была доказана роль модификации образа жизни и устранения поведенческих ФР в профилактике СД 2-го типа и лечении ранних нарушений углеводного обмена. Так, в исследовании DPP в группе интенсивной модификации образа жизни удалось снизить риск развития СД 2-го типа на 58% [24, 25]. Многолетние наблюдения еще трех крупных исследований доказали предотвращение развития СД 2-го типа: на 45% в 23-летнем исследовании Da Qing study, на 43% в 7-летнем исследовании, на 34% в 10-летнем исследовании и на 27% в 15-летнем исследовании DPPOS. Исследование Da Qing study продемонстрировало сокращение летальности от всех причин, связанных с БСК, в группе интенсивной модификации образа жизни в сравнении с группой контроля [26, 27]. Другими исследованиями (UKPDS, DCCT, EDIC, ACCORD, VADT, DECODE, ADVANCE, ADDITION, DETECT, AHEAD, DEVOTE, HEART2D, EACPR, ZODIAC, EACPR) продемонстрировано значение раннего скрининга СД и предшествующих ему нарушений углеводного обмена, а также контроль уровня гликемии для снижения сердечно-сосу-

дистого риска [28—37]. Результаты 11-летнего исследования Look Action for Health in Diabetes показали наиболее значимое влияние снижения массы тела (на 5—10%) и улучшения гликемического контроля, артериального давления и холестерина на сердечно-сосудистые исходы при СД 2-го типа [38, 39].

По данным ВОЗ, с курением связано 12% случаев преждевременной смертности среди мужчин и 6% — среди женщин, также известно, что потребление табака является причиной одной из восьми смертей среди населения в возрасте 30 лет и старше [23]. В Европейском регионе ВОЗ сохраняются самые высокие показатели взрослых курильщиков (28%) и один из самых высоких уровней распространенности употребления табака подростками. Рядом исследований доказано, что курение увеличивает риск развития СД 2-го типа [40, 41]. Рекомендациями ADA, Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) указано на необходимость отказа как от активного, так и от пассивного курения всех видов табака, в том числе электронных сигарет, ввиду высокого риска развития СД, БСК и преждевременной смертности (уровень доказательности IA) [11, 42—44]. Клиническими исследованиями продемонстрирована эффективность рекомендаций, полученных от работников здравоохранения, в том числе по телефону, о негативных последствиях и необходимости отказа от курения [45, 46].

В последние годы электронные сигареты приобретают все большую популярность среди населения ввиду ложного представления о том, что их использование менее вредно. В настоящее время не существует доказательств того, что электронные сигареты — это более здоровая альтернатива. Напротив, результаты недавно опубликованного исследования свидетельствуют о том, что курение электронных сигарет не более эффективно, чем «обычная рекомендация», включающая информирование о позитивном влиянии отказа от курения на здоровье человека [47].

Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака (РКБТ), вступившая в силу в 2005 г., являющаяся беспрецедентным договором за всю историю Организации Объединенных Наций, насчитывает 180 Сторон, в число которых входит Беларусь, и является юридически обязательным

договором для принятия мер по предотвращению потребления, маркетинга и воздействия табака. В Беларуси запрет на продажу табака несовершеннолетним введен до 2005 г. С 2008 г. действует полный запрет на рекламу табачных изделий, введены предупредительные надписи на пачках сигарет, их площадь увеличена до 50%, ежегодно повышается акциз на ввоз данного вида товара, декретом Президента Республики Беларусь от 17.12.2002 № 28 «О государственном регулировании производства, оборота и потребления табачного сырья и табачных изделий» введен запрет на курение в общественных местах, в 2015 г. — запрет на открытую демонстрацию сигарет в витринах. При этом по данным исследования STEPS-2016, в Беларуси зарегистрирована высокая распространенность курения, в том числе среди женщин и подростков.

Согласно определению ВОЗ, избыточный вес и ожирение — результат формирования аномальных или чрезмерных жировых отложений, которые могут наносить вред здоровью. По данным эпидемиологов, в 2016 г. более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточный вес (39% взрослого населения: 39% мужчин и 40% женщин), из них свыше 650 млн страдали ожирением (13% взрослого населения: 11% мужчин и 15% женщин). С 1975 по 2016 г. число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое. Ранее считавшиеся характерными для стран с высоким уровнем дохода, сегодня избыточный вес и ожирение становятся все более распространенными в странах с низким и средним уровнем дохода, особенно среди городских жителей [3].

Впервые на тесную связь между ожирением и СД указал в 1875 г. французский врач А. Bouchard. Данные крупномасштабных исследований (Framingham Study, Health Professionals Follow-Up Study и The Nurses Health Study), проведенных во второй половине XX в., достоверно подтвердили, что ожирение — важнейший ФР развития СД 2-го типа: с каждым килограммом массы тела риск развития СД 2-го типа возрастает на 4,5%; при увеличении массы тела на 8—10,9 кг — в 2,7 раза; при индексе массы тела (ИМТ) более 25 кг/м² — в 5 раз, а при ИМТ ≥ 35 кг/м² — в 93 раза. Научные данные четко указывают на прямую связь показателей окружности талии (ОТ) и ИМТ с повышенным риском развития СД 2-го типа, а также на то,

что одним из наиболее достоверных ФР трансформации НТГ в СД 2-го типа является именно ожирение [48].

Эффективной мерой снижения избыточной массы тела традиционно является рациональное питание и физическая активность. На сегодня говорить только о пользе низкокалорийного питания с целью снижения веса недостаточно. Понятие «рациональное питание» включает в себя не только четкое понимание набора продуктов, которые необходимо исключать, ограничивать или, наоборот, употреблять в достаточном количестве. Это также, во-первых, свободное владение информацией о составе основных питательных веществ, особенностях их всасывания в желудочно-кишечном тракте, взаимодействии с ферментами и гормонами, калорийности и сбалансированности питания, объективной роли витаминов и микроэлементов, режиме приема пищи, особенностях питания в зависимости от пола, возраста и сопутствующих заболеваний; во-вторых, отношение человека к приему пищи, уровень его мотивации и комплаентности.

Принимая во внимание результаты исследований DPP, DPS, USDPP, Da Qing study, посвященных модификации образа жизни при избыточной массе тела посредством низкокалорийного питания и интенсивной физической активности для предотвращения развития СД 2-го типа, необходимо помнить о важности поддержания долгосрочного эффекта снижения веса и не забывать о современных возможностях фармакотерапии. В научной литературе десятки лет обсуждаются вопросы позитивных и негативных эффектов тех или иных видов диет. Так, многими исследованиями показана высокая эффективность применения средиземноморской диеты с целью профилактики развития СД 2-го типа и БСК у лиц с МС и преддиабетом [49, 50]. Опубликованы данные о пользе применения низкокалорийного и обезжиренного питания [51], дополнительного употребления в пищу орехов, ягод, йогуртов, кофе и чая [52], и наоборот, имеются данные о негативном влиянии в отношении СД 2-го типа употребления в пищу красного мяса, недостаточного потребления клетчатки и высокого содержания насыщенных жирных кислот, напитков с большим содержанием сахара [53]. Эффекты применения диеты с низким содержанием углеводов до конца не выяснены. Метаанализ 10 исследований, включающий 1376 испытуемых, которым была

назначена диета с высоким и низким содержанием углеводов в течение 1 года и больше, не показал никаких различий в динамике массы тела и уровня липопротеинов низкой плотности [54].

Бесспорным фактом остается то, что снижение избыточной массы тела уменьшает риск развития СД 2-го типа и БСК. Результаты метаанализа 63 исследований свидетельствуют о том, что дополнительная потеря каждого килограмма массы тела связана с предотвращением СД 2-го типа в 43% случаев [55], что также нашло подтверждение в исследованиях DPP, DPS и Da Qing study.

Недостаточная физическая активность является четвертым по значимости ФР глобальной смертности (6% случаев смерти в мире). По оценкам экспертов ВОЗ, физическая инертность является причиной 21—25% случаев рака молочной железы и толстой кишки, 27% случаев СД и 30% случаев ИБС. Согласно данным эпидемиологических исследований, во всем мире около 23% взрослых и 81% подростков испытывают недостаток физической активности, низкая физическая активность отмечена у 27% женщин и 20% мужчин, 84% девочек и 78% мальчиков [23].

Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что регулярная физическая активность существенно снижает риск развития СД 2-го типа, являясь также благоприятным фактором поддержания энергообмена, контроля веса и профилактики ожирения. Так, ранее упомянутая рекомендация ADA о необходимости 150-минутной физической активности в неделю с целью предотвращения трансформации преддиабета в СД 2-го типа кроме того способствует профилактике сердечно-сосудистых осложнений и повышает чувствительность клеток и тканей организма к инсулину; аэробные и силовые нагрузки улучшают показатели липидного профиля и стабилизируют уровень артериального давления [56, 57]. В гайдлайне ESC/EASD-2019 пациентам с преддиабетом и СД 2-го типа рекомендуется с целью выработки хорошей устойчивости к физическим нагрузкам выполнять как минимум 2 тренировки в неделю (150-минутная интенсивная физическая активность), поддерживать такую физическую активность на постоянной основе или, в случае невозможности тренировки, заменять ее на как минимум 1000 шагов ходьбы ежедневно [42, 58].

В политической декларации, принятой на совещании высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН о профилактике неинфекционных заболеваний в сентябре 2011 г., признается необходимость, в том числе, принятия политических мер и действий, направленных на пропаганду здорового питания и повышения уровня физической активности среди всего населения. В этом отношении ВОЗ разработан «Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013—2020 гг.», способствующий прогрессу в достижении к 2025 г. 9 глобальных целей в области неинфекционных заболеваний, включая сокращение на 25% преждевременной смертности от таких заболеваний и стабилизацию регистрируемого в мире числа случаев ожирения на уровне 2010 г.

В своем Глобальном докладе по диабету ВОЗ одним из приоритетных направлений профилактики СД 2-го типа называет проведение последовательных образовательных и информационных кампаний, направленных на повышение осведомленности населения в вопросах питания, физической активности [3]. ADA в своих рекомендациях 2020 г. обращает внимание на важность проведения образовательных кампаний еще на стадии преддиабета, что способствует предотвращению или хотя бы задержке развития СД 2-го типа [59].

Проблема изучения доклинических форм СД для Беларуси вовсе не нова. Отечественные эндокринологи провели многочисленные исследования, посвященные скринингу и вопросам ранней диагностики СД 2-го типа, оценивали эффективность первичной профилактики на основе оценок индивидуального риска [60, 61]. Однако проблема распространенности ФР и рост первичной заболеваемости СД 2-го типа среди населения нашей страны требует внимания и в первую очередь в организационном аспекте.

В последние годы во всем мире принимают глобальные меры для определения стратегий по предотвращению развития и увеличению сроков клинической манифестации СД 2-го типа. Клинические исследования наглядно демонстрируют, что превентивные программы могут значительно снизить риск развития этого заболевания. На сегодня становится все более очевидной необходимость смены парадигмы: переход от диагностики СД 2-го типа,

основанной на обращении пациента к врачу при наличии симптомов заболевания, к работе по активному выявлению лиц с ранними нарушениями углеводного обмена и проведению эффективных профилактических мероприятий для предотвращения возникновения заболевания.

Для инициации разработки эффективной системы профилактики СД 2-го типа на сегодня имеются неопровержимые доказательства того, что реальная распространенность СД 2-го типа значительно превосходит фактически зарегистрированную, имеется большое число лиц с ранними нарушениями углеводного обмена. Реальная распространенность СД 2-го типа является угрозой для здоровья нации, так как риск сердечно-сосудистых катастроф при СД 2-го типа значительно превышает популяционный риск.

Контактная информация:

Русаленко Мария Григорьевна — к. м. н., доцент, зам. директора.

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека.

Ул. Ильича, 290, 246040, г. Гомель.

Сл. тел. +375 232 38-99-10.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas, 9th edition 2019. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/>.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017; 20(1): 13—41. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes Mellitus. Sakharniy Diabet. 2017; 20(1): 13—41. (in Russian)]
3. Информационный бюллетень ВОЗ «Диабет», 2018 год. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. [Detail WHO "Diabetes" WHO, 2018. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. (in Russian)].
4. Nwaneri C., Cooper H., Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. Br. J. Diabet. Vasc. Dis. 2013; 13(4): 192—207.
5. Sarma S., Mentz R. J., Kwasny M. J. et al. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial. Eur. J. Heart Fail. 2013; 15(2): 194—202.
6. Shaw J. E., Sicree R. A., Zimmet P. Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabet. Res. Clin. Pract. 2010; 87(1): 4—14.
7. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. Lancet. 2016; 387(10027): 1513—30.
8. World Health Organization, World Bank. Tracking Universal Health Coverage: First Global Monitoring Report. Geneva: World Health Organization; 2015. 98 p.
9. Tamayo-Marco B., Faure-Nogueras E., Roche-Asensio M. J. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragyn, Spain. Diabet. Care. 1997; 20(4): 534—6.
10. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21(3): 144—59. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. i dr. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, incidence, mortality, carbohydrate metabolism parameters and structure of hypoglycemic therapy according to the Federal Register of Diabetes Mellitus, status 2017 г. Sakharniy Diabet. 2018; 21(3): 144—59. (in Russian)]
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2019. Diabet. Care. 2019; 42(Suppl. 1). S194 p.
12. Grundy S. M., Hansen B., Smith S. C. Jr. et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. Circulation. 2004; 109(4): 551—6.
13. IDF Diabetes Atlas, fourth edition. International Diabetes Federation, 2009. Available at: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/21-atlas-4th-edition.html>
14. Дедов И. И., Чазова Т. Е., Сунцов Ю. И. Эпидемиология сахарного диабета. Москва: Медицина для Вас; 2003. 47—51. [Dedov I. I., Chazova T. E., Suntsov Yu. I. The Epidemiology of Diabetes Mellitus. Moscow: Medicine for you 2003: 47—51. (in Russian)]
15. Valensi P., Schwarz P. E. N., Hall M. et al. Pre-diabetes essential action: a European perspective. Diabet. Metab. 2005; 31: 606—20.
16. Uusitupa M., Lindi V., Louheranta A. et al. Long-Term improvement in insulin sensitivity by changing lifestyles of people with impaired glucose tolerance: 4-year results from the Finnish Diabetes Prevention Study. Diabetes. 2003; 52(10): 2532—8.
17. Torgerson J. S., Hauptman J., Bolrin M. N., Sjostrom L. XENikal in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabet. Care. 2004; 27(1): 155—61.
18. Chiasson J. L., Josse R. G., Gomis R. et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA. 2003; 290(4): 486—94.
19. Diabetes Prevention Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N. Engl. J. Med. 2002; 346(6): 393—403.
20. Pan X. R., Li G. W., Hu Y. H. et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabet. Care. 1997; 20: 537—44.
21. Beach J., Rowe B. H., Blitz S. et al. Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose: Summary.

Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 1998—2005. Bookshelf ID: NBK11926.

22. Levitan E. B., Song Y., Ford E. S., Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164(19): 2147—55.

23. WHO, 2009. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf.

24. Jeon C. Y., Lokken R. P., Hu F. B., van Dam R. M. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet. Care.* 2007; 30(3): 744—52.

25. Knowler W. C., Barrett-Connor E., Fowler S. E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(6): 393—403.

26. Lindstrom J., Ilanne-Parikka P., Peltonen M. et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet.* 2006; 368: 1673—9.

27. Bray G., Ryan D., Lovejoy J. et al. The Diabetes Prevention Program — Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabet. Care.* 1999; 23(4): 623—34.

28. Laiteerapong N., Ham S. A., Gao Y. et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (the Diabetes & Aging Study). *Diabet. Care.* 2019; 42(3): 416—26.

29. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet.* 1999; 354: 617—21.

30. Zhou J. J., Schwenke D. C., Bahn G., Reaven P.; VADT Investigators. Glycemic variation and cardiovascular risk in the veterans affairs diabetes trial. *Diabet. Care.* 2018; 41(10): 2187—94.

31. Raz I., Ceriello A., Wilson P. W. et al. Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia. *Diabet. Care.* 2011; 34(7): 1511—3.

32. Hirakawa Y., Arima H., Zoungas S. et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabet. Care.* 2014; 37(8): 2359—65.

33. Zinman B., Marso S. P., Poulter N. R. et al. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia.* 2018; 61(1): 48—57.

34. Hendriks S. H., van Dijk P. R., van Hateren K. J. et al. High-sensitive troponin T is associated with all-cause and cardiovascular mortality in stable outpatients with type 2 diabetes (ZODIAC-37). *Am. Heart J.* 2016; 174: 43—50.

35. Pop-Busui R., Evans G. W., Gerstein H. C. et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabet. Care.* 2010; 33(7): 1578—84.

36. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998; 352: 854—65.

37. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group, Lachin J. M., White N. H. et al. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes.* 2015; 64(2): 631—42.

38. Butrova S. A. From the obesity epidemic to the epidemic of diabetes. *Consilium medicum.* 2003; 5(9): 524—8.

39. Catapano A. L., Graham I., De Backer G. и др. Клинические рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Российский кардиологический журнал. 2017; 5: 7—77. [Catapano A. L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Rossiyskiy zhurnal kardiologii.* 2017; 5: 7—77. (in Russian)]

40. Akter S., Goto A., Mizoue T. Smoking and the risk of type 2 diabetes in Japan: a systematic review and meta-analysis. *J. Epidemiol.* 2017; 27(12): 553—61.

41. Liu X., Bragg F., Yang L. et al. Smoking and smoking cessation in relation to risk of diabetes in Chinese men and women: a 9-year prospective study of 0.5 million people. *Lancet Public Health.* 2018; 3(4): e167—76.

42. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2020; 41(2): 255—323.

43. Cao S., Yang C., Gan Y., Lu Z. The health effects of passive smoking: an overview of systematic reviews based on observational epidemiological evidence. *PLoS One.* 2015; 10(10): e0139907.

44. Hu Y., Zong G., Liu G. et al. Smoking cessation, weight change, type 2 diabetes and mortality. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379: 623—32.

45. Tonstad S., Lawrence D. Varenicline in smokers with diabetes: a pooled analysis of 15 randomized, placebo-controlled studies of varenicline. *J. Diabet. Investig.* 2017; 8(1): 93—100.

46. Franck C., Filion K. B., Eisenberg M. J. Smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2018; 121(9): 1105—11.

47. Halpern S. D., Harhay M. O., Saulsgiver K. et al. A pragmatic trial of e-cigarettes, incentives, and drugs for smoking cessation. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(24): 2302—10.

48. GBD 2013 Risk Factors Collaborators, Forouzanfar M. H., Alexander L., Anderson H. R. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990—2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015; 386(10010): 2287—323.

49. Bloomfield H. E., Koeller E., Greer N. et al. Effects on health outcomes of a Mediterranean diet with no restriction on fat intake: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2016; 165(7): 491—500.

50. Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(25): e34.

51. Diabetes Prevention Program Research Group, Nathan D. M., Barrett-Connor E. et al. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the

Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3(11): 866—75.

52. Dehghan M., Mente A., Rangarajan S. et al. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2018; 392(10161): 2288—97.

53. Imamura F., O'Connor L., Ye Z. et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ.* 2015; 351: h3576.

54. Snorgaard O., Poulsen G. M., Andersen H. K., Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabet. Res. Care.* 2017; 5(1): e000354.

55. Galaviz K. I., Weber M. B., Straus A. et al. Global diabetes prevention interventions: a systematic review and network meta-analysis of the real-world impact on incidence, weight, and glucose. *Diabet. Care.* 2018; 41(7): 1526—34.

56. Sluik D., Buijsse B., Muckelbauer R. et al. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172(17): 1285—95.

57. Vanhees L., Geladas N., Hansen D. et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2012; 19(5): 1005—33.

58. Colberg S. R., Sigal R. J., Yardley J. E. et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabet. Care.* 2016; 39(11): 2065—79.

59. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2020. *Diabet. Care.* 2020; 43(Suppl. 1).

60. Ростовцев В. Н., Мохорт Т. В., Залуцкая Е. А. Способ первичного прогноза развития сахарного диабета второго типа. Патент 6219 BY МПК7 G01N 33/48; 2004. [Rostovtsev V. N., Mokhort T. V., Zalutskaya E. A. Method of primary prognosis for diabetes mellitus type II development. Patent 6219 BY МПК7 G01N 33/48; 2004. (in Russian)]

61. Shishko E., Mokhort T. Influence of lifestyle modification on leptin and insulinresistance to prevent type 2 diabetes mellitus development. 3rd Metabolic syndrome, type II diabetes and atherosclerosis congress. Abstract book. Morocco. May 24-28. 2006; P-14.

Поступила 16.03.2020.

Принята к печати 27.03.2020.

Читайте в следующих номерах:

Клиническая медицина

- ✓ Адащик В. Г., Строцкий А. В. Осложнения чреспузырной аденомэктомии при использовании различных методов гемостаза ложа железы

Фундаментальная наука — клинической медицине

- ✓ Висмонт Ф. И. От адаптации к болезням

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ Алехнович Л. И. и соавт. Значимость клинических лабораторных исследований в оценке состояния пациентов с COVID-19

Лекции и обзоры

- ✓ Мохорт Т. В. и соавт. Сложности диагностики хронической надпочечниковой недостаточности



В. И. ДУБРОВ

МАЛОИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОТДАЛЕННЫХ ОБСТРУКТИВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ

2-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Цель исследования. Улучшить результаты лечения отдаленных обструктивных осложнений эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей.

Материал и методы. В исследование включены 22 пациента детского возраста с односторонней обструкцией мочеточника, которая развилась в отдаленном периоде после эндоскопической коррекции по поводу первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса. В качестве объемобразующей субстанции применялся сополимер декстраномера и гиалуроновой кислоты (Deflux), средний возраст пациентов — $63,0 \pm 36,2$ мес. Основную группу составили 12 детей, которым в качестве малоинвазивного лечения было выполнено эндоскопическое удаление объемобразующего импланта со стентированием мочеточника сроком на 1 мес. В контрольную группу (исторический контроль) были включены 10 пациентов, перенесших только стентирование расширенного мочеточника.

Результаты. В контрольной группе после удаления стента разрешение уретерогидронефроза отмечено только у 2 (20,0%) детей. Остальным 8 (80,0%) пациентам выполнен уретероцистонеоанастомоз в связи с сохраняющимся выраженным расширением полостной системы почки и мочеточника. В основной группе положительный результат в виде отсутствия рефлюкса и расширения мочеточника и собирательной системы почек получен у 8 (66,7%) пациентов. В 4 (33,3%) случаях потребовалась реимплантация мочеточника в связи с сохранением уретерогидронефроза или развитием рефлюкса на фоне разрешения обструкции. Эффективность эндоскопической операции в основной группе составила 66,7%, в контрольной — 20,0% ($p=0,043$).

Заключение. Эндоскопическое удаление импланта является малоинвазивной, безопасной и достаточно эффективной процедурой, которую можно рекомендовать в качестве первой линии лечения отдаленных обструктивных осложнений эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей.

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, эндоскопическая коррекция, обструкция мочеточника.

Objective. To improve the results of treatment for delayed obstructive complications of childish vesicoureteral reflux endoscopic correction.

Materials and methods. The study included 22 pediatric patients with unilateral delayed obstruction of the ureter after endoscopic treatment for primary vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux). The patients' mean age was 63.0 ± 36.2 months. The main group consisted of 12 children who underwent endoscopic removal of the bulking agent with ureteral stenting for 1 month as a minimally invasive treatment. The control group (historical control) included 10 patients who underwent only stenting of the dilated ureter.

Results. In the control group the ureterohydronephrosis resolution after the stent removal was observed in 2 (20.0%) children. The remained 8 (80.0%) patients with persistent significant dilatation of the ureter and renal pelvis were performed ureterocystoneoanastomosis. In the main group 8 (66.7%) patients showed a good result with absent reflux and dilated ureter. Ureteral reimplantation was necessary in 4 (33.3%) cases due to the persistent ureterohydronephrosis or the reflux development with obstruction resolving. The endoscopic surgery effectiveness was 20.0% in the stenting group and 66.7% in the implant removal group ($p=0.043$).

Conclusion. Endoscopic removal of the bulking agent is a minimally invasive, safe and quite effective procedure and it may be recommended as the treatment first line for delayed obstructive complications of the childish vesicoureteral reflux endoscopic correction.

Key words: vesicoureteral reflux, endoscopic correction, ureteral obstruction.

HEALTHCARE. 2020; 7: 60—66.

MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF LATE OBSTRUCTIVE COMPLICATIONS OF CHILDISH VESICoureTERAL REFLUX
ENDOSCOPIC CORRECTION

V. I. Dubrov

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) является частым заболеванием в детском возрасте, приводящим к развитию инфекции мочевых путей и хронической болезни почек. У пациентов с ПМР применяются консервативное и хирургическое лечение. Варианты хирургического лечения включают открытую или лапароскопическую реимплантацию мочеточника, а также эндоскопическую коррекцию (ЭК), заключающуюся в трансуретральном субуретральном введении объемообразующих препаратов. Несмотря на то что эффективность ЭК значительно ниже, чем реимплантации мочеточника, она обладает явным преимуществом в связи с малоинвазивностью и высокой безопасностью [1, 2]. По этой причине методика очень популярна и часто применяется в качестве первой линии хирургического лечения рефлюкса. Однако высокая безопасность не исключает развития послеоперационных осложнений [3].

Достаточно редким, но закономерным осложнением ЭК является обструкция мочеточника, приводящая к значительному нарушению уродинамики [4]. Обструкция мочеточника классифицируется как острая, которая развивается в раннем послеоперационном периоде и в большинстве случаев лечится консервативно, и отдаленная, возникающая через длительный срок после ЭК и требующая хирургического лечения [5]. В качестве малоинвазивного метода лечения обструкции мочеточника в отдаленном периоде после операции может применяться установка внутреннего мочеточникового стента, однако эффективность процедуры остается неизвестной, так как в литературе описаны только единичные случаи [6]. В большинстве случаев при развитии вторичного обструктивного мегауретера применяется реимплантация мочеточника, которая является достаточно травматичным и сложным реконструктивным вмешательством [7]. В данной статье представлен сравнительный анализ результатов двух различных методов эндоскопического лечения обструкции мочеточника в отдаленном периоде после ЭК ПМР.

Цель исследования — улучшить результаты лечения отдаленных обструктивных осложнений ЭК ПМР у детей.

Материал и методы

За период с сентября 2009 по февраль 2018 г. 715 пациентам с первичным ПМР I—IV

степени в урологическом отделении 2-й городской детской клинической больницы г. Минска выполнена ЭК. Общее количество прооперированных мочеточников составило 1063. ЭК выполнялась по методике STING (subureteric Teflon injection). У 18 (1,7%) пациентов в отдаленном периоде после ЭК при отсутствии ПМР выявлена односторонняя обструкция с развитием уретерогидронефроза, что потребовало дополнительных хирургических вмешательств. Кроме того, в нашем отделении находились на лечении 4 ребенка с вторичным обструктивным мегауретером, которым ЭК проводили в других клиниках.

Таким образом, хирургическое лечение проводили 22 пациентам с обструкцией мочеточника в отдаленном периоде после ЭК по поводу первичного ПМР. В качестве объемообразующей субстанции у всех детей применяли препарат Deflux (Q-Med AB, Uppsala, Sweden). Средний возраст пациентов составил $63,0 \pm 36,2$ мес (от 14,8 до 148,2 мес), из них 2 (9,1%) мальчика и 20 (90,9%) девочек. Наиболее часто обструктивный процесс диагностировали при исходном ПМР III и IV степени — по 10 (45,4%) случаев; при рефлюксе II степени — в 2 (9,2%). Обструкция развилась после однократной инъекции Deflux в 14 (63,6%) мочеточниках; двукратной — в 7 (31,8%); трехкратной — в 1 (4,6%). Средняя продолжительность периода от момента операции до диагностики уретерогидронефроза составила $22,8 \pm 19,7$ мес (от 3,9 до 70,2 мес). Клинические проявления обструкции мочеточника в виде инфекции мочевых путей и (или) болевого синдрома наблюдались у 12 (54,5%) пациентов, у остальных 10 (45,5%) детей заболевание протекало бессимптомно.

Для разработки и исследования эффективности предложенного метода лечения отдаленных обструктивных осложнений ЭК ПМР проведено проспективное клиническое исследование в двух группах. Основную группу составили 12 пациентов, которым в качестве малоинвазивного лечения было выполнено эндоскопическое удаление объемообразующего импланта со стентированием мочеточника сроком на 1 мес. В контрольную группу (исторический контроль) были включены 10 детей, перенесших только стентирование расширенного мочеточника. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Характеристика пациентов с ПМР

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p
Возраст, мес	58,3±27,8	66,8±42,8	>0,05*
Пол:			
мальчики	1 (10,0%)	1 (8,3%)	1,000**
девочки	9 (90,0%)	11 (91,75)	
Степень ПМР:			
II	0	2 (16,7%)	0,362***
III	6 (50,0%)	5 (41,7%)	
IV	4 (50,0%)	5 (41,7%)	
Количество инъекций:			
1	5 (50,0%)	9 (75,0%)	0,347***
2	4 (40,0%)	3 (25,0%)	
3	1 (10,0%)	—	
Время между операциями, мес	17,3±18,2	27,3±20,5	>0,05 ****

* Критерий Стьюдента; ** Двусторонний вариант точного критерия Фишера; *** Критерий χ^2 ; ****U-критерий Манна — Уитни.

Протокол обследования пациентов с обструкцией мочеточника в отдаленном периоде после ЭК включал: лабораторные тесты, ультразвуковое исследование органов мочевой системы, микционную цистоуретрографию, динамическую нефросцинтиграфию и (или) экскреторную урографию. У детей, приученных к туалету, изучали дневник мочеиспусканий и дефекаций, выполняли урофлоуметрию с контролем остаточной мочи, по показаниям проводили комплексное уродинамическое обследование.

В обеих группах сравнивали характеристики пациентов, периоперационные осложнения и отдаленные результаты лечения. Всем пациентам, перенесшим эндоскопическое лечение, выполняли контрольное ультразвуковое исследование и микционную цистоуретрографию через 6—8 мес после вмешательства. Успешным результатом считалось отсутствие ПМР, значительное уменьшение или полное разрешение дилатации лоханки и мочеточника.

У пациентов контрольной группы выполняли цистоскопию и визуализировали устье мочеточника, расположенное, как правило, на возвышении, образованном объемобразующим препаратом. Проводили катетеризацию мочеточника струной-проводником до лоханки, по струне устанавливали внутренний стент возрастного размера.

В основной группе операцию проводили по разработанному в клинике способу. Цистоскопию выполняли при помощи резектоскопа. На месте парауретерального выбухания импланта игольчатым коагуляционным электродом

на протяжении 3 мм рассекали слизистую оболочку мочевого пузыря до полости, заполненной препаратом. Резектоскоп извлекали и в мочевой пузырь вводили цистоскоп с эндоскопическими щипцами. Щипцами извлекали объемобразующий препарат из полости, в которой он расположен. Одновременно проводили гидродинамическое расширение устья мочеточника струей физиологического раствора. Удаление импланта прекращали как только визуализировался просвет мочеточника при его гидродистензии. Далее выполняли стентирование мочеточника по стандартной методике. У пациентов обеих групп мочевой пузырь дренировали уретральным катетером в течение 1 сут. Мочеточниковый стент извлекали через 1 мес во время цистоскопии.

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро — Уилка. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывали t-критерий Стьюдента. В случае отсутствия признаков нормального распределения данных применяли U-тест Манна — Уитни. Для анализа качественных признаков использовали критерий χ^2 и двусторонний вариант точного критерия Фишера. Независимо от метода анализа, различия между группами считали статистически значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95% ($p < 0,05$). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ STATISTICA 13.3 и MS Excel.

Результаты и обсуждение

Все операции были выполнены эндоскопическим методом. Интраоперационных осложнений не наблюдали. В послеоперационном периоде по 1 пациенту в каждой группе перенесли обострение пиелонефрита при наличии мочеточникового стента, что потребовало назначения антибиотиков.

В контрольной группе после удаления стента разрешение уретерогидронефроза отмечено только у 2 (20,0%) детей. Остальным 8 (80,0%) пациентам выполнен уретероцистонеоанастомоз в связи с сохраняющимся выраженным расширением полостной системы почки и мочеточника. В основной группе положительный результат в виде отсутствия ПМР и расширения мочеточника и собирательной системы почек получен у 8 (66,7%) пациентов. В 4 (33,3%) случаях потребовалась реимплантация мочеточника в связи с сохранением уретерогидронефроза или развитием ПМР на фоне разрешения обструкции. Эффективность эндоскопической операции составила в основной группе — 66,7%, в контрольной — 20,0% ($p=0,043$). Осложнения, а также отдаленные результаты эндоскопического лечения представлены в табл. 2.

Проведена оценка эффективности эндоскопического лечения в зависимости от степени ПМР. Установлено, что в контрольной группе выздоровление наступило только у 2 (33,3%) детей с ПМР III степени, ни в одном случае при ПМР IV степени стентирование не привело к улучшению уродинамики. В основной группе удаление импланта было эффективно при ПМР II степени у 2 (100,0%) пациентов, при ПМР III степени у 4 (80,0%) детей, при ПМР IV степени у 2 (40,0%).

ЭК с введением политетрафторэтилена («Тефлон») для лечения ПМР впервые описана E. Matouschek в 1991 г. [цит. по 8]. Методика стала широко применяться с середины 1990-х гг. после разработки новых объемообразующих

препаратов. Несмотря на то что накоплен большой опыт использования ЭК, в литературе имеется немного сообщений, посвященных послеоперационным осложнениям, в частности обструкции мочеточничко-пузырного сегмента.

Различают острую обструкцию мочеточника, развивающуюся непосредственно после введения препарата под устье, и отдаленную, которая возникает спустя длительный период времени после коррекции [5, 9]. Острая обструкция, как правило, протекает симптоматически, диагностируется во время пребывания ребенка в стационаре, в большинстве случаев разрешается на фоне консервативной терапии, в редких случаях требуется установка внутреннего мочеточникового стента на непродолжительное время [10]. Наибольшую опасность представляет обструкция мочеточника в отдаленном периоде, которая возникает через длительное неопределенное время после первичной операции, нередко протекает бессимптомно, может поздно диагностироваться и приводить к необратимому снижению функции почки [11—14].

Считается, что обструкция мочеточника в отдаленном периоде после ЭК ПМР является редким осложнением [15, 16]. В то же время литературные данные о частоте отдаленных обструктивных осложнений противоречивы. В многоцентровом исследовании D. R. Vandersteen и соавт. показано, что это состояние развивается у 0,6% пациентов [17]. Однако в других источниках частота отдаленной обструкции была значительно выше и составляла от 2,5 до 6,0% [18].

Существует несколько факторов, влияющих на вероятность развития отдаленных обструктивных осложнений после ЭК ПМР: характеристики объемообразующего препарата, способ его введения и количество, а также врожденная дисплазия дистального отдела мочеточника и уретерovesикального соустья [19, 20]. Например, при использовании полностью

Таблица 2

Количество осложнений и отдаленные результаты хирургического лечения

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p^*
Фебрильная инфекция мочевых путей	1 (10,0%)	1 (8,3%)	1,000
ПМР	0	2 (16,7%)	0,480
Обструкция мочеточника	8 (80,0%)	2 (16,7%)	0,008
Эффективность	2 (20,0%)	8 (66,7%)	0,043

* Двусторонний вариант точного критерия Фишера.

биodeградируемых субстанций, таких как коллаген, обструкции в отдаленном периоде не описаны. Наиболее часто обструкция развивалась после применения стабильных имплантов: от 1% при применении «Тефлона» до 3% для сополимера полиалкоголя полиакрилата (Vantris) [18, 21]. Deflux является частично биodeградируемым имплантом, состоящим из микросфер декстраномера и стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения. В течение 3 мес гиалуроновая кислота реабсорбируется, в результате чего имплант теряет примерно 23% своего объема [22]. По данным литературы, риск развития обструкции в отдаленном периоде при применении Deflux или аналогичных препаратов составляет около 1% [23]. В нашем исследовании в 18 из 1063 прооперированных мочеточников развился уретерогидронефроз, что составило 1,7%.

В некоторых исследованиях доказано, что вероятность развития обструктивных осложнений зависит от методики введения объемобразующего препарата [5, 19]. Применение метода HIT (hydrodistention implantation technique) достоверно чаще приводило к развитию отдаленных осложнений, чем технология STING. Что касается объема вводимого импланта, то показано, что в тех случаях, где развивалась обструкция, количество препарата не превышало средних значений [24]. В нашей клинике используется только методика STING, при этом мы вводим не более 0,7 мл импланта, что считается достаточно безопасным объемом.

Важнейшей причиной развития послеоперационной обструкции является врожденная аномалия уретеровезикального соустья, характеризующаяся наличием рефлюкса и обструкции, которая не была распознана до ЭК [20, 25]. Заподозрить такое состояние возможно только по значительному расширению рефлюксирующего мочеточника, что характерно для ПМП IV и V степеней. Наш опыт показал, что из 22 обструктивных мочеточников ПМП IV степени был только в 10 (45,5%), а при ПМП V степени мы в принципе не проводим ЭК в связи с невозможностью исключить сочетанную обструктивно-рефлюксирующую аномалию.

Возможной причиной относительно высокой частоты отдаленной обструкции мочеточника после ЭК ПМП в нашем исследовании при использовании препарата Deflux и методики STING является длительный период наблюде-

ния после операции. У 7 (38,9%) из 18 пациентов, оперированных в нашей клинике, осложнение было диагностировано через 2 года после выполнения ЭК.

Большинство авторов при развитии отдаленных обструктивных осложнений после ЭК ПМП рекомендуют выполнять реимплантацию мочеточника в качестве первой линии лечения [20, 26]. Однако в литературе имеются единичные сообщения о целесообразности применения и малоинвазивных методов [9]. Для эндоскопического лечения вторичного обструктивного уретерогидронефроза после инъекции объемобразующих препаратов могут применяться те же подходы, что и при первичном мегауретере: стентирование мочеточника или комбинация стентирования с баллонной дилатацией уретеровезикального соустья.

L. Garcna-Aparicio и соавт. описали 3 случая обструкции мочеточника в отдаленном периоде после ЭК при ПМП III—IV степени после использования Deflux [27]. Баллонная дилатация устья мочеточника с хорошим отдаленным результатом проведена 2 детям, 1 пациенту выполнена нефрэктомия в связи с утратой функции почки. Авторы рекомендуют применять баллонную дилатацию уретеровезикального соустья для лечения отдаленных обструктивных осложнений. В многоцентровом исследовании В. В. Сизонова и соавт. стентирование при отдаленной обструкции мочеточника было проведено у 12 пациентов, при этом излечение наступило только в 3 (25,0%) случаях, остальным детям была выполнена реимплантация мочеточника [5]. Авторы указывают, что стентирование мочеточника, как правило, не приводит к окончательному устранению обструкции и требует в дальнейшем реимплантации мочеточника.

В нашем исследовании мы применяли 2 различных метода эндоскопического лечения отдаленных обструктивных осложнений ЭК ПМП: стентирование мочеточника и удаление импланта в комбинации со стентированием. Результативность стентирования мочеточника составила 20,0%, при этом эффект наблюдался только у пациентов с ПМП III степени, у детей с ПМП IV степени улучшения уродинамики не отмечалось. Методика эндоскопического удаления объемобразующего препарата была эффективна у 66,7% детей, в том числе у 40,0% пациентов с ПМП IV степени. Операция выполнялась

эндоскопически, трансуретральным доступом, технически являлась несложным вмешательством с минимальным риском осложнений. По результативности она значительно превосходила стентирование мочеточника, при этом существенно менее сложная и травматичная, чем уретероцистонеоанастомоз, эффективность которого при мегауретере составляет от 80 до 95% [28].

Для подтверждения эффективности представленного метода лечения необходимо проведение мультицентровых рандомизированных исследований с включением большего количества случаев и долгосрочным наблюдением пациентов.

Таким образом, обструкция мочеточника в отдаленном периоде после ЭК ПМР является достаточно редким осложнением. По результатам нашего исследования, частота отдаленной обструкции составила 1,7%. В связи с тем, что это осложнение может развиваться через продолжительный период времени, все пациенты, перенесшие ЭК, должны находиться под длительным наблюдением. Эндоскопическое удаление импланта является малоинвазивной, безопасной и достаточно эффективной процедурой, которую можно рекомендовать в качестве первой линии лечения отдаленных обструктивных осложнений ЭК ПМР. Частота успеха при применении предложенного метода составила 66,7%, что достоверно выше, чем при использовании стентирования мочеточника ($p=0,043$). Однако необходимо проведение дальнейших исследований для оценки эффективности операции с включением большего количества пациентов.

Контактная информация:

Дубров Виталий Игоревич — к. м. н., зав. урологическим отделением, руководитель Республиканского центра детской урологии, 2-я городская детская клиническая больница, Ул. Нарочанская 17, 220020, г. Минск. Сл. тел. +375 17 290-81-17.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Марков Н. В., Каганцов И. М., Турабов И. А. и др. Результаты оперативного лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса высоких степеней у детей. Экспериментальная и клиническая урология. 2017; 3: 110—3. [Markov N. V., Kagantsov I. M., Turabov I. A. i dr. The results of operative treatment of high grade vesicoureteral reflux in children. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya*. 2017; 3: 110—3. (in Russian)]
2. Рачков Е. Б., Марков Н. В., Ширяев Н. Д., Каганцов И. М. Всегда ли необходим рентгенологический контроль

после хирургической коррекции первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса. *Детская хирургия*. 2005; 9(1): 21—3. [Rachkov E. B., Markov N. V., Shiryayev N. D., Kagantsov I. M. Is x-ray control always necessary after surgical correction of primary vesicoureteral reflux? *Detskaya khirurgiya*. 2005; 1: 21—3. (in Russian)]

3. Arlen A. M., Pakalniskis B. L., Cooper S. Asymptomatic chronic partial obstruction of a normal ureter following dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux®) injection for grade I vesicoureteral reflux. *J. Pediatr. Urol.* 2012; 8(3): e27—30.

4. Alenezi H., Alhazmi H., Trbay M., Neel K. F. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children with a solitary kidney: the risk of obstruction. *J. Pediatr. Urol.* 2013; 9(6, Pt. B): 1166—9.

5. Сизонов В. В., Акрамов Н. Р., Бондаренко С. Г. и др. Обструктивные осложнения эндоскопического лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Детская хирургия*. 2016; 4: 181—4. [Sizonov V. V., Akramov N. R., Bondarenko S. G. i dr. Obstructive complications of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children. *Detskaya khirurgiya*. 2016; 4: 181—4. (in Russian)]

6. Rubenwolf P. C., Ebert A. K., Ruemmele P., Rutsch W. H. Delayed-onset ureteral obstruction after endoscopic dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux) injection for treatment of vesicoureteral reflux in children: a case series. *Urology*. 2013; 81(3): 659—62.

7. Abbo O., Bouali O., Beauval J. B. et al. Distal and late ureteral obstruction: a rare complication following dextranomer/hyaluronic acid injection for vesicoureteral reflux in children. *Prog. Urol.* 2012; 22(3): 192—4 (in French).

8. Snodgrass W. T. Obstruction of a dysmorphic ureter following dextranomer/hyaluronic acid copolymer. *J. Urol.* 2004; 171(1): 395—6.

9. Alizadeh F., Mazdak H., Khorrami M. H. et al. Postoperative ureteral obstruction after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with polyacrylate polyalcohol copolymer (Vantris®). *J. Pediatr. Urol.* 2013; 9(4): 488—92.

10. Chung J. M., Park C. S., Lee S. D. Postoperative ureteral obstruction after endoscopic treatment for vesicoureteral reflux. *Kor. J. Urol.* 2015; 56(7): 533—9.

11. Nseyo U., Mancini J. G., Wiener J. S. Symptomatic bilateral delayed partial ureteral obstruction after bilateral endoscopic correction of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid polymer. *Urology*. 2013; 81(1): 184—7.

12. Papagiannopoulos D., Rosoklija I., Cheng E., Yerkes E. Delayed obstruction with asymptomatic loss of renal function after dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux) injection for vesicoureteral reflux: A close look at a disturbing outcome. *Urology*. 2017; 101: 63—6.

13. Onol F. F., Tarcan T., Tinay I. et al. Kidney loss due to periureteral fibrosis and ureteral obstruction secondary to migration of subureterically injected calcium hydroxylapatite. *J. Pediatr. Urol.* 2006; 2: 503—8.

14. Romain J., Fourcade L., Centi J. et al. Delayed-onset ureteral obstruction and calcification masquerading as renal colic following Deflux injection. *Urology*. 2016; 94: 218—20.

15. Christen S., Mendoza M., Gobet R. et al. Late ureteral obstruction after injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer. *Urology*. 2014; 83(4): 920—2.

16. Zaccara A., Castagnetti M., Beniamin F., Rigamonti W. Late onset ureteric obstruction after endoscopic

subureteric injection of calcium hydroxyapatite for primary vesicoureteric reflux. *Urology*. 2007; 70(4): 811.e1—3.

17. Vandersteen D. R., Routh J. C., Kirsch A. J. et al. Postoperative ureteral obstruction after subureteral injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer. *J. Urol*. 2006; 176(4, Pt. 1): 1593—5.

18. Friedmacher F., Puri P. Ureteral obstruction after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: Does the type of injected bulking agent matter? *Curr. Urol. Rep.* 2019; 20(9): 49.

19. Сизонов В. В., Каганцов И. М., Пирогов А. В. и др. Факторы риска формирования обструктивных осложнений эндоскопического лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса с использованием кополимера полиалкоголо-полиакрилата: мультицентровое исследование. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019; 1: 128—31. [Sizonov V. V., Kagantsov I. M., Pirogov A. V. i dr. Risk factors of obstructive complications after endoscopic treatment for vesicoureteral reflux using polyalcohol-polyacrylate copolymer: multicenter study. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019; 1: 128—31. (in Russian)]

20. Chertin B., Mele E., Kocherov S. et al. What are the predictive factors leading to ureteral obstruction following endoscopic correction of VUR in the pediatric population? *J. Pediatr. Urol.* 2018; 14(6): 538.e1—7.

21. Sencan A., Yildirim H., Ozkan K. U. et al. Late ureteral obstruction after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with polyacrylate polyalcohol copolymer. *Urology*. 2014; 84(5): 1188—93.

22. Stenberg A., Lackgren G. A new bioimplant for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: experimental and short-term clinical results. *J. Urol.* 1995; 154(2, Pt. 2): 800—3.

23. Zemple R. P., Potretzke A. M., Kryger J. V. Delayed onset ureteral obstruction following Deflux® injection for vesicoureteral reflux. *J. Pediatr. Urol.* 2012; 8(3): e23—6.

24. Mazzone L., Gobet R., Gonzalez R. et al. Ureteral obstruction following injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: an infrequent but relevant complication. *J. Pediatr. Urol.* 2012; 8(5): 514—9.

25. Aaronson D. S., Siddiqui S. A., Reinberg Y., Baskin L. S. Relative contraindication to endoscopic subureteral infection for vesicoureteral reflux: congenital refluxing megaureter with distal aperistaltic segment. *Urology* 2008; 71(4): 616—9.

26. Kempf C., Winkelmann B., Roigas J. et al. Severe complications after endoscopic injection of polydimethylsiloxane for the treatment of vesicoureteral reflux in early childhood. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2010; 44(5): 347—53.

27. Garcia-Aparicio L., Rodo J., Palazon P. et al. Acute and delayed vesicoureteral obstruction after endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid copolymer: why and how to manage. *J. Pediatr. Urol.* 2013; 9(4): 493—7.

28. Дубров В. И., Строцкий А. В. Хирургическое лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса после уретероцистонеоанастомоза у детей: сравнение двух методик. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2019; 9(5): 637—45. [Dubrov V. I., Strotsky A. V. Surgical treatment of vesicoureteral reflux after ureterocystoneoanastomosis in children: a comparison of two methods. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2019; 9(5): 637—45. (in Russian)]

Поступила 11.02.2020.

Принята к печати 27.03.2020.



Ф. Б. ПЛОТКИН

ПАЦИЕНТ ИЛИ КЛИЕНТ¹? РАЗМЫШЛЕНИЯ ПО ПРОЧТЕНИИ СТАТЬИ ПРОФ. Ю.К. АБАЕВА «ВРАЧЕВАНИЕ: СЛУЖЕНИЕ ИЛИ ОБСЛУЖИВАНИЕ?»

Несомненно, что те, кто намерен участвовать друг с другом в разговоре, должны сколько-нибудь понимать друг друга. Если этого не происходит, какое будет возможно у них друг с другом участие в разговоре?

Аристотель. «Метафизика»

Анализируются обсуждаемые в статье Ю. К. Абаева «Врачевание: служение или обслуживание?» некоторые негативные процессы в современной медицине применительно к отечественной наркологии как одной из отраслей здравоохранения. Описаны особенности отношений «врач — пациент» в системе оказания помощи зависимым пациентам. Названы конкретные задачи врача-клинициста при работе с этой категорией больных. Указывается на расширяющуюся коммерциализацию наркологической помощи. Приводятся конкретные примеры взаимодействия врача и клиента, дающие некоторые основания для отнесения существующей системы наркологической помощи к сфере услуг. Упоминается о кризисных явлениях в отечественной наркологии. Высказывается осторожная надежда на возможное изменение отношения к аддиктивному пациенту как к источнику дохода и выполнение заложенных в Клятве Гиппократа этических принципов.

Ключевые слова: отношения «врач — пациент», аддиктивное заболевание, алкогольная анозогнозия, коморбидность, мотивация на лечение, патерналистские методики, коммерциализация наркологической помощи, обслуживание.

The article discusses the issues raised in the article “Doctoring: servicing or caring?” written by Yu. K. Abayev and concerning some negative processes in the modern medicine as applied to the domestic narcology as one of the health care branches. The features of the doctor—patient relationships in the system for assisting addiction patients are described. Specific tasks of the clinician when working with this category of patients as well as expanding commercialization of drug treatment are indicated. Concrete examples of interactions between the doctor and the client are given demonstrating some reasons for classifying the existing system of addiction treatment as a service sector. Crisis events in the domestic narcology are mentioned. A cautious hope for a possible change in the attitude towards the addictive patient as a source of income and for following the ethical principles laid down in the Hippocratic Oath is expressed.

Key words: doctor—patient relationships, drug addiction, alcoholic anosognosia, comorbidity, motivation for treatment, paternalistic methods, commercialization of drug treatment, servicing.

HEALTHCARE. 2020; 7: 67—73.

PATIENT OR CLIENT? REFLECTIONS ON READING “DOCTORING: SERVICING OR CARING?”
BY YU. K. ABAYEV.
F. PLOTKIN

В статье Ю. К. Абаева [1] обсуждаются чрезвычайно важные аспекты современной практической медицины. Мы попытаемся посмотреть, каким образом преломляются затронутые в ней проблемы в той отрасли здравоохранения, в которой автор проработал много лет, а именно в наркологии. Наша область медицины имеет отношение, кроме всего прочего, и к важным социальным проблемам. Ведь с определенными проявлениями зависимости в настоящее время в той

или иной степени сталкивается почти каждый человек в нашей стране. Здесь речь идет не только об употреблении психоактивных веществ (ПАВ), но и нередкой в нынешнее время никотиновой, игровой, интернет-зависимости, уходе некоторых людей в различные секты и пр.²

«Важнейшие составляющие в работе врача, — подчеркивает Ю. К. Абаев, — были и остаются знание психологии и искусство общения с больным человеком. Сложность врачебного

¹ Пациент (лат. *patiens* — терпящий, страдающий). Клиент (лат. *cliens* — называюсь, слушаюсь) — заказчик, покупатель, приобретатель услуг, пользующийся услугами, оплачивая их.

² Проблемы так называемой религиозной зависимости подробно рассмотрены нами ранее [2].

труда заключается в том, что здесь, как ни в одной другой специальности, совмещаются профессионализм и психологическое мастерство».

В области наркологии в отношениях «врач — пациент» имеется целый ряд особенностей, не встречающихся в соматической медицине. Прежде всего отметим, что считающееся на бытовом уровне «вредной привычкой» аддиктивное заболевание должно рассматриваться как системное многоуровневое прогрессивное расстройство, имеющее характер сложного патологического (психопатологического) процесса [3]. Уже сам факт существования сложного синдрома расстройства влечений в виде зависимости от ПАВ, сопровождающейся, как правило, снижением критики и нарушением поведения, ставит любого носителя этой симптоматики в разряд лиц с психическими расстройствами. Вычленить у больного «собственно наркологическую» и «собственно психопатологическую» симптоматику невозможно. При таких обстоятельствах отказ признавать за больными алкоголизмом и наркоманиями (токсикоманиями) статус больных с психическими расстройствами или психических больных, что, по сути дела, одно и то же, есть или проявление некомпетентности и непрофессионализма, или следствие борьбы бюрократических интересов, или отголоски феномена «общественной нарко-алкогольной анозогнозии», недопустимые в профессиональной медицинской среде [4].

Практически при любом заболевании на основании ощущений и переживаний, испытываемых больным, а также имеющейся у него информации о болезни, формируется в каждом конкретном случае определенное представление о болезни и связанная с этим осознанная или подсознательная потребность ее преодоления. Это ведет к формированию программ и моделей поведения, направленных на борьбу с болезнью. Клинической проекцией этого процесса является осознание больным своего заболевания, то есть критика. Способность критически оценивать свое состояние — один из основных показателей сохранности личности, нормального протекания психических процессов. Неспособность осознавать наличие болезни обозначается как анозогнозия. Применительно к болезням зависимости анозогнозия понимается как непризнание больным самого факта зависимости, игнорирование очевидных

признаков заболевания, что препятствует своевременному обращению за медицинской помощью и ведет к отказу от лечения. Именно у больных наркологического профиля отношение к заболеванию и лечению характеризуется недостаточной критичностью, терапевтические мотивации выражены недостаточно, спонтанная активность, направленная на выздоровление, минимальна [5, 6].

В наркологии определение названия самого аддиктивного заболевания в большинстве случаев не требует, как в соматической медицине, каких-либо инструментальных или лабораторных исследований и не представляет собой большой проблемы. После введения в практику наркологии МКБ-10 диагностика аддиктивного заболевания формально еще более упростилась. Содержащаяся в МКБ-10 рекомендация позволяет при диагностике «синдрома зависимости» (F1x.2) довольствоваться любыми тремя из семи включенных в этот синдром признаками.

При этом следует учитывать, что в значительном числе случаев алкоголь и другие ПАВ с большей или меньшей мерой осознания употребляются пациентом, так как их психотропные эффекты позволяют смягчить другую, лежащую глубже, психопатологическую симптоматику. Сочетание психической патологии и потребления ПАВ — достаточно частое явление, требующее своего углубленного клинического изучения и анализа в рамках каждого отдельного нозологического варианта. Коморбидность часто маскирует основное заболевание, усложняет диагностику и лечение, ускоряет развитие опасных для жизни состояний, явлений личностной и полисистемной декомпенсации [7].

При рассмотрении наркологической проблематики в сочетании с другой психиатрической патологией важной является четкая диагностика самостоятельных феноменов. Задача нарколога в своевременной диагностике коморбидной патологии чрезвычайно важна, ибо без ее выявления и лечения бессмысленны попытки подвигнуть пациента прекратить употребление ПАВ. Что мы и видим нередко в клинической практике: пациент безуспешно пытается прекратить злоупотребление, переходя от одного врача к другому до тех пор, пока не выявится истинная причина — наличие психопатологии, не связанной, но часто усугубленной алкоголизацией или наркотизацией. Терапия той или

иной формы зависимости без диагностики и лечения психической патологии является делом бесперспективным, что, тем не менее, наблюдается достаточно часто. Проблема коморбидности, значимость которой в аддиктологии, возможно, как ни в какой другой области медицины, высока, в принципе, в теоретическом плане достаточно подробно разработана. Практическое же ее разрешение само по себе является проблемой, ибо выявление сочетанной патологии требует от врача целенаправленной активности и глубоких знаний. При этом показательно практически полное отсутствие в отечественной практической наркологии диагностики коморбидной патологии. И в психиатрии, и в наркологии в их практическом преломлении продолжает оставаться значительной инерция моноэтиологического подхода [8].

Важнейшей задачей нарколога должно быть формирование у потребителей ПАВ мотивации для обращения за наркологической помощью. Ведь целью мотивирования аддиктивного пациента на лечение должно быть именно последующее лечение и прекращение употребления, то есть в той или иной степени выздоровление. Мотивация на лечение представляет собой динамическое многоуровневое образование со сложной полимерной структурой, отражающее степень готовности больного к изменению поведения, опосредованного болезнью [9, 10]. Формирование мотивации пациента к лечению — суть первый, необходимый шаг к последующей разработке лечебных и реабилитационных программ [11].

Основным методом, способствующим осознанию болезни, причинно-следственных связей между употреблением ПАВ и изменениями в психическом и физическом состоянии, является психотерапевтическое воздействие на личность больного. Успешная психотерапия предполагает постепенное раскрытие неадаптивного поведения больного. С одной стороны, врач должен распознать все приемы защитной аргументации больного, с другой — в процессе психотерапевтического воздействия убедить его в неадаптивности этих приемов и добиться сознательного отношения к необходимости проведения лечения и воздержания от приема ПАВ. Лишь после проработки в процессе рациональной психотерапии у зависимого пациента связанных с осознанием своей болезни проблем и формирования у него мотивации

на лечение можно переходить к другим формам и методам лечения. «Как бы мы не хотели иного, — указывает один из ведущих современных психотерапевтов И. Ялом, — психотерапия — это «циклотерапия», то есть долгий, трудно-продвигающийся процесс, с неоднократной проработкой одних и тех же проблем в терапевтической среде, с повторяющимся пересмотром жизненных паттернов пациента» [12]. Тем не менее при применении доминирующих в отечественной наркологии одномоментных патерналистских и интервенционных методик типа «кодирования», «подшивания» и т. п. этим, естественно, никто не занимается [13].

Залог успешного лечения — это прежде всего взаимоотношения между врачом и пациентом, основанные на доверии, поддержке, понимании, уважении и сочувствии. «Эффективность медицинской помощи в значительной степени зависит от стремления врача и пациента к диалогу», — справедливо подчеркивает Ю. К. Абаев [1]. «И только при условии, если врач уважает в пациенте личность, а пациент в докторе — профессионала, — определяет автор в другой работе, — между ними возможен эффективный диалог. А диалог необходим, потому что лечение болезни — это командная игра, где врач — проводник, хорошо знающий правила игры, а пациент — хозяин поля, не знающий, в каком направлении двигаться. Ведь главное не изменилось, несмотря на прогресс: в основе медицины по-прежнему доверие, взаимопонимание, терпение и борьба, в которой врач и пациент объединяются против недуга» [14].

В настоящее время с приходом в наркологическую службу психотерапевтов и психологов работа с конкретным пациентом, не включающая в себя выявление причин его алкоголизации или наркотизации и получаемых от этого дивидендов, попыток снижения явлений анозогнозии, мотивирования на лечение, а также выяснения обстоятельств принятия им решения об обращении за помощью, не может считаться на сегодняшний день в наркологии конструктивной. Что касается истинной психотерапии, в продолжение которой выявляются причины злоупотребления ПАВ, особенности личности пациента, условия воспитания, наследственности, влияния бессознательных факторов, аксиологии и т. п., то, конечно же, имеется некоторое количество высококвалифицированных

психотерапевтов, способных в рамках той или иной психотерапевтической школы успешно работать с зависимыми пациентами, однако число пациентов, которым в финансовом плане доступно такое лечение, крайне незначительно.

«Врач не стремится к доверительным отношениям, игнорирует важность общения с пациентом, привыкает к поверхностному сбору анамнеза и небрежному клиническому обследованию», — отмечает Ю. К. Абаев. Подтверждение этому положению находим в собственной практике. Многие из наших пациентов при первичном осмотре не могли даже четко сформулировать причины употребления ими алкоголя или других ПАВ, испытывали значительные затруднения в воссоздании событий в их хронологической последовательности при описании внешних обстоятельств, а также в осознании и вербализации своих внутренних ощущений, вызывающих желание употреблять ПАВ и предшествовавших и/или способствующих срыву ремиссии. Следует отметить тот факт, что формулирование причин злоупотребления ПАВ и вербализация пациентом своих ощущений сами по себе способствуют их прояснению в сознании и облегчают поиск путей воздержания от приема ПАВ. И дело здесь не только в наличии в некоторых случаях явления алекситимии [15]. У большинства пациентов попросту отсутствует какой-либо опыт такого исследования. Выяснилось, что во время многих предыдущих обращений за помощью к наркологам наших пациентов об этом попросту никто и не спрашивал. Да и кто будет спрашивать у клиента, почему он запил? Ведь надо побыстрее начать «ставить капельницу», а после выхода из запоя «подшивать», «кодировать», применять разнообразные одноразовые методики в виде воздействия на мозг несчастного алкоголика различными «токами» и «лучами», «волнами» и «полями» и т. п. И при этом совершенно не важно, по каким причинам наступают рецидивы болезни. Ведь специалисты, применяющие различные манипулятивные одномоментные техники, в большинстве случаев руководствуются в своей деятельности законами рыночной экономики, в соответствии с которыми, чем раньше пациент придет для повторного лечения в очередной раз, тем выше будет эффективность деятельности предприятия [13].

Совершенно справедливо академик Т. Б. Дмитриева отмечала «чрезмерную коммерциализацию наркологической службы» [16]. «Беспредельная неприкрытая коммерциализация наркологии» (термин В. Д. Менделевича [17]), как никакой другой отрасли отечественного здравоохранения, кроме, может быть, стоматологии и косметологии, привела к инверсии смысла лечения. Ведь в сложившейся ситуации можно таким образом «лечить» пациента, чтобы не препятствовать дальнейшему прогрессированию заболевания и вынуждать пациента (здесь более подходит слово «клиента») вновь и вновь обращаться за помощью, ведь это является экономически выгодным не только для наркологов, но и для представителей других медицинских специальностей, охотно берущихся оказывать этим больным людям те или иные услуги.

«К медикам стали относиться с подозрением, порой даже с враждебностью», — отмечает Ю. К. Абаев. Характеризуя ситуацию в отечественной наркологии, об этом же говорит и зав. кафедрой медицинской психологии Казанского государственного медицинского университета, директор Института исследований проблем психического здоровья и эксперт Всемирной организации здравоохранения профессор В. Д. Менделевич: «Происходит реальный отток из наркологических учреждений больных, которые в массе своей разуверились в результативности лечения и перестали доверять врачам» [17].

Нам известно определенное количество четко зависимых от алкоголя нуворишей с хорошими материальными возможностями, которые, наряду со своим автослесарем и парикмахером, имеют и своего врача (не обязательно нарколога по специальности), вызывая этого представителя самой гуманной профессии по мере необходимости после очередного *abusus'a*. При этом врач, прикрываясь риторикой «добровольности» и «согласия», насколько не стесняется играть роль «официанта» у «добровольно» и на выбор «заказывающего» (вполне определенное) «лечение» больного» [3]. Соответственно и отношение пациентов к врачам как к представителям «сферы услуг» носит сугубо потребительский характер, что дискредитирует наркологическую помощь и препятствует конструктивной работе с больными. При этом, как отмечает

известный российский психотерапевт, профессор Института практической психологии и психоанализа А. Я. Варга, «то, что не надо заниматься психотерапией у клиентов дома, не надо ездить с ними в отпуск и вообще быть у ноги, поддерживают не все. Любой каприз за ваши деньги» [18].

Традиция иметь семейного врача имела место и в российском обществе прошлых веков. И хотя врачу платили за визиты во время болезни кого-либо из членов семьи, он все же воспринимался в социальном плане как равный и был постоянным участником семейных праздников, воскресных обедов или вечернего чая. Ситуацию в западном обществе в условиях развитого капитализма характеризует высказывание Т. Саса: «Как богатый человек мог приобрести в свое личное пользование дом с несколькими комнатами, так он мог и оплатить услуги врача, обслуживающего его личные потребности. В крайней форме это привело к найму личного врача: почти как лакея, горничной или повара» [19].

«Лакейская» сущность современной отечественной наркологии и работа по системе «чего изволите?» доведена почти до абсолюта в деятельности частных структур, известных своим рекламным слоганом «Выведение из запоя круглосуточно на дому». Наиболее ярко это проявляется, если клиентом является опытный алкоголик или наркоман. Причем, заказывается не просто лечение, а конкретный препарат и даже его доза. Поделимся одним таким случаем (правда, более чем 10-летней давности) из нашего трехлетнего опыта работы в такой фирме.

Клиент Ц., 23 года. В 17-летнем возрасте попал в делинквентную группу, практикующую внутривенные инъекции опиатов, и приобщился к их приему. Для покрытия все возрастающих расходов стал принимать участие в распространении наркотиков. В течение 2—3 мес сформировалась физическая и психическая зависимость. В период отсутствия наркотических средств принимал препараты бензодиазепиновой группы. Интересно отметить, что, несмотря на то, что многие препараты этой группы, выпускаемые различными фармацевтическими компаниями, имеют сходную химическую структуру, они четко различаются опытными наркоманами по внутренним ощущениям. Итак, вызвав врача на дом, наш клиент, поинтересо-

вавшись ассортиментом имеющихся в наличии у врача препаратов и проявив при этом изрядные познания в фармакологии, заказал 18 (!) мл реланиума внутривенно («кто платит, тот и заказывает»). Интересно отметить, что в процессе введения препарата все попытки врача ввести в заблуждение клиента, выдавая меньшую дозу за требуемую, были безуспешными и встречались откровенными ухмылками и явным бравадированием своей способностью определять введенную дозу по внутренним ощущениям. Лишь после полного исполнения заказа клиент дал указание присутствовавшим родственникам рассчитаться с врачом.

До тех пор, пока нарколог будет «похметологом», и отношение к нему будет как к представителю сферы услуг. К. Роджерс, заменив термин «пациент» (страждущий) на термин «клиент» (заказчик), окончательно инсталлировал в массовом сознании психотерапию как одну из услуг наряду с другими, что наилучшим образом соответствует психологии и идеологии общества массового потребления [20].

В условиях советской тоталитарной системы при декларируемом равенстве всех и вся вплоть до возможности управления государством кухаркой психиатры все-таки считались элитой медицинского сообщества. По мнению известного психиатра и писателя М. И. Буянова, «психиатр — в отличие от большинства врачей иных специальностей — одновременно представитель и цивилизации и культуры» [21]. Может ли на такое представительство сегодня претендовать нарколог, хотя он и стал гордо именоваться «психиатром-наркологом»?

Специалисты, подстраиваясь под бытующие в обществе алкогольные мифы и традиции, часто прямо потакают больным, не пытаясь выступать в качестве просветителей, грамотных информаторов даже в отношении лиц, критически мыслящих, готовых воспринимать проблему химической зависимости во всей ее сложности. Интересные соображения, вполне подходящие к рассматриваемой ситуации, встречаются у Ф. Ницше: «Мы уже поняли, с какими натяжками позволительно называть его врачом, сколь бы охотно сам он не чувствовал себя «спасителем — исцелителем», сколь бы охотно ни давал почитать себя за такового. Он борется лишь с самим страданием, с неудовольствием страдающего, — не с его причиной, не с болезнью вообще...» [22].

Молодые врачи, чье мировоззрение сформировалось в условиях развивающегося на постсоветском пространстве пусть дикого, но капитализма и рыночных отношений, предпочитают реализовывать свои профессиональные потребности в тех отраслях медицины, где позитивные результаты лечения проявляются намного раньше, чем в наркологии, а благодарность пациентов и их родственников значительно более зрима и весома. Как нам представляется, в снижении престижности нашей профессии есть и вина самих наркологов, которые практически не участвуют в общественных дискуссиях и не выступают в СМИ с разъяснением социальной важности своей деятельности. По мнению Ю. К. Абаева, врачи «виноваты в том, что не могут создать профессиональные сообщества, способные принимать решения на государственном уровне, не занимаются самообразованием, допускают в профессию неквалифицированных специалистов, не хотят ничего менять и не хотят меняться сами» [14]. Более того, многие из них согласились с ролью «обслуживающего персонала». Показательна в этом плане чуть ли не второстепенная роль нарколога в сегодняшнем порядке освидетельствования для выявления алкогольного опьянения. Если ранее главным при вынесении заключения были результаты клинического обследования врачом, включая особенности вербальной экспрессии, нюансы поведения, физиологические реакции и другие клинические проявления, то сегодня решающим являются выводимые на экран цифровые результаты определения содержания алкоголя в выдыхаемом воздухе. При этом доставивший освидетельствуемого сержант милиции сразу дает всем понять, «кто тут главный», руководит процессом исследования на приборе-анализаторе паров алкоголя, давая соответствующие указания подэкспертному и громко называя получившийся результат. Врачу остается исполнить роль секретаря, заполняющего акт освидетельствования и подгоняющего описание клиники под соответствующую цифру. При этом совершенно очевидно, что при одинаковой концентрации алкоголя в крови в зависимости от различных обстоятельств один субъект может проявлять признаки алкогольного опьянения, а другой быть совершенно трезвым.

Вообще, следует признать, что в настоящее время отечественная наркология находится в глубоком системном кризисе [23]. И если она сохранится как отдельная отрасль медицины и здравоохранения, то хотелось бы надеяться, что в условиях страховой медицины характер отношений «врач — больной» изменится, врачи-наркологи перестанут рассматривать аддиктивного пациента исключительно как источник дохода и вспомнят положения некогда принятой ими клятвы Гиппократова: «...Я направлю режим больных к их выгоде сообразно с моими силами и моим разумением, воздерживаясь от причинения всякого вреда и несправедливости... Чисто и непорочно буду я проводить свою жизнь и свое искусство... В какой бы дом я ни вошел, я войду туда для пользы больного, будучи далек от всего намеренного, неправедного и пагубного... Мне, нерушимо выполняющему клятву, да будет дано счастье в жизни и в искусстве и слава у всех людей на вечные времена; преступающему же и дающему ложную клятву да будет обратное этому» [24].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абаев Ю. К. *Врачевание: служение или обслуживание. Здравоохранение. 2019; 3: 29—35. [Abayev Yu. K. Doctoring: servicing or caring? Healthcare. 2019; 3: 29—35. (in Russian)]*
2. Плоткин Ф. Б. *Российская наркология и Русская Православная Церковь (РПЦ): общие сферы интересов и разные подходы к проблемам. Вестник Ассоциации психиатров Украины. 2019; 1-2: 96—132. [Plotkin F. B. Russian addictology and Russian Orthodox Church: common areas of interest and different approaches to problems. Vestnik Assotsiatsii psikhiatrov Ukrainy. 2019; 1-2: 96—132.]*
3. Благов Л. Н. *Актуальные проблемы психопатологии аддиктивного заболевания. Москва: НЦССХ им. А. Н. Бакулева; 2008. 344 с. [Blagov L. N. Actual Problems of the Psychopathology of Addictive Disease. Moscow: NTSSSH im. A. N. Bakuleva; 2008. 344 s. (in Russian)]*
4. Пелипас В. Е. *Основные принципы и нормы биомедицинской и психиатрической этики как источник развития этических отношений в наркологии. Мир медицины. 2003; 10: 24—6. [Pelipas V. E. Basic principles and norms of biomedical and psychiatric ethics as a source of development of ethical relations in narcology. Mir Meditsiny. 2003; 10: 24—6. (in Russian)]*
5. Даренский И. Д. *Краткосрочная психотерапия в наркологии. 2014. Режим доступа: <http://ruspsy.net/phpBB3/viewtopic.php?f=319&t=1634> [Darenskiy I. D. Short-term psychotherapy in addictology. Available at: <http://ruspsy.net/phpBB3/viewtopic.php?f=319&t=1634> (in Russian)]*
6. Плоткин Ф. Б. *Психологические защиты и анозогнозия в клинике аддиктивного заболевания: динамика, границы и терапевтическая тактика. Сообщ. 1. Психиатрия. Психотерапия и клиническая психология.*

2016; 2: 285—95. Сообщ. 2. 2016; 3: 432—43. [Plotkin F. B. Psychological defenses and anosognosia in the clinic of addictive disease: dynamics, boundaries and therapeutic tactics. Part 1. *Psychiatry. Psychotherapy and clinical psychology*. 2016; 2: 285—95. Pt 2. 2016; 3: 432—43. (in Russian)]

7. Чернобровкина Т. В., Артемчук А. Ф., Сосин И. К. Проблема коморбидности и современные формы алкогольной болезни. *Наркология*. 2006; 12: 47—74. [Chernobrovkina T. V., Artemchuk A. F., Sosin I. K. The problem of comorbidity and modern forms of alcoholic disease. *Narkologiya*. 2006; 12: 47—74. (in Russian)]

8. Плоткин Ф. Б., Короткевич Т. В. О некоторых проблемах диагностики в наркологии. *Наркология*. 2014; 11: 89—99. [Plotkin F. B., Korotkevich T. V. On some diagnostic problems in addictology diagnostics. *Narkologiya*. 2014; 11: 89—99. (in Russian)]

9. Колпаков Я. В. Структура и уровень мотивации на лечение у женщин, зависимых от алкоголя. Автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. психол. н. Москва; 2010. 26 с. [Kolpakov Ya. V. Structure and level of motivation for treatment in female alcohol addicts. *Avtoref. diss. na soiskanie uchenoy stepeni kand. psikhol. n. Moscow*; 2010. 26 s. (in Russian)]

10. Колпаков Я. В., Ялтонский В. М., Ромащенко Г. И. Ценностно-смысловые и эмоциональные предикторы мотивации на лечение у лиц, зависимых от алкоголя. *Вопросы наркологии*. 2009; 6: 77—83. [Kolpakov Ya. V., Yaltonskiy V. M., Romashchenko G. I. Value-semantic and emotional predictors of motivation for treatment in alcohol addicts. *Voprosy narkologii*. 2009; 6: 77—83. (in Russian)]

11. Плоткин Ф. Б. Как мотивировать аддиктивного пациента на лечение? Рациональная психотерапия и ее модификации как базовые методики в лечении болезней зависимости. Сообщ. 1. *Наркология*. 2018; 1: 58—72. Сообщ. 2. *Наркология*. 2018; 2: 72—83. [Plotkin F. B. How to motivate an addictive patient for treatment? Rational psychotherapy and its modifications as basic methods in the treatment of addiction. Part 1. *Narkologiya*. 2018; 1: 58—72. Part 2. *Narkologiya*. 2018; 2: 72—83. (in Russian)]

12. Ялом И. Экзистенциальная психотерапия. Москва: Класс; 2004. 576 с. [Yalom I. *Existential Psychotherapy*. Moscow: Klass; 2004. 576 s. (in Russian)]

13. Плоткин Ф. Б. «Похметология» и «Кодирология» versus клиническая наркология, или Для чего нужен врач-нарколог? *Психиатрия. Психотерапия и клиническая психология*. Сообщ. 1. 2014; 4: 96—108; Сообщ. 2. 2015; 1: 139—51. [Plotkin F. B. “Science of alcohol withdrawal syndrome” and “Science of Codability” versus clinical narcology, or Why is a narcologist necessary? *Psikhiatriya. Psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya*. Part 1. 2014; 4: 96—108; Part 2. 2015; 1: 139—51. (in Russian)]

14. Абаев Ю. К. Почему боятся и не доверяют врачам? *Здравоохранение*. 2019; 7: 3. [Abayev Yu. K. Why are they afraid and do not trust doctors? *Healthcare*. 2019; 7: 3. (in Russian)]

15. Плоткин Ф. Б. Алекситимия: общая концепция, роль в формировании и поддержании аддикции, подходы к психотерапии. *Теория и практика психотерапии*. 2015; 9: 40—53. [Plotkin F. B. Alexithymia: general concept, role in the formation of maintaining addiction, approaches to psychotherapy. *Teoriya i praktika psikhoterapii*. 2015; 9: 40—53. (in Russian)]

16. Дмитриева Т. В. Актуальные проблемы помощи наркологическим больным в России на этапе социальной стабилизации в стране. *Наркология*. 2006; 3: 16—23. [Dmitrieva T. V. Actual problems of assistance to drug addicts in Russia at the stage of social stabilization in the country. *Narkologiya*. 2006; 3: 16—23. (in Russian)]

17. 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)]

18. Варга А. Я. О профанации психотерапии. *Психотерапия*. 2013; 1: 98—9. [Varga A. Ya. About profanation of psychotherapy. *Psikhoterapiya*. 2013; 1: 98—9. (in Russian)]

19. Сас Т. Миф душевной болезни. Москва: Акад. Проект; Альма Матер; 2010. 421 с. [Szasz T. *Myth of Mental Illness*. Moscow: Acad. Project; Alma Mater. 2010. 421 s. (in Russian)]

20. Бондаренко А. Ф. «Еще раз про любовь», или о том, что такое современная психотерапия — наука или ремесло. *Психотерапия*. 2013; 1: 15—9. [Bondarenko A. F. “Once again about love” or about what modern psychotherapy is — science or craft. *Psikhoterapiya*. 2013; 1: 15—9. (in Russian)]

21. Буянов М. И. Эгоисты. Москва: Российское общество медиков-литераторов; 2001. 156 с. [Buyanov M. I. *Egoists*. Moscow: Russian society of medical writers; 2001. 156 s. (in Russian)]

22. Ницше Ф. К генеалогии морали. Так говорил Заратустра; К генеалогии морали; Рождение трагедии. Минск: Попурри; 2004: 299—451. [Nietzsche F. *Toward the Genealogy of Morality. So Zarathustra said; To the genealogy of morality; Birth of a tragedy*. Minsk: Potpourri; 2004: 299—451. (in Russian)]

23. Плоткин Ф. Б. Современная отечественная наркология: прикрыть нельзя реформировать. *Психопатология и аддиктивная медицина*. Сообщ. 1. 2017; Т. 3. 1: 32—60. Сообщ. 2. 2017; Т. 3. 2: 27—64. [Plotkin F. B. Contemporary narcology in the former Soviet Republics: is reform possible? *Psikhopatologiya i addiktivnaya meditsina*. Part 1. 2017; Т. 3. 1: 32—60. Part 2. 2017; Т. 3. 2: 27—64. (in Russian)]

24. Гиппократ. Клятва. Закон о враче. Наставления: пер. с греч. Минск: Современ. литератор; 1998. 832 с. [Hippocrates. *Oath. The law of the Doctor. Instructions*. Minsk: Modern. writer; 1998. 832 s. (in Russian)]

Поступила 26.12.2019.

Принята к печати 27.03.2020.



МИХАИЛ ПЕТРОВИЧ ПОТАПНЕВ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

8 июня 2020 г. исполнилось 70 лет со дня рождения видного белорусского ученого в области иммунологии и клеточных биотехнологий доктора медицинских наук, профессора Михаила Петровича Потапнева.

Родился М. П. Потапнев в г. Гомеле в семье служащих. После окончания средней школы в 1967 г. поступил в Минский государственный медицинский институт, который окончил в 1974 г. Уже во время учебы в институте он проявлял интерес к научной деятельности, что послужило основанием для начала трудовой деятельности в качестве младшего научного сотрудника в НИИ туберкулеза. В 1976—1978 гг. М. П. Потапнев служил в рядах Вооруженных Сил СССР. С 1978 г. он продолжил трудовую деятельность в НИИ гематологии, где под руководством Н.Н. Войтенка совершенствовался в области иммунологии, пройдя путь от младшего научного сотрудника до заведующего отделом. В 1987 г. защитил диссертацию на соискание научной степени кандидата медицинских наук по теме «Характеристика условий продукции и биологической активности иммунорегуляторных лимфокинов, обеспечивающих взаимодействие Т- и В-лимфоцитов человека». В 1996 г. защитил диссертацию на соискание научной степени доктора медицинских наук по теме «Интерлейкин-2 и интерлейкин-2-активированные лимфоидные клетки человека. Характеристика иммуномодулирующих свойств *in vivo* и *in vitro*».

С 1997 по 2004 г. М.П. Потапнев работал в должности заместителя директора по науке ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии». В 1997—1998 г. стажировался в Национальном раковом институте США. В июле 2004 г. ему было присвоено ученое звание профессора по специальности «Клиническая медицина». С октября 2004 г. по декабрь 2011 г. профессор М.П. Потапнев руководил ГУ «РНПЦ гематологии и трансфузиологии». В 2011—2012 гг. он продолжил работу главным научным сотрудником в РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий. В 2013—2016 гг. был главным научным сотрудником научно-исследовательской части Белорусского государственного медицинского университета, с марта 2016 г. является заведующим отделом



клеточных биотехнологий РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий.

М. П. Потапнев на ранних этапах трудовой деятельности формировался как ученый, исследовавший взаимодействие цитокинов с Т- и В-лимфоцитами, нейтрофилами. Хорошо известны его исследования о роли цитокинов в развитии острого и хронического воспаления, в том числе стерильного воспаления. Начало 2000-х годов было посвящено изучению апоптоза иммунных клеток, а также опухолевых клеток при остром лейкозе у детей. Изучены и получили признание его исследования гипертермии и иммунотерапии у детей с солидными опухолями. С 2005 г. во время работы в РНПЦ гематологии и трансфузиологии новым объектом исследований стали донорство крови (мотивация и новые технологии заготовки и апробации крови) и клеточные технологии лечения на основе мезенхимальных стволовых клеток человека. В настоящее время научные и практические исследования М. П. Потапнева связаны с регенеративной медициной, поскольку он является главным внештатным специалистом Министерства здравоохранения Республики Беларусь по клеточным биотехнологиям. Эти исследования связаны с клеточной терапией на основе использования мезенхимальных стволовых клеток при боковом амиотрофическом склерозе, симптоматической эпилеп-

сии, бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Другое направление — разработка методов получения и медицинского использования плазмы, обогащенной тромбоцитами/плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов. Исследования, проведенные под его руководством и при его непосредственном участии, показали эффективность применения плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, для лечения язв кожи и слизистых оболочек, заболеваний и травм опорно-двигательного аппарата, стимулирования ангиогенеза у пациентов с хронической артериальной недостаточностью. Результаты данных исследований неоднократно докладывались на международных и республиканских конференциях и совещаниях, активно внедряются в медицинскую практику страны.

М. П. Потапнев — автор более 470 научных работ, он входит в число 20 наиболее цитируемых ученых-медиков Республики Беларусь по базам данных Scopus, Academia Google, РИНЦ. Под его руководством подготовлены и защищены 11 кандидатских диссертаций. Он является членом редакционных советов журналов «Иммунология», «Цитокины и воспаление» (Россия), «Имунопатология, аллергология, инфектология» (Беларусь), членом редакционной коллегии журнала «Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа» (Беларусь). Профессор М. П. Потапнев возглавляет совет по защите диссертаций Д.03.11.01 при РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий. Он также является научным руководителем подпрограмм «Трансплантология и регенеративная медицина» ГНПТ «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики» и раздела «Медицинские биотехнологии» государственной программы «Инновационные биотехнологии 2020».

За достигнутые результаты и заслуги Михаил Петрович награжден знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь», почетными грамотами Министерства здравоохранения и Совета Министров Республики Беларусь.

Сотрудники Республиканского научно-практического центра трансфузиологии и медицинских биотехнологий сердечно поздравляют Михаила Петровича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, творческих успехов, реализации новых идей и планов.



ФРАНТИШЕК ИВАНОВИЧ ВИСМОНТ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Исполнилось 70 лет талантливому белорусскому ученому, заведующему кафедрой патологической физиологии Белорусского государственного медицинского университета, члену-корреспонденту НАН Беларуси, доктору медицинских наук, профессору Франтишкеву Ивановичу Висмонту.

Известный ученый в области физиологии и патологии, основоположник Белорусской патофизиологической школы дисрегуляторной патологии Франтишек Иванович Висмонт встречает свое 70-летие на передовых рубежах отечественной медицинской науки и высшего профессионального образования.

Ф. И. Висмонт родился 12 июня 1950 г. в г. Лида Гродненской области. В 1973 г. с отличием окончил Минский государственный медицинский институт (МГМИ). Свою профессиональную деятельность Франтишек Иванович начал в Лидской центральной районной больнице в качестве врача-хирурга. В 1974—1976 г. служил в рядах Вооруженных Сил СССР. С 1976 г. Ф. И. Висмонт — младший научный сотрудник лаборатории биохимии нейгормонов ЦНИЛ МГМИ, с 1978 г. — ассистент, с 1986 по 1991 г. — доцент кафедры нормальной физиологии МГМИ. В этот период Франтишек Иванович изучал особенности обмена липопротеинов и механизмы их регуляции при гипертермии. Результаты научных исследований обобщены в кандидатской диссертации «Центральные адренергические механизмы регуляции содержания холестерина липопротеидов в крови при перегревании и простагландиновой гипертермии», которую он успешно защитил в 1982 г. В последующие годы он продолжил исследования по проблеме центральных механизмов терморегуляции, экспериментально обосновал правомерность выдвинутой им гипотезы о регуляторной и патогенетической роли системы ограниченного протеолиза и эндогенных ингибиторов протеиназы в регуляции температурного гомеостаза при перегревании и эндотоксической лихорадке. Полученные им новые данные легли в основу докторской диссертации на тему «Центральные нейрорхимические механизмы терморегуляции при перегревании и пирогенальной лихорадке», которую Ф. И. Висмонт успешно защитил в 1990 г. С 1991 г. Ф. И. Висмонт — доцент кафедры патологической физиологии. В 1996 г. ему при-



своено звание профессора, и в этом же году он был избран заведующим кафедрой патологической физиологии МГМИ.

Основные направления научных исследований кафедры патофизиологии под руководством профессора Ф. И. Висмонта: изучение патогенетических механизмов и защитно-приспособительных реакций организма, роли бактериальных эндотоксинов в физиологии и патологии. Франтишек Иванович внес значительный личный вклад в развитие нового научного направления в термофизиологии — обосновал регуляторную и патогенетическую роль ограниченного протеолиза в центральных нейромедиаторных и пептидергических механизмах регуляции температуры тела и вегетативных функций организма, а также в разработку концепции патогенетической роли эндотоксинеми в возникновении дисрегуляторной патологии и формировании предблезни, получившей признание в Республике Беларусь и Российской Федерации.

Профессор Ф. И. Висмонт являлся разработчиком, научным руководителем и ответственным исполнителем от Республики Беларусь проекта БРФФИ — РФФИ № Б06Р—98 «Исследования основных закономерностей и механизмов периферического действия кортикотропин-релизинг-фактора на висцеральные функции и терморегуляцию» (2006—2008). Руководил темой по заданию 2.57 «Изучить противоишемическую и антиаритмическую эффективность дистантного ишемического пре- и посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у ста-

рых крыс и крыс с гиперхолестеринемией» ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки — медицине» (2016—2020). Итогом выполнения задания стали новые научные результаты, имеющие весомое фундаментальное и научно-практическое значение для развития поиска новых эффективных методов кардиопротекции, защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения у пациентов с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Ф. И. Висмонт — научный руководитель проводимой на кафедре патологической физиологии Белорусского государственного медицинского университета (БГМУ) темы НИР «Изучение роли клеток Купфера и йодсодержащих гормонов в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при хронической этаноловой интоксикации» (государственная регистрация № 20160475).

Большое внимание профессор Ф. И. Висмонт уделяет научно-исследовательской работе студентов. Под его руководством студентами БГМУ подготовлен целый ряд научных работ, авторы которых — лауреаты Республиканского и Международных конкурсов студенческих научных работ. В настоящее время Франтишек Иванович является научным руководителем студенческого научного общества БГМУ.

Профессор Ф. И. Висмонт — талантливый ученый, прекрасный организатор и координатор науки. Под его руководством защищено 11 диссертаций, из них 1 — на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Ф. И. Висмонт — член Международной ассоциации патофизиологов, заместитель председателя Общества физиологов Республики Беларусь, эксперт Национального центра профессионально-общественной аккредитации Российской Федерации, председатель специализированного Совета Д03.18.02. по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук при БГМУ, член специализированного Совета Д01.36.01. по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора биологических наук при ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», член Бюро Медицинского отделения НАН Беларуси, член премиальной комиссии НАН Беларуси, член Государственного экспертного совета № 9 «Медицинские науки и технологии», заместитель

председателя экспертной комиссии по фундаментальным исследованиям Министерства здравоохранения Республики Беларусь, заместитель председателя Научно-технического совета БГМУ ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки — медицине», член Научно-технического совета БГМУ по подпрограмме «Внутренние болезни» ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи», член межведомственной комиссии по медико-биологическим проблемам Министерства здравоохранения Республики Беларусь и НАН Беларуси и иных комитетов и комиссий, является членом редакционной коллегии журналов «Медицинский журнал», «Новости медико-биологических наук», «Весці НАН Беларусі. Серыя мед. навук», «Неотложная кардиология и сердечно-сосудистые риски».

Ф. И. Висмонт был делегатом I и II съездов ученых Республики Беларусь. Участвует в выполнении поручений органов Государственного управления и руководства НАН Беларуси. По поручению директора Департамента по контролю качества образования Министерства образования Республики Беларусь участвовал в работе комиссии по подтверждению государственной аккредитации Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета, Гродненского государственного медицинского университета, Гомельского государственного медицинского университета, Международного экологического института имени А. Д. Сахарова, Белорусского государственного университета и иных комиссий по оценке качества преподавания в вузах республики.

Результаты многолетней научной деятельности профессора член-корр. НАН Беларуси Ф. И. Висмонта отражены в 601 печатной работе, в том числе в 2 монографиях и 2 изобретениях. С материалами своих исследований он неоднократно выступал на международных симпозиумах и конференциях, посвященных актуальным вопросам медицины и фармации.

Профессор Ф. И. Висмонт — эрудированный педагог, прекрасный лектор, скромный и отзывчивый человек, отличается большой требовательностью к себе, пользуется заслуженным авторитетом среди студентов и сотрудников университета.

Почти 25 лет Франтишек Иванович возглавляет кафедру патологической физиологии БГМУ. За этот период профессор Ф. И. Висмонт разработал и внедрил новые методы обучения с основами информационных образовательных технологий, создал учебно-экспериментальный

практикум с использованием учебных видеофильмов и компьютерных программ. С целью гуманизации и оптимизации учебно-педагогического процесса Ф. И. Висмонт заменил острые эксперименты на животных видеопрезентациями с иллюстрацией механизмов нарушения витальных функций организма экспериментальных животных.

Разработка методов обучения на основе создания учебно-экспериментального практикума с широким использованием учебных видеофильмов и новых учебных компьютерных пособий, заменяющих демонстрацию опытов на животных, способствовала совершенствованию преподавания, гуманизации и оптимизации учебного процесса на медико-биологических кафедрах медицинских вузов с целью подготовки высококвалифицированных специалистов в соответствии с международными требованиями, морально-этическими принципами формирования личности будущего врача.

Ф. И. Висмонт участвовал в реализации проектов «Организация Национального комитета по биоэтике и обеспечение биоэтического образования специалистов в Республике Беларусь» (04.2006—04.2008) и «Образование и просвещение в области биоэтики в Республике Беларусь» (12.2006—11.2007) по программе социальных и гуманитарных наук Бюро ЮНЕСКО в Москве. Он являлся разработчиком Положения и Устава Национального комитета по биоэтике, утвержденных Минздравом Республики Беларусь.

Как заместитель председателя Национального комитета по биоэтике Республики Беларусь участвовал в разработке Политики проведения на Национальном уровне общественного контроля над соблюдением основных принципов биомедицинской этики при лечении и биомедицинских исследованиях. Принимал участие в организации форумов по обсуждению правовых и социальных вопросов, связанных с биомедицинскими исследованиями, разработке учебных пособий и рекомендаций по методическому обеспечению системы непрерывного биомедицинского образования специалистов и просвещения населения.

Профессор Ф. И. Висмонт большое внимание уделяет усовершенствованию учебно-методической работы кафедры, улучшению усвоения учебного материала студентами. С этой целью коллективом кафедры под его руководством создано около 100 учебно-методических пособий по различным разделам предмета, изданы избранные лекции по курсу патологической физиологии, 3 учебных пособия с грифом Минобразования, 3 учеб-

ника, в том числе первый национальный учебник «Патологическая физиология» для студентов учреждений высшего образования.

Ф. И. Висмонт — автор и соавтор многих типовых и рабочих программ, образовательных стандартов по дисциплине «Патологическая физиология» для медицинских вузов Беларуси.

За успехи и достижения в научно-исследовательской работе в 2002 г. удостоен персональной надбавки Президента Республики Беларусь деятелям науки, а в 2005 г. за результаты в учебной и учебно-методической работе — персональной надбавки Президента Республики Беларусь работникам просвещения. Неоднократно награждался грамотами Министерства здравоохранения, Министерства образования, ВАК Республики Беларусь, ГКНТ, награжден дипломом победителя конкурса «Топ-10» результатов деятельности ученых НАН Беларуси в области фундаментальных и прикладных исследований за 2019 г. За крупный вклад в разработку фундаментальных проблем патофизиологии РАМН наградила Ф. И. Висмонта медалью им. А. Д. Сперанского. За многолетнюю плодотворную работу, высокий профессионализм, заслуги в научной и педагогической деятельности он награжден медалью Ф. Скорины, медалью «80 лет Национальной академии наук Беларуси», памятным знаком «У гонар 90-годдзя Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі, памятным знаком «У гонар заснавання Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі», нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».

В стенах родного университета Ф. И. Висмонт работает около 45 лет, из них около 30 лет — на кафедре патологической физиологии. БГМУ — альма-матер Франтишека Ивановича.

Личные качества заведующего кафедрой патологической физиологии, профессора Франтишека Ивановича Висмонта — целеустремленность, неустанный научный поиск, высокая ответственность в сфере подготовки квалифицированных врачей и научных кадров, преданность своей Alma mater, добросовестный труд на благо отечественного здравоохранения.

Коллектив кафедры патологической физиологии, ученики, коллеги сердечно поздравляют Франтишека Ивановича Висмонта с 70-летним юбилеем, выражают бесконечную благодарность и великое уважение Учителю, желают доброго здоровья, долгих лет плодотворной и созидательной деятельности, творческих успехов.



В. Л. КРАСИЛЬНИКОВА, А. Р. ЯРОЦЕВИЧ

СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ КАТАРАКТЫ С ФОРМИРОВАНИЕМ КАПСУЛЫ ДЛЯ ОТСРОЧЕННОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ЛИНЗЫ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Цель. Разработать способ коррекции афакии у детей путем формирования капсулы для отсроченной имплантации интраокулярной линзы (ИОЛ) после экстракции врожденной катаракты у пациентов в возрасте до 6 мес.

Материал и методы. В исследование вошли 15 детей (25 глаз), прооперированных по предлагаемой методике в отделении офтальмологии Минской областной детской клинической больницы за период 2008—2019 гг. Экстракцию врожденной катаракты с формированием капсулы для отсроченной имплантации ИОЛ проводили у пациентов в возрасте 2—4 мес. Имплантацию ИОЛ осуществляли в заранее подготовленный капсульный мешок по достижении ребенком возраста 3 лет и старше (оптимально в 6—7 лет).

Результаты. При отсроченной имплантации ИОЛ были получены стабильные функциональные результаты, повышающие качество жизни пациентов.

Заключение. Предлагаемый способ лечения позволяет снизить риск развития осложнений, возникающих при ранней имплантации ИОЛ, повысить точность попадания в рефракцию цели и остроту зрения.

Ключевые слова: врожденная катаракта, коррекция, афакия, дети, имплантация интраокулярной линзы.

Objective. To develop a method for correcting childish aphakia by forming a capsule for delayed implantation of an intraocular lens (IOL) after the congenital cataract extraction in patients under 6 months.

Materials and methods. In the ophthalmology department of the Minsk Regional Children's Clinical Hospital 15 patients (25 eyes) were operated on for 2008—2019 using the proposed technique. At the age of patients 2—4 months old, an extraction was carried out. The congenital cataracts were extracted with the formation of capsules for delayed IOL implantation when infants were 2—4 months old. IOL implantations were carried out into the prepared capsule bag when the children reached the age of three years or older (optimally at 6—7 years).

Results. Stable functional results were achieved when the delayed IOL implantations were performed and therefore a better quality of life was provided.

Conclusion. The method reduces the number of complications caused by an intraocular lens early implantation, increases the possibility of getting into the refraction of the target, contributes to the improvement of visual acuity.

Key words: congenital cataract, correction, aphakia, children, IOL implantation.

HEALTHCARE. 2020; 7: 77—80.

METHOD OF SURGICAL MANAGEMENT FOR CONGENITAL CATARACTS COMBINED WITH CAPSULE FORMATION FOR INTRAOCULAR LENS DELAYED IMPLANTATION

V. L. Krasilnikova, A. R. Yarotsevich

По данным литературы [1], в ежедневной практике катарактального хирурга доля операций по коррекции афакии может достигать 5—15%. К развитию афакии у детей могут привести: хирургическое лечение врожденной катаракты; травматическая катаракта, возникшая при проведении первичной хирургической обработки; хирургическое лечение при первичном персистирующем гиперпластическом стекловидном теле в сочетании с врожденной катарактой. После удаления врожденной катаракты на первый план выходит зрительная реабилитация пациента с выбором способа коррекции афа-

кии. С целью создания благоприятных условий для развития зрительного анализатора необходима полная коррекция афакии.

Для коррекции афакии применяют очковые, контактные или интраокулярные линзы. При выборе конкретного способа коррекции необходимо учитывать следующее: корригирующее средство должно обеспечивать возможность постоянной точной коррекции аметропии и моделирования рефракции в связи с нестабильностью основных анатомо-оптических элементов глаза ребенка, а также возможность изменения рефракции и коррекции [2, 3].

Имплантация ИОЛ как способ, дающий оптимальные оптические результаты, является золотым стандартом коррекции афакии [2]. Интраокулярную коррекцию целесообразно проводить у детей старше 3 лет как вторичную имплантацию. Предстоящий рост глазного яблока у детей вызывает сложности расчета оптической силы ИОЛ и прогнозирования желаемого рефракционного эффекта операции [2]. В связи с этим попадание в рефракцию цели у детей затруднено. Выраженные экссудативно-пролиферативные процессы в артифактных глазах грудных детей вызывают настороженное отношение к ранней имплантации ИОЛ при хирургии врожденных катаракт у данной группы пациентов. По этой причине не рекомендуется проводить имплантацию ИОЛ детям до 1 года, необходимо отложить ее до достижения пациентом возраста 3 лет и старше.

Цель работы — разработать способ коррекции афакии путем формирования капсулы для отсроченной имплантации ИОЛ после экстракции врожденной катаракты у пациентов в возрасте до 6 мес.

Материал и методы

По предлагаемой методике в отделении офтальмологии Минской областной детской клинической больницы за период 2008—2019 гг. было прооперировано 15 пациентов (25 глаз), из них 10 мальчиков и 5 девочек. Средний возраст пациентов при проведении хирургического лечения врожденной катаракты составил $2,5 \pm 0,1$ мес (14 дней — 6 мес). На момент второго этапа отсроченной имплантации ИОЛ средний возраст пациентов — $3,5 \pm 0,6$ года. Срок наблюдения за пациентами составил в среднем 4,5 года. Всем пациентам была выполнена экстракция врожденной катаракты по предложенной методике. В возрасте ребенка до 6 мес (оптимально в 2—4 мес) проводили хирургическое лечение врожденной катаракты с формированием капсулы для отсроченной имплантации ИОЛ.

Коррекцию выполняли в два этапа. На первом этапе ребенку в возрасте до 6 мес (в основном в 2—4 мес) проводили экстракцию врожденной катаракты с формированием капсулы для отсроченной имплантации ИОЛ. Ножом 1,2 мм делали 2 парацентеза — на 2 и 10 часах. Для расширения зрачка и визуализации передней капсулы хрусталика в перед-

нюю камеру последовательно вводили мезатон, краситель, вискоэластик. Разметку капсулорексисов осуществляли с помощью трепанов диаметром 5 и 6 мм (или инструментария) с нанесением контура на роговицу, по которому выполнялся капсулорексис. Вскрытие передней капсулы диаметром 5 мм и задней капсулы диаметром 6 мм выполняли по методике кругового непрерывного капсулорексиса. Гидродиссекцию осуществляли с помощью иглы калибра 25G до появления свободной ротации ядра хрусталика. Хрусталиковые массы удаляли с помощью бимануальной аспирационно-ирригационной системы. Проводили полировку задней капсулы и внутренней поверхности передней капсулы по краю капсулорексиса для предотвращения его преждевременного склерозирования. С использованием иглы калибра 23G (25G) выполняли переднюю витректомию. После вымывания вискоэластика из передней камеры осуществляли гидратацию разрезов.

Второй этап проводили по достижении ребенком возраста 3 и более лет. Ножом 1,2 мм делали 2 парацентеза — на 2 и 10 часах. На 12 часах формировали основной туннельный разрез роговицы шириной 6 мм. Затем в переднюю камеру вводили вискоэластик. Переднюю капсулу вскрывали вдоль сформированного фиброзного кольца, отступив 1 мм от края, последовательно разделяя передний и задний листки капсулы ножом 1,2 мм. После введения вискоэластика в капсульный мешок осуществляли имплантацию ИОЛ между листками капсулы. Затем вымывали вискоэластик из передней камеры и выполняли гидратацию разрезов.

Основными отличительными характеристиками предложенного способа являются:

- микроинвазивная операция выполняется через два парацентеза размером 1,2 мм (1,1 мм) с использованием инструментов калибра 23G, 25G (интравитриальный пинцет, ножницы, иглы и т. д.);

- микроинвазивная хирургия врожденной катаракты не вызывает индуцированного астигматизма за счет отсутствия основного разреза;

- использование трепанов для разметки капсулорексисов позволяет сформировать фиброзное кольцо, которое предотвращает развитие фиброза в оптической зоне и создает условия для стабильного положения ИОЛ при последующей имплантации;

• выполняется вторичный передний капсуло-рексис и вымываются оставшиеся хрусталиковые массы из периферических отделов капсулы, ИОЛ имплантируется в капсульный мешок.

Все пациенты до и после хирургического вмешательства проходили стандартный офтальмологический осмотр. У детей раннего возраста остроту зрения определяли способностью слежения за предметом на различном расстоянии, наличием моторной реакции на визуальный раздражитель, старшего возраста — при помощи опто типов SLOAN, по проектору знаков «CP-650» (Япония) и аппарата Ротта, таблиц Сивцева, Головина, Орловой. Для определения остроты зрения в условиях коррекции использовали пробный набор очковых стекол. Стандартным методом определяли подвижность глазных яблок, измерение угла косоглазия проводили по Гиршбергу.

Рефракцию глаз у детей измеряли на аппарате Plusoptix A09 (Германия). Данный аппарат позволяет определять рефракцию у детей с 6 мес без циклоплегии, прозрачность преломляющих сред, степень отклонения глазных яблок от оптической оси, диаметр зрачков, косвенно — эктопию макулы и оценить правильность подбора очковой коррекции. Кроме того, исследовали рефракцию методом скиаскопии, измеряли длину переднезадней оси глаза при помощи ультразвукового А- и В-сканирования и бесконтактно при помощи оптического биометра IOL Master 500 (Carl Zeiss, Германия). При проведении биомикроскопии анализировали состояние конъюнктивы, роговицы, хрусталика и стекловидного тела. Офтальмоскопию выполняли с помощью прямого и налбного офтальмоскопа в условиях медикаментозного мидриаза. Фоторегистрацию глазного дна у детей до 3 лет осуществляли на педиатрической ретинальной камере RetCam.

Результаты и обсуждение

До первого этапа хирургического лечения экстракции врожденной катаракты светоощущение наблюдалось на 21 (84%) глазу, слежение за объектом — на 4 (16%) глазах. Всем прооперированным пациентам была оставлена афакия. В результате хирургического лечения врожденной катаракты афакия отмечалась на 16 (64%) глазах, синдром первичного персистирующего гиперпластического стекловидного тела в сочетании с врожденной катарактой —

на 9 (36%) глазах. Бинокулярная афакия диагностирована у 80% пациентов (20 глаз), монокулярная — у 20% (5 глаз).

Острота зрения пациентов, прооперированных в возрасте 1—6 мес после операции экстракции врожденной катаракты, составила в среднем 0,04 (0,01—0,09) без коррекции. До этапа имплантации ИОЛ коррекция афакии осуществлялась очковой или контактной коррекцией. Корригированная острота зрения зависела от способа коррекции и вида катаракты.

Острота зрения пациентов с бинокулярной афакией до проведения второго этапа хирургического лечения с очковой коррекцией афакии составила $0,2 \pm 0,05$ (14 (56%) глаз), с контактной коррекцией — $0,5 \pm 0,05$ (6 (24%) глаз).

Острота зрения пациентов с монокулярной афакией до проведения второго этапа хирургического лечения с очковой коррекцией афакии составила $0,08 \pm 0,01$ (2 (8%) глаза), с контактной коррекцией — $0,4 \pm 0,04$ (3 (12%) глаза).

В момент хирургического лечения из интраоперационных осложнений отмечены убегание капсуло-рексиса, как переднего, так и заднего, к периферии — у 2 (8%) пациентов; выпадение стекловидного тела — у 1 (4%); гифема — у 1 (4%).

В послеоперационном периоде в 2 (8%) глазах сформировались задние синехии с ригидностью зрачка; в 1 (4%) глазу — фиброз в области зрачка.

На протяжении $3,5 \pm 0,6$ года наблюдений за детьми оптические среды оставались прозрачными.

Во время проведения второго этапа оптическую силу ИОЛ рассчитывали на биометре IOL Master 500 и вручную. Из интраоперационных осложнений в 1 (8%) глазу возникли трудности с разделением капсульных листков по всей окружности сформированного фиброзного кольца капсулы. В послеоперационном периоде ИОЛ у всех пациентов центрирована в капсуле хрусталика, внутриглазное давление было в пределах нормы. Острота зрения после имплантации ИОЛ составила $0,5 \pm 0,2$ ($p < 0,005$).

К л и н и ч е с к и й с л у ч а й. Пациентка Л., 4 года, проходила лечение по поводу интраокулярной коррекции афакии путем имплантации ИОЛ в сформированный капсульный мешок в левом глазу.

В возрасте 3 мес находилась на лечении по поводу врожденной катаракты левого глаза.

Острота зрения при поступлении: правого глаза — 0,05; левого — светопроекция.

Объективно: правый глаз спокоен, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, зрачок реагирует на свет, расширяется до 6 мм в диаметре, преломляющие среды прозрачны, рефлекс с глазного дна розовый. Левый глаз спокоен, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, зрачок реагирует на свет, расширяется до 5 мм в диаметре, хрусталик изменен в слоях, рефлекс тускло-розовый, глубже лежащие среды не офтальмоскопировались.

На левом глазу выполнено хирургическое удаление врожденной катаракты по предлагаемой методике с формированием капсульного мешка для последующей имплантации ИОЛ. Операция прошла без осложнений. Острота зрения после операции: правого глаза — 0,05; левого — 0,05. Объективно левый глаз: незначительная конъюнктивальная инъекция, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, афакия, преломляющие среды прозрачны, рефлекс розовый.

В 4 года выполнена имплантация ИОЛ в сформированный капсульный мешок по предложенной методике. Острота зрения до операции: правого глаза — 0,8; левого — 0,05 с коррекцией +16, OD = 0,7. Операция прошла без осложнений. Острота зрения после операции: правого глаза — 0,8; левого — 0,7. Объективно левый глаз: незначительная конъюнктивальная инъекция, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, ИОЛ центрирована, в правильном положении, преломляющие среды прозрачны, рефлекс розовый.

Таким образом, предлагаемый способ отличается от других меньшей травматичностью, снижает число возможных осложнений, вызван-

ных ранней имплантацией ИОЛ. Способствует получению стабильных функциональных результатов, достижению высокой остроты зрения у пациентов, повышает возможность попадания в рефракцию цели, улучшает качество жизни.

Контактная информация:

Яроцевич Анна Ромуальдовна — аспирант кафедры офтальмологии.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

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

Сл. тел. + 375 (17) 340-02-51.

Участие авторов:

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

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

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

Написание текста: В. Л. К., А. Р. Я.

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

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Катаргина Л. А., Круглова Т. Б., Хватова А. В. и др. Показания к первичной имплантации ИОЛ и особенности хирургической техники у детей с врожденными катарактами первого года жизни. Вестник Оренбургского государственного университета. 2008; 94: 78—81. [Katargina L. A. Indications for IOL primary implantation and specific features of surgery in the first-year children with congenital cataract. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2008; 94: 78—81. (in Russian)].
2. Кинзябулатова О. Ю. Оптимизация результатов интраокулярной коррекции афакии после удаления врожденной катаракты у детей дошкольного возраста: дисс. канд. мед. наук. Уфа; 2004: 6—8. [Kinzyabulatova O. Yu. Optimozation of IOL correction of aphakia after the congenital cataract removal in pre-school children: diss. kand. med. nauk. Ufa; 2004: 6—8. (in Russian)].
3. Васильев А. В. Повышение эффективности хирургического лечения врожденной катаракты: дисс. канд. мед. наук. Красноярск; 2014: 10—27. [Vasiliyev A. V. Improvement of surgical management for congenital cataract: diss. kand. med. nauk.. Krasnojarsk; 2015: 10—27. (in Russian)].

Поступила 19.05.2020.

Принята к печати 27.05.2020.

Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402

220007, г. Минск

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

E-mail: zdrav@tut.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться

на сайте www.zdrav.by

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка

на «Здравоохранение» обязательна.

Подписные индексы:

для организаций — 749122,

для индивидуальных подписчиков — 74912

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

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

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

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 01.07.2020. Тираж 1357 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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