

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)

**Исполняющий обязанности главного редактора**

Юрий Кафарович АБАЕВ

**Редакционная коллегия:**

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

**Отв. секретарь**  
Л. А. ФЕДОТОВА

**Редакционный совет:**

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



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH  
OF THE REPUBLIC OF BELARUS  
FOUNDATION

№ 4(901)/2022

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



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

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)

**Acting Editor-in-Chief** Yury K. ABAYEV

**Editorial board:**

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

**Executive Secretary**  
L. A. FEDOTOVA

**Editorial council:**

E. L. BOGDAN	S. P. RUBNIKOVICH
N. I. BOYARSKAYA	A. V. SIKORSKIY
M. L. VISHNEVETSKY	V. A. SNEZHITSKIY
M. A. GERASIMENKO	A. G. STAROVOYTOV
L. N. KEDA	I. O. STOMA
E. N. KROTKOVA	A. V. SUKALO
N. N. KUDENCHUK	A. N. CHUKANOV
V. P. MIKHAYLOVSKIY	V. D. SHILO
M. E. NICHITAYLO (Ukraine)	A. T. SHCHASTNY

*От редакции* ..... 4

*Editorial note*

### Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

**Стома И. О., Шаршакова Т. М., Волчек В. С.**  
Инфодемии и особенности реагирования на них  
во время пандемии COVID-19 ..... 5

### Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

**Stoma I. O., Sharshakova T. M., Volchek V. S.**  
Features of the infodemic response during COVID-19  
pandemic

### Оригинальные исследования

**Гусаковская Э. В., Максимович Н. Е.**  
Влияние аминогуанидина на течение острого  
экспериментального перитонита ..... 12

### Original researches

**Husakouskaya E. V., Maksimovich N. E.** Effect  
of aminoguanidine at the course of acute experimental  
peritonitis

### Лекции и обзоры

**Василевский И. В.** Генетические факторы  
человека, связанные с восприимчивостью  
к инфекции SARS-CoV-2 и тяжестью заболевания  
COVID-19 ..... 20

**Казаков С. А.** Кардиологическое  
консультирование пациента с акромегалией ..... 31

**Карлович Н. В., Мохорт Т. В.,  
Сазонова Е. Г.** Остеопороз: что важно знать  
каждому врачу ..... 43

**Пономарев В. В., Живолупов С. А.**  
COVID-ассоциированный мозговой инсульт:  
факты и вопросы без ответа ..... 54

### Lectures and reviews

**Vasilevski I. V.** Human genetic factors associated  
with sensitivity to SARS-CoV-2 infection and severity  
of COVID-19 disease

**Kazakov S. A.** Cardiological patient counseling  
with acromegaly

**Karlovich N. V., Mokhort T. V., Sazonava A. G.**  
Osteoporosis: what is important to know for doctors

**Ponomarev V. V., Zhivolupov S. A.** COVID-  
associated cerebral stroke: facts and unanswered  
questions

### Медицинская этика и деонтология

**Смычек В. Б., Киреева И. А.** Этика  
и деонтология в работе врача-эксперта ..... 60

### Medical ethics and deontology

**Smychok V. B., Kireeva I. A.** Ethics and  
deontology in the practice of proficient doctor

### Школа молодого ученого

**Абаев Ю. К.** Секреты лекторского мастерства 70

### The school of young scientist

**Abayev Yu. K.** Secrets of lecturing skills

### Некролог

Памяти профессора Клары Ивановны  
Чвялевой ..... 78

### Necrologue

Memory of professor Klara Ivanovna Chvyaleva

### В свободный час

Мудрые мысли знаменитых врачей ..... 79

### At Leisure Time

Wise ideas of famous doctors

**Дорогие коллеги!**

«Существует три вида лжи: просто ложь, наглая ложь и статистика» (Б. Дизраэли), когда предвзятое мнение обосновывают при помощи ложных данных. Бывает наоборот — используют объективные данные, однако неправильное применение статистики приводит к неверным выводам. Такие ошибки особенно часто встречаются в медицине, где статистическая обработка является наиболее уязвимым местом. Большинство авторов научных статей, диссертаций и книг ограничиваются сопоставлением средних величин, игнорируя принципы системного подхода, предусматривающие помимо выделения структуры изучаемого объекта исследование взаимосвязей между элементами этой структуры.

Цель статистического анализа — сделать вывод о существовании некоей общей закономерности на основе ограниченного числа наблюдений. Доминирует представление о том, что главное различие между группами сравнения заключается в сдвиге среднего значения изучаемой переменной. При этом игнорируется анализ и сопоставление других, не менее важных параметров: меры рассеяния (дисперсия, размах), меры формы (эксцесс, асимметрия), корреляция между признаками. Тем самым авторы сужают свое исследование до сугубо утилитарной и конъюнктурной цели. Такой подход свидетельствует об упрощенном взгляде на многомерные взаимодействующие системы и является деформацией научной методологии, базирующейся на системном анализе. В результате статистика становится не инструментом поиска нового знания, а средством придания научного «веса» заранее декларируемого эффекта изменения среднего значения того или иного признака.

Публикации российских специалистов по доказательной медицине свидетельствуют о том, что каждая вторая диссертация по биологии и медицине содержит результаты, полученные с использованием некорректно выполненного статистического анализа (С. Е. Бащинский, 2005; В. В. Власов, 2010; В. П. Леонов, 2015). Авторы смутно представляют значение тех или иных величин, применяемых в статистическом анализе, путают их между собой, а это значит, что выводы исследований можно поставить под сомнение. Многочисленные примеры статистических абсурдов, ошибок и заблуждений, обнаруженных в научных статьях, защищенных диссертациях и монографиях приведены в разделе «Кунсткамера» сайта «Биометрика», среди которых немало публикаций кандидатов, докторов наук и даже академиков. Уместен вопрос: почему статьи и диссертации, которые содержат результаты некорректного использования статистики, публикуются в научных журналах, успешно проходят через диссертационные советы и экспертные советы ВАК? Наверное, вследствие отсутствия специалистов, обладающих необходимыми знаниями в области статистики.

В Беларуси подобный анализ не проводился, но сходная проблема очевидно существует. Инструментом, позволяющим обеспечить высокое качество научных публикаций, является объективное рецензирование. Однако институт рецензирования в отечественных медицинских изданиях, число которых приблизилось к 50, выродился, так и не сформировавшись. Есть основания полагать, что во многих журналах статьи не подвергаются объективному рецензированию. Нет регламента проверки качества публикаций. В инструкции ВАК просто указано, что «научные статьи должны пройти независимое рецензирование». Между тем любая опубликованная научная информация является экономической категорией — технологии, внедренные в медицинскую практику по результатам упрощенных методов испытаний (без рандомизации, адекватных групп сравнения, квалифицированной статистической обработки) ведут к дезинформации относительно эффективности методов диагностики и лечения и могут оказаться бесполезными.

Важнейшим достижением технологии рецензирования в международных научных журналах является оценка статей специалистами по биостатистике. Там, где это введено, качество статей заметно улучшилось. «Истина любит критику, от нее она только выигрывает, ложь боится, ибо проигрывает от нее» (Д. Дидро). Однако современных авторов интересует не это, а быстрая публикация. Рецензирование зачастую воспринимается не как экспертная помощь, направленная на улучшение статьи, а как обида и даже оскорбление.

От медика нельзя требовать, чтобы наряду со знаниями в своей области он был компетентным в использовании современных методов статистики, технологии которой не менее просты, чем, к примеру, методы нейрофизиологии или иммунохимии. Обучение в медицинском вузе не включает дисциплин, которые могли бы привить знания и навыки научного работника, даже в аспирантуре этому не уделяется должного внимания. Будущий исследователь, как правило, вынужден осваивать научную методологию самостоятельно. Помочь ему должен профессиональный статистик, а достичь этого можно путем создания лабораторий биостатистики в медицинских вузах и научно-исследовательских учреждениях.

С уважением,  
профессор

Ю. К. Абеев



И. О. СТОМА, Т. М. ШАРШАКОВА, В. С. ВОЛЧЕК

## ИНФОДЕМИИ И ОСОБЕННОСТИ РЕАГИРОВАНИЯ НА НИХ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

*В преодолении чрезвычайных ситуаций, какой является пандемия COVID-19, важное место принадлежит информированию населения, созданию условий для эффективной коммуникации как важнейшего компонента мероприятий общественного здравоохранения. Для определения понятия ложной информации ВОЗ ввела специальный термин — «инфодемия» (информация + эпидемия), то есть быстрое и крупномасштабное распространение в основном через средства массовой информации и другие информационные каналы медицинской дезинформации, бороться с которой крайне сложно.*

*Нужно сказать, что развитию инфодемии способствует, с одной стороны, наличие переизбытка информации, с другой — ее недостаток. Затрудняют ее правильное восприятие и то, что часть одной и той же информации может быть достоверной, а часть — ложной. Борьба с инфодемиями — это новая и важная задача, в том числе и в системе здравоохранения при решении проблем, связанных со здоровьем населения.*

*Как показывают исследования, цели у распространителей фейковых новостей могут быть самые разные: с одной стороны, посеять панику в обществе, в том числе ради забавы, с другой — успокоить аудиторию, преуменьшив масштабы и опасность пандемии нового коронавируса. Важно понимать, что никогда не будет полностью искоренена проблема ложной информации во время чрезвычайных ситуаций, в том числе в области общественного здравоохранения. Однако необходимо предпринимать усилия по улучшению ситуации, в частности за счет формирования у населения приверженности и доверия к информации, предоставляемой системой общественного здравоохранения. Важная роль при этом принадлежит тем структурам, которые отвечают за реагирование и определяют политику особенностей информирования населения с целью уменьшения ее распространения и влияния.*

*Глобальный масштаб и быстрое распространение инфодемии COVID-19 стало стимулом для поиска новых инструментов, которые способны реагировать и управлять информационной экосистемой.*

**Ключевые слова:** COVID-19, инфодемия, общественное здравоохранение, информационная экосистема.

*In overcoming emergencies, such as the COVID-19 pandemic, an important place belongs to informing the population, creating conditions for effective communication as an essential component of public health measures. To define the concept of false information, WHO has introduced a special term - "infodemic" (information + epidemic), that is the rapid and large-scale spread, mainly through the media and other information channels, of medical disinformation, which is extremely difficult to combat.*

*It must be said that the development of the infodemic is facilitated, on the one hand, by the presence of an surfeit of information, and on the other hand, by its lack. Difficulty its correct perception and the fact that part of the same information can be reliable, and part - false. Fighting infodemics is a new and important task, including in the healthcare system when solving problems related to public health.*

*Studies show that the goals of fake news distributors can be very different: on the one hand, to spread panic in society, including for fun, on the other hand, to calm the audience by downplaying the scale and danger of the new coronavirus pandemic. It is important to understand that the problem of false information during emergencies, including those in the field of public health, will never be completely eradicated. However, efforts must be made to improve the situation, in particular by building community commitment and trust in the information provided by the public health system. An important role in this belongs to those structures that are responsible for the response and determine the policy of informing the population in order to reduce its spread and influence.*

*The global scale and rapid spread of the COVID-19 infodemic has stimulated the search for new tools that can respond to and manage the information ecosystem.*

**Key words:** COVID-19, infodemic, public health, information ecosystem.

HEALTHCARE. 2022; 4: 5—11.

FEATURES OF THE INFODEMIC RESPONSE DURING COVID-19 PANDEMIC

I. O. Stoma, T. M. Sharshakova, V. S. Volchek

Пандемия коронавируса, о начале которой Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально объявила в марте 2020 г., в значительной степени повлияла на жизнь людей практически во всех странах мира. Бурный рост числа заболевших, тяжелых последствий вплоть до летальных исходов, потеря родных и близких — все это не могло не сказаться на социально-психологическом состоянии населения. К этому следует добавить, что в условиях пандемии людям приходится приспосабливаться к изменившимся условиям жизни, ограничениям, терпеть ухудшение материального положения, испытывать постоянный стресс из-за опасения быть инфицированными. В этой связи возрастает риск формирования у населения социально-психологической дезадаптации, чему способствует продолжительная пандемия, неопределенность относительно методов профилактики и лечения. Она, в частности, может проявляться как повышением уровня тревожности, так и наоборот — отрицанием риска и отказом от использования любых средств индивидуальной защиты.

В таких чрезвычайных ситуациях возрастает роль социальной осведомленности, которая рассматривается как личностное качество, формирующее определенную установку и поведение в отношении событий окружающей действительности, что важно в условиях пандемии нового коронавируса, так как выступает как условие и фактор развития общества и конкретной социальной группы, социальных и межличностных взаимоотношений. Сущность понятия «социальная осведомленность» заключается в осознании индивидом социальных фактов и социальных процессов, особенностей межличностных отношений, что определяет его социальное поведение [1].

Социальная осведомленность, по мнению П. Дживеди и И. Панди, играет в современном мире все большую роль из-за увеличения количества информации, которую потребляет человек каждый день. И таким образом информационно-коммуникационные технологии влияют на формирование у человека новых форм социального поведения [2].

С понятием социально-психологической дезадаптации тесно связана социальная компетентность, которая является важнейшим фактором, определяющим социальное поведение человека.

В условиях пандемии COVID-19 под социальной компетентностью мы понимаем готовность людей соблюдать профилактические требова-

ния: ношение масок, соблюдение социальной дистанции, использование антисептиков и т. п., а социальное поведение рассматривается как практическая реализация противоэпидемических мер и соответствующее реагирование на нарушение социальных норм со стороны окружающих.

В преодолении чрезвычайных ситуаций, какой является пандемия COVID-19, важное место принадлежит информированию населения, созданию условий для эффективной коммуникации как важнейшего компонента мероприятий общественного здравоохранения. Людям, находящимся в такой неблагоприятной ситуации, даже больше, чем обычно, нужна точная информация, чтобы они могли адаптировать свое поведение, защитить себя, свои семьи и свое сообщество от инфекции, ее дальнейшей передачи. Ответом на этот запрос стало быстрое и широкомасштабное распространение информации о здоровье через различные средства массовой информации. Но, к сожалению, такая информация нередко оказывается ложной.

Для определения понятия ложной информации ВОЗ ввела специальный термин — «инфодемия» (информация + эпидемия), то есть быстрое и крупномасштабное распространение в основном через средства массовой информации и другие информационные каналы медицинской дезинформации, бороться с которой крайне сложно [3].

Сложность заключается, в частности, в том, что информация о здоровье, предназначенная для населения, была и остается противоречивой. Это обусловлено разными взглядами экспертов на факторы риска и границы безопасности.

Между тем распространители недостоверной информации намеренно используют ложные сведения в целях срыва важных, хотя порой непопулярных, ответных мер общественного здравоохранения на сложившуюся ситуацию, препятствуя продвижению альтернативных групповых или индивидуальных целей. В итоге заведомо ложная информация может нанести вред физическому и психическому здоровью людей.

Нужно сказать, что развитию инфодемии способствует, с одной стороны, наличие переизбытка информации, с другой — ее недостаток. Затрудняет ее правильное восприятие и то, что часть одной и той же информации может быть достоверной, а часть — ложной. Борьба с инфодемиями — это новая и важная задача, в том числе и в системе здравоохранения, при решении проблем, связанных со здоровьем населения.

Так, известно, что во многих странах мира существует проблема вакцинации, поскольку ложная негативная информация о вакцинах рискует быть принятой общественностью. Именно поэтому так важно и необходимо понимать роль прозрачности в коммуникации, связанной со здоровьем, в контексте пандемии COVID-19. Полная прозрачность в информации о разработке, производстве, особенностях и результатах применения вакцин должна быть доступна людям, даже если имеющаяся негативная информация может в какой-то мере повлиять на охват вакцинацией. Нужно понимать, что отсутствие прозрачности может принести большой вред, снизив доверие к организациям здравоохранения, причем не только во время нынешней пандемии, но и после нее, порождая пренебрежительное отношение к мерам по защите здоровья населения, тем самым снижая их эффективность [1].

Необходимо понимать также, что недостаточная информация порождает чувство неопределенности, что становится благоприятной почвой для недоверия и конспирологических убеждений, которые являются основным предсказательством скептицизма как в целом, так и в отношении вакцин [1].

Эффективность любой коммуникационной стратегии может зависеть и от того, доверяли ли коммуникатору ранее. И прозрачное раскрытие даже негативной информации в этом случае будет способствовать формированию такого психологического состояния, которое сможет защитить от восприятия неконкретной, неопределенной информации.

Одной из интересных характеристик взаимоотношений между информационным стрессом и здоровьем в исследованиях нынешней пандемии является то, что она представляет собой опыт, переживаемый всей популяцией, поэтому помимо индивидуальной оценки события имеет место коллективная оценка, более того, индивидуальная оценка, по всей видимости, в значительной степени диктуется именно общественным мнением.

Учитывая глобальный масштаб и быстрое распространение информации о COVID-19, перед здравоохранением встала актуальная проблема: найти и адаптировать новые инструменты обеспечения готовности и реагирования для управления информационной экосистемой, в которой мы живем. При этом важно не забывать, что на феномен социального усиления восприятия информации, в том числе на уровне индивидуума, общества и управления, влияют

такие факторы, как объем информации, степень разногласий по содержанию информации.

Доказательством тому является опять-таки ситуация с информированием о пандемии. Так, вначале скупые официальные сообщения способствовали разрастанию разнообразных слухов. На более поздних стадиях, наоборот, объем поступающей информации перерос все пределы и вылился в широкое освещение темы в СМИ с показом многочисленных последствий, которые содержали массу ложных сведений. Далее дезинформация становится все более изощренной, трудно отслеживаемой и чрезмерно эмоциональной, что в итоге может поставить под угрозу общественное доверие к органам здравоохранения и оказанию услуг.

Кстати, получение необходимой адекватной информации необходимо не только населению, но и медицинским работникам, которые сами могут являться носителями информации. При отсутствии таковой у специалистов они вольно или невольно могут передать свою обеспокоенность пациентам, тем самым усиливая или поддерживая сигнал риска. И это может привести к таким негативным последствиям, как отказ части населения от медицинских вмешательств, таких как проведение вакцинации, пренебрежению к рекомендациям по охране здоровья или использованию бездоказательных и опасных методов лечения для предотвращения COVID-19. Это может даже использоваться для разжигания социальной и политической нестабильности, эффективно превращая ложную информацию в оружие.

Все вышесказанное подтверждает необходимость борьбы с дезинформацией. Дело это не такое простое, как может показаться, ведь информация, дезинформация и общественное здоровье взаимосвязаны по своей природе. По мере того, как мир меняется, меняются и стратегии реагирования на чрезвычайные ситуации. Чтобы организовать усилия по борьбе с инфодемией COVID-19, ВОЗ разработала набор из 50 предлагаемых действий. Одной из приоритетных областей является разработка крайне необходимой программы исследований в области общественного здравоохранения.

В этом контексте в апреле 2020 г. Генеральный секретарь ООН объявил о начале работы инициативы ООН по работе в области коммуникаций, направленной на противодействие распространению ложных сведений и дезинформации. ООН также выпустила руководящие указания по выявлению и пресечению ненавистнической риторики, связанной с COVID-19 [1].

В мае 2020 г. на сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения государства-члены ВОЗ приняли резолюцию WHA73.1 о борьбе с COVID-19. В резолюции отмечается, что решение проблемы инфодемии является важной составляющей борьбы с пандемией COVID-19: она содержит призыв к государствам распространять достоверную информацию о COVID-19, принимать меры по противодействию ложным слухам и дезинформации и использовать цифровые технологии в рамках всех ответных мер. Резолюция также содержит призыв к международным организациям принимать меры против распространения ложной и неверной информации в цифровой сфере, содействовать предупреждению деструктивной деятельности в киберпространстве, подрывающей меры реагирования на уровне общественного здравоохранения, и содействовать предоставлению научно обоснованных данных в распоряжение общественности [1].

Продолжением этого направления работы стала организация летом 2020 г. первой Глобальной конференции по инфодемологии. Развивая эту тему, организаторы ВОЗ расширили концепцию инфодемологии за пределы ее традиционного определения — науки о распространении и детерминантах информации на электронном носителе и стремятся информировать общественное здравоохранение и общественную политику. Кроме того, организаторы включили в качестве важнейших компонентов инфодемологии необходимость понимания экосистемы офлайн- и онлайн-информации, влияние инфодемиков на поведение в отношении здоровья, а также достижение самоэффективности и устойчивости к инфодемикам как для отдельных лиц, так и для сообществ. Участники обсудили вопросы управления инфодемиями, заострили внимание на важности анализа инфодемий, связанных с чрезвычайными ситуациями в области здравоохранения, определили потребности коммуникационной политики и практики общественного здравоохранения для преодоления дезинформации во время событий, связанных со здоровьем. Было отмечено особое значение научной ситуационной осведомленности, важность выработки подходов к обмену сообщениями в социальных сетях [3].

Вопросы эти возникли не случайно, поскольку значительная часть населения черпает информацию именно из социальных сетей, и неточная, ложная информация, а нередко и открываемая дезинформация играет негативную роль в восприятии людьми сложившейся ситуации,

способствует формированию у них тревожности, недоверия к официальным источникам, которые уступают соцсетям и по количеству опубликованных сообщений о пандемии.

Так, на февраль 2022 г. с начала пандемии на YouTube было загружено более 6 790 000 000 видео с названием, содержащим фразу «COVID-19» (с хештегом #covid19 — более 2,5 млн видеороликов, #covid — более 1,1 млн видеороликов, в русскоязычном сегменте YouTube хештег #коронавирус используется в более чем 120 000 видеороликах, с хештегом #ковид — более 10 000). В Google Scholar было опубликовано более 4 540 000 статей, посвященных теме пандемии. Под соответствующими тегами размещено более 3 460 000 000 твитов.

Учитывая то, что на территории Республики Беларусь наиболее популярной поисковой системой является Google (более 70 % пользователей сети Интернет), в качестве главного источника данных аналитики поисковых запросов в ходе исследования был использован именно этот сервис.

В поисковой системе Google для Республики Беларусь имеется более 2 890 000 результатов по запросу «коронавирус», более 5 020 000 — по запросу «COVID-19». Достаточно подробно уровень интереса пользователей поисковой системы Google в Республике Беларусь отражает официальная система аналитики Google — Google Trends. Числа обозначают уровень интереса к теме по отношению к наиболее высокому показателю для определенного региона и периода времени: 100 баллов — наивысший уровень популярности запроса; 50 — вдвое меньший; 0 баллов означает местоположение, по которому недостаточно данных о рассматриваемом запросе. Динамика популярности поискового запроса «коронавирус» за период с октября 2019 по февраль 2022 г. представлена на рис. 1.

Начиная с января 2020 г. в поисковых запросах Google жителей Республики Беларусь начала появляться заинтересованность в вакцине против COVID-19. Пик популярности данного поискового запроса приходится на март-апрель 2020 г. (рис. 2).

Наибольшей популярностью данный поисковый запрос пользовался в Витебской области, наименьшей — в Минской (рис. 3).

Начиная с февраля 2020 г. жители Республики Беларусь стали активно следить за динамикой заболеваемости и смертности от коронавирусной инфекции. Примечательным является тот факт, что динамика смертности от COVID-19



(максимальное количество поисковых запросов приходится на март 2020 г.) интересовала пользователей сети Интернет в большей степени, чем заболеваемость коронавирусной инфекцией (максимальное количество поисковых запросов приходилось на декабрь 2020 г.) и только в Брестской области количество поисковых запросов по заболеваемости превысило количество запросов по смертности от коронавирусной инфекции. Соотношение динамики популярности этих поисковых запросов представлено на рис. 4.

Как показывают исследования, цели у распространителей фейковых новостей могут быть самые разные: с одной стороны, посеять панику в обществе, в том числе ради забавы, с другой — успокоить аудиторию, преуменьшив масштабы и опасность пандемии нового коронавируса. При анализе публичных сообществ самых популярных социальных сетей среди населения Республики Беларусь («ВКонтакте», «Инстаграм» и «Одноклассники») было проведено сопоставление коли-

чества групп по вопросам инфекции COVID-19 условно позитивного и негативного содержания.

В социальной сети «ВКонтакте» аккаунтами пользователей, зарегистрированных в Республике Беларусь, создано 13 сообществ, в названии которых фигурирует слово «коронавирус», записи 6 (46,15 %) групп имели негативное содержание (отрицание существования вируса, противодействие вакцинации и т.д.), количество подписчиков — более 1500.

В Инстаграме на сегодняшний день более 46 000 000 постов, содержащих хештег #covid19, около 3 400 000 постов под хештегом #коронавирус. Стоит отметить, что в социальной сети Инстаграм появляется большое количество юмористических записей про коронавирусную инфекцию, а также постов, способных дезинформировать подписчиков соответствующих аккаунтов. Причем подобные записи пользуются большой популярностью у пользователей сервиса, а аккаунты официальных учреждений и организаций здравоохранения, публикующие объективную

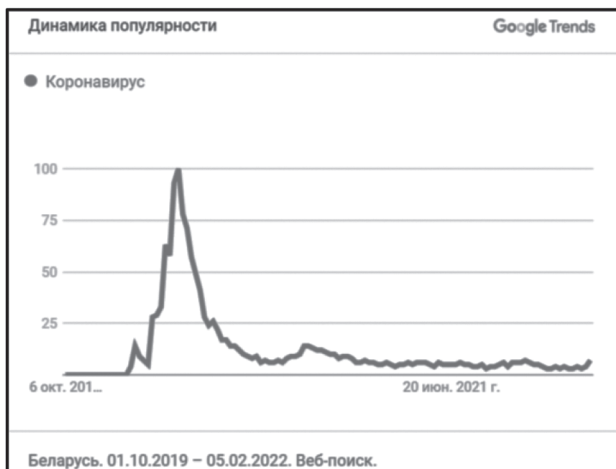


Рис. 1. Динамика популярности поискового запроса «коронавирус» за период с октября 2019 по февраль 2022 г. в поисковой системе Google в Республике Беларусь

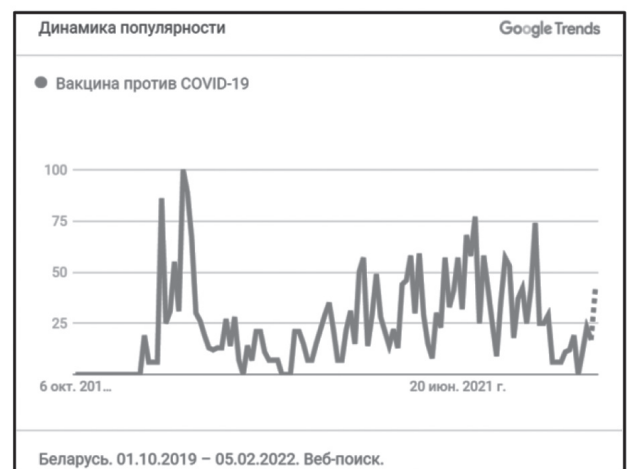


Рис. 2. Динамика популярности поискового запроса «вакцина против COVID-19» за период с октября 2019 по февраль 2022 г. в поисковой системе Google в Республике Беларусь

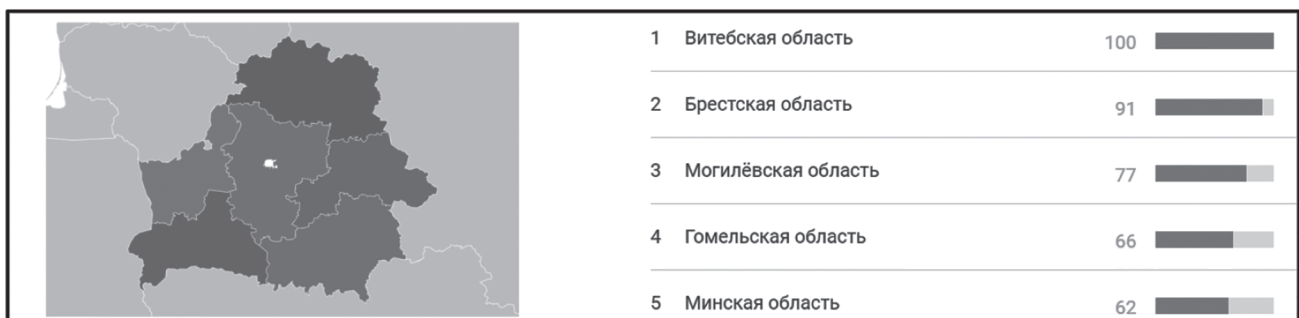


Рис. 3. Популярность поискового запроса «вакцина против COVID-19» за период с октября 2019 по февраль 2022 г. в поисковой системе Google по областям Республики Беларусь

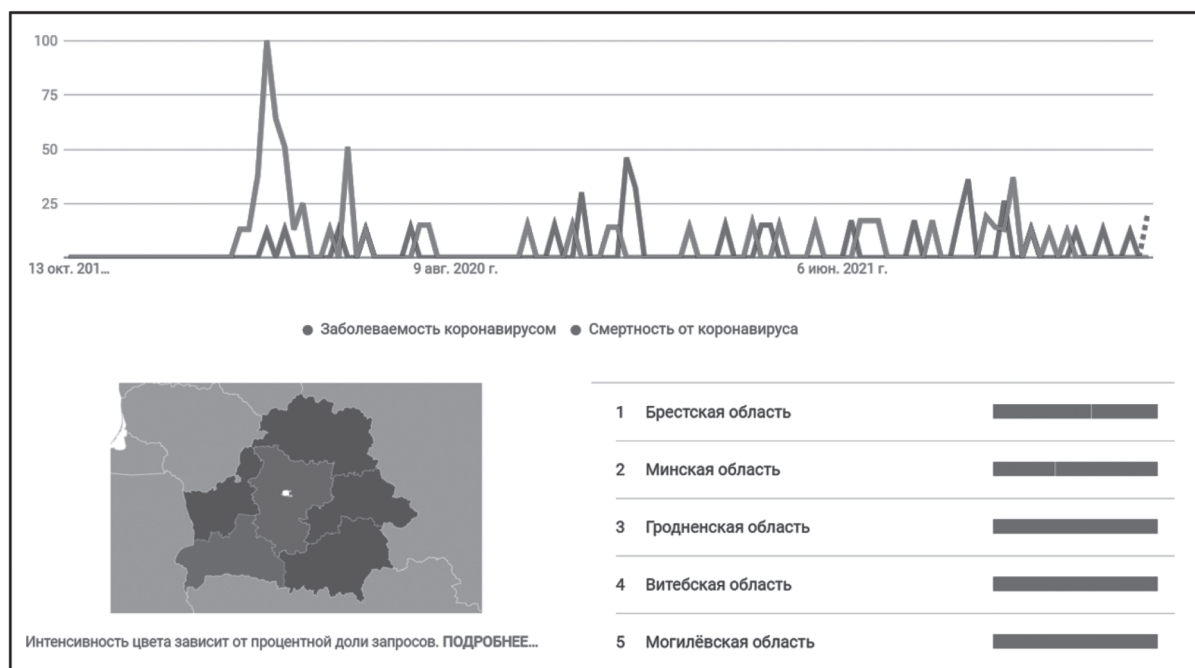


Рис. 4. Динамика популярности поисковых запросов «заболеваемость коронавирусом» и «смертность от коронавируса» за период с октября 2019 по февраль 2022 г. в поисковой системе Google Республики Беларусь и по областям

информацию о пандемии, находятся фактически в конце поисковой выдачи. Однако стоит признать, что Инстаграм перед тем, как представить пользователю перечень аккаунтов с данной тематикой, предлагает перейти на сайт Министерства здравоохранения Республики Беларусь, ВОЗ и Детского фонда ООН (UNICEF) (рис. 5).

В социальной сети «Одноклассники» найдено более 350 000 публикаций, в теме которых указано слово «коронавирус». В основном это ссылки на новостные репортажи государственных телеканалов, содержащие мнения специалистов и экспертов. На данный момент в «Одноклассниках» существует порядка 800 групп, в тематике которых указано ключевое слово «коронавирус», количество подписчиков варьируется от нескольких сотен тысяч до единичных подписчиков. Однако стоит отметить, что большое количество сообществ указало данное ключевое слово для повышения количества подписчиков и просмотров, хотя тематика группы не соответствует искомому ключевому слову (например «Заходи, поюморим!», «Я из СССР» и т. д.). При выборе региона сообщества «Республика Беларусь» в «Одноклассниках» была найдена только одна группа с 61 подписчиком, последние записи в которой датируются 2020 г. Более интересно дела обстоят при переходе к вкладке «Видео» при поисковом запросе «коронавирус». На данный момент существует более 150 каналов, содержащих около 112 000 видеороликов. При про-

смотре самых популярных из них было обнаружено, что большинство видеороликов тяжело

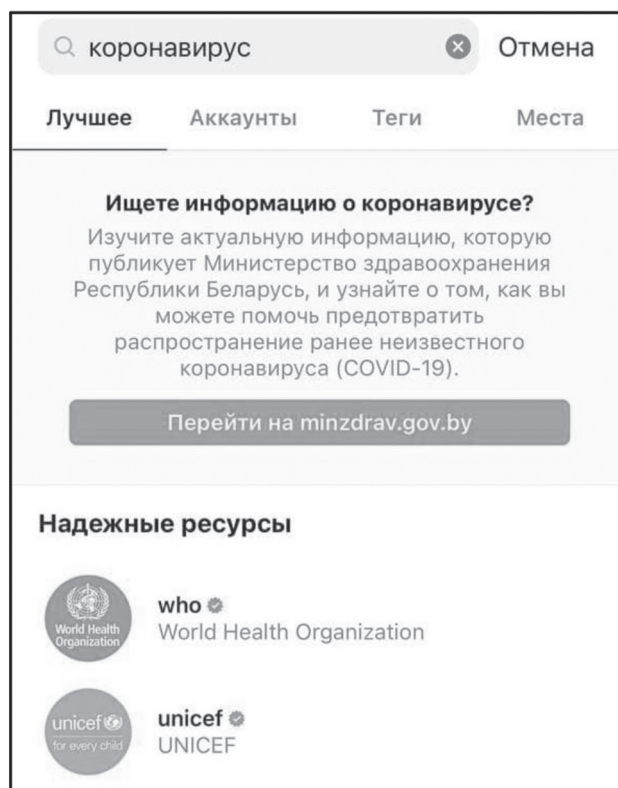


Рис. 5. Предложение Инстаграма для перехода на официальные аккаунты ВОЗ и UNICEF или сайт Министерства здравоохранения Республики Беларусь при поисковом запросе «коронавирус»

назвать экспертными или профессиональными, достаточно большое количество из них содержат лженаучное мнение отдельных пользователей социальной сети.

Таким образом, опасения по поводу негативного влияния коронавирусной инфодемии о ситуации с пандемией, не оправданы. Несмотря на то, что фейковые новости о COVID-19 активно публиковались в указанных выше социальных сетях, они редко распространялись другими пользователями. Вместе с тем записи, содержащие научно доказанные факты, обсуждались чаще и активнее.

Важно понимать, что проблема ложной информации во время чрезвычайных ситуаций никогда не будет искоренена полностью, в том числе в области общественного здравоохранения. Однако необходимо предпринимать усилия по улучшению ситуации, в частности за счет формирования у населения приверженности и доверия к информации, предоставляемой системой общественного здравоохранения. Важное значение при этом имеют структуры, отвечающие за реагирование и определяющие политику особенностей информирования населения с целью уменьшения ее распространения и влияния.

Глобальный масштаб и быстрое распространение инфодемии COVID-19 стало стимулом для поиска новых инструментов, которые способны реагировать и управлять информационной экосистемой [3].

Таким образом, поскольку пандемия по-прежнему порождает чувство неопределенности и тревоги, необходимо усиливать меры по борьбе с инфодемией и выработать скоординированный подход к противодействию ложным слухам и дезинформации, этим должны заниматься как на уровне государства, так и члены общественных организаций, гражданское общество и все другие структуры и субъекты, обладающие четкими функциями и обязанностями в этом вопросе. Своевременное распространение среди всех членов общества и особенно групп, подвергающихся повышенному риску, достоверной, научно и фактически обоснованной информации, а также предупреждение и пресечение ложных слухов и дезинформации имеют очень важное значение в профилактике инфодемий.

Требуется активная работа со СМИ и социальными сетями, посредством которых тиражируются ложные слухи и дезинформация, в том числе привлечение к этому исследователей и технических специалистов, способных выраба-

тывать и внедрять эффективные стратегии и инструменты борьбы с инфодемией, организовывать выступления в прессе лидеров и авторитетных деятелей общества, наращивание усилий по распространению достоверной информации и предупреждению циркуляции ложных сведений и дезинформации.

Важно извлечь уроки из ситуации, связанной с пандемией COVID-19, чтобы лучше подготовиться к возможным будущим вспышкам инфекционных заболеваний и научиться управлять рисками.

#### Контактная информация:

Стома Игорь Олегович — д.м.н., доцент, ректор.  
Гомельский государственный медицинский университет.  
Ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель.  
Сл. тел.+375 232 35-98-18.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Борьба с инфодемией на фоне пандемии COVID-19: поощрение ответственного поведения и уменьшение пагубного воздействия ложных сведений и дезинформации. Совместное заявление ВОЗ, ООН, ЮНИСЕФ, ПРООН, ЮНЕСКО, ЮНЭЙДС, МСЭ, инициативы ООН «Глобальный пульс» и МФКК. 23 сентября 2020 г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/news/item/23-09-2020-managing-the-covid-19-infodemic-promoting-healthy-behaviours-and-mitigating-the-harm-from-misinformation-and-disinformation>. Дата доступа: 03.01.2021.*
2. *Никольская А. В., Костригин А. А. Социальная осведомленность личности: понятие, факторы и механизмы изменения (на примере социальной проблемы бездомных животных). Перспективы науки и образования. 2019; 3(39): 274—89.*
3. *Sell T., Hosangadi D., Trotochaud M. et al. Health Security. 2021; 19 (Issue 1): 1—2. <http://doi.org/10.1089/hs.2021.0044>.*

## REFERENCES

1. *Fighting infodemia against the background of the COVID-19 pandemic: encouraging responsible behavior and reducing the harmful effects of false information and misinformation. Joint Statement by WHO, UN, UNICEF, UNDP, UNESCO, UNAIDS, ITU, the UN Global Pulse Initiative and the IFRC. September 23, 2020 [Electronic resource]. Rezhim dostupa: <https://www.who.int/news/item/23-09-2020-managing-the-covid-19-infodemic-promoting-healthy-behaviours-and-mitigating-the-harm-from-misinformation-and-disinformation>. Data dostupa: 03.01.2021. [(in Russian)]*
2. *Nikolskaya A. B., Kostrigin A. A. Social awareness of the individual: the concept, factors and mechanisms of change (on the example of the social problem of homeless animals). Perspektivy nauki i obrazovaniya. 2019; 3(39): 274—89.*
3. *Sell T., Hosangadi D., Trotochaud M. et al. Health Security. 2021; 19 (Issue 1): 1—2. <http://doi.org/10.1089/hs.2021.0044>*

Поступила 08.02.2022.

Принята к печати 25.02.2022.



Э. В. ГУСАКОВСКАЯ, Н. Е. МАКСИМОВИЧ

## ВЛИЯНИЕ АМИНОГУАНИДИНА НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

**Цель исследования** — изучить влияние аминогуанидина на течение острого экспериментального перитонита.

**Материал и методы.** Эксперименты выполнены на крысах-самцах ( $n=111$ ), разделенных на 3 равные группы, которым внутривентриально (0,6 мл/100 г) вводили: в 1-й группе (контрольная) — 0,9 %-й натрия хлорид, во 2-й (экспериментальный перитонит, ЭП) — 15 %-ю каловую взвесь, в 3-й (ЭП+АГ) — 15 %-ю каловую взвесь с последующим внутримышечным введением 15 мг/кг аминогуанидина, («Sigma», США). В каждой группе исследования изучали выраженность интоксикационного синдрома, изменения количественного состава лейкоцитов крови, перитонеальной жидкости и их функциональной активности, уровни нитритов/нитратов, показатели прооксидантно-антиоксидантного состояния и десквамации эндотелия кровеносных сосудов через 12 ч ( $n=6$ ), 1 сут ( $n=6$ ) и 3 сут ( $n=6$ ), оценивали летальность животных ( $n=19$ ). Изменения структуры брюшины изучали в микропрепаратах брюшной стенки и подвздошной кишки, взятых у крыс спустя 12 ч и 3 сут перитонита.

**Результаты.** У крыс с экспериментальным перитонитом и введением аминогуанидина по сравнению с результатами у животных с перитонитом без его применения отмечены: повышение двигательной активности и мышечной силы, снижение ректальной температуры и частоты дыхания, уменьшение летальности, меньшая выраженность лейкоцитоза и сдвига лейкоцитарной формулы влево в крови и перитонеальной жидкости, увеличение содержания формазан-позитивных нейтрофилов, снижение уровня нитрит/нитратов и малонового диальдегида, повышение содержания восстановленного глутатиона, уменьшение количества циркулирующих эндотелиоцитов в крови и структурных изменений брюшины.

**Заключение.** Введение крысам с экспериментальным перитонитом ингибитора индуцируемой NO-синтазы — аминогуанидина — оказывало корригирующий эффект в отношении устранения негативных эффектов избыточных концентраций монооксида азота.

**Ключевые слова:** экспериментальный перитонит, синдром интоксикации, лейкоциты, окислительный стресс, эндотелий, брюшина, аминогуанидин.

**Objective.** To study the effect of aminoguanidine at the course of acute experimental peritonitis.

**Materials and methods.** The experiments were carried out on male rats ( $n=111$ ), divided into 3 groups and intraperitoneally injected with: group 1 (control) — 0.9 % sodium chloride, group 2 (experimental peritonitis, EP) — 15 % fecal suspension, 0.6 ml/100 g, group 3 (EP+L-AG) — 15 % fecal suspension, 0.6 ml/100 g, followed by intramuscular administration of aminoguanidine, 15 mg/kg (Sigma, USA). In each group researches for the severity of intoxication syndrome, changes in the quantitative composition of leukocytes in blood and peritoneal fluid and its functional activity, the level of nitrites/nitrates, parameters of the prooxidant-antioxidant state and desquamation of the endothelium of blood vessels were carried out in half a day ( $n=6$ ), 1 day ( $n=6$ ) and 3 days ( $n=6$ ), the lethality of the animals was assessed ( $n=19$ ). Changes in the structure of the peritoneum were studied in microslides of the abdominal wall and ileum, taken from rats in half a day and 3 days of peritonitis.

**Results.** An increase in motion activity and muscle strength, decrease in rectal temperature and respiratory rate, decline in lethality, a less level of leukocytosis and dislocation of differential leukocyte count to the left in the blood and peritoneal fluid, increase in the quantity of formazan-positive neutrophils, decrease in the level of nitrite/nitrates and malondialdehyde, increase in the concentration of reduced glutathione, decrease in the quantity of circulating endotheliocytes in blood and structural changes in the peritoneum of rats with experimental peritonitis and administration of aminoguanidine were detected, in comparison with the results in peritonitis without its use.

**Conclusion.** Administration of an inducible NO-synthase inhibitor, aminoguanidine, to rats with experimental peritonitis made corrective effect in relation to removal of negative effects of excessive concentrations of nitrogen monoxide.

**Key words:** experimental peritonitis, intoxication syndrome, leukocytes, oxidative stress, endothelium, peritoneum, aminoguanidine.

Актуальность проблемы перитонита обусловлена высокой летальностью, которая при развитии септического шока и полиорганной недостаточности достигает 85—90 % [1—3]. Прогрессирующее развитие интоксикации, нарушений гемодинамики и метаболизма значительно затрудняет лечение перитонита, которое наряду с оперативным вмешательством и назначением антибактериальных препаратов включает применение патогенетической терапии, заключающейся в использовании иммуномодуляторов, противовоспалительных препаратов и антикоагулянтов, проведении нутриционной поддержки, дезинтоксикационных мероприятий, коррекции водно-электролитных нарушений [4]. В свою очередь, не предусмотрены схемы патогенетической терапии перитонита, влияющие на продукцию монооксида азота (NO), который, согласно данным литературы, обладает как положительными, так и отрицательными свойствами: про- и антиоксидантными, про- и противовоспалительными, про- и антиагрегационными, про- и антиадгезивными, про- и антиатерогенными [5]. Неизученность эффектов NO при экспериментальном перитоните обуславливает необходимость проведения исследований в данном направлении, что может способствовать детализации патогенеза и улучшению терапии. В частности, изучение эффектов NO, образующегося при воспалении в высоких концентрациях при участии индуцируемой NO-синтазы (NOS), может быть достигнуто путем применения ингибитора данной изоформы NOS.

Цель исследования — изучение влияния аминоксидина на течение острого экспериментального перитонита.

### Материал и методы

Эксперименты выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией о гуманном обращении с животными на 111 белых беспородных крысах-самцах весом 230—250 г. Крысы разделены на 3 равные группы, которым внутрибрюшинно (0,6 мл/100 г) вводили: в 1-й группе (контрольная) — 0,9%-й натрия хлорид, во 2-й (экспериментальный перитонит, ЭП) — 15 %-ю каловую взвесь по методике В. А. Лазаренко и соавт. в модификации [6, 7], в 3-й (ЭП+AG) — 15 %-ю каловую взвесь с последующим внутримышечным введением 15 мг/кг аминоксидина («Sigma», США).

В каждой группе исследования изучали выраженность интоксикационного синдрома, изменения количественного состава лейкоцитов крови и перитонеальной жидкости (ПЖ) и их функциональной активности, уровни нитритов/нитратов, показателей прооксидантно-антиоксидантного состояния и десквамации эндотелия кровеносных сосудов через 0,5 сут (n=6), 1 сут (n=6) и 3 сут (n=6), а также оценивали летальность животных (n=19).

Двигательную активность и мышечную силу крыс исследовали в тестах «открытое поле» и «мышечная сила» общепринятым способом [8] (в модификации Э. В. Гусаковской и соавт. [9]), определяли частоту дыхания и ректальную температуру. Количественный состав лейкоцитов изучали в камере Горяева, в мазках крови и перитонеального экссудата с окраской азур-эозином. Фагоцитарную активность перитонеальных нейтрофилов определяли в камере Горяева по количеству формазан-позитивных форм [10]. Изучение повреждения сосудистого эндотелия проводили путем подсчета числа циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в камере Горяева. Содержание метаболитов NO (нитритов/нитратов ( $\text{NO}_x$ ), продукта липопероксидации — малонового диальдегида (MDA) и антиоксиданта — восстановленного глутатиона (GSH)) определяли в плазме крови и ПЖ [11, 12]. Изменения структуры брюшины изучали в микропрепаратах брюшной стенки и подвздошной кишки, взятых у крыс с перитонитом спустя 0,5 и 3 сут, после окраски гематоксилином и эозином, используя шкалу полуколичественной оценки нарушений (от + до ++++). Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США), используя непараметрический критерий Краскела — Уоллиса и апостериорные сравнения по критерию Данна; данные представлены в виде медианы Me [LQ; UQ], где LQ и UQ — значения нижнего и верхнего квартилей соответственно.

### Результаты и обсуждение

По сравнению с результатами в контрольной группе проявления интоксикационного синдрома у крыс с перитонитом и введением ингибитора индуцируемой NOS (iNOS) были выражены в меньшей степени, чем у животных с ЭП без его введения (табл. 1).

Таблица 1

## Проявления интоксикационного синдрома у крыс с ЭП и введением аминогуанидина

Группа крыс, сроки ЭП		ДП, дм	ВУР, с	ЧД/мин	РТ, °С
Контроль		29,7 [27,0; 33,3]	120 [109; 130]	94 [88; 96]	37,2 [36,8; 37,4]
ЭП	0,5 сут	9,2 <sup>***</sup> [7,5; 11,3]	27 <sup>***</sup> [20; 30]	141 <sup>ψ</sup> [137; 146]	39,8 <sup>ψ</sup> [39,5; 40,1]
	1 сут	5,9 <sup>***</sup> [5,5; 7,2]	16 <sup>***</sup> [13; 19]	149 <sup>ψ</sup> [144; 152]	40,5 <sup>ψ</sup> [40,1; 40,9]
	3 сут	7,8 <sup>***</sup> [6,4; 8,8]	20 <sup>***</sup> [17; 24]	129 <sup>ψ</sup> [124; 133]	38,8 <sup>ψΔ</sup> [38,5; 39,1]
ЭП+AG	0,5 сут	16,2 <sup>###</sup> [13,3; 17,7]	42 <sup>###</sup> [37; 45]	118 <sup>###</sup> [115; 123]	38,0 <sup>###</sup> [37,7; 38,4]
	1 сут	14,0 <sup>###</sup> [12,6; 15,4]	39 <sup>###</sup> [36; 42]	128 <sup>###ψ</sup> [121; 129]	38,5 <sup>###</sup> [38,2; 38,7]
	3 сут	20,1 <sup>###</sup> [18,6; 21,1]	48 <sup>###Δ</sup> [42; 52]	110 <sup>###ψΔ</sup> [106; 113]	37,8 <sup>###Δ</sup> [37,5; 38,1]

Примечание: ДП — длина пройденного пути в тесте «открытое поле»; ВУР — время удержания на решетке в тесте «мышечная сила»; ЧД — частота дыхания; РТ — ректальная температура; значимые различия относительно: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$  — контрольной группы; <sup>ψ</sup> —  $p < 0,05$ , <sup>###</sup> —  $p < 0,01$ , <sup>####</sup> —  $p < 0,001$  — группы «ЭП»; <sup>ψ</sup> —  $p < 0,05$  — 1-й подгруппы (через 0,5 сут); <sup>Δ</sup> —  $p < 0,05$  — 2-й подгруппы (через 1 сут) в пределах группы.

По сравнению с изменениями общего состояния у крыс с перитонитом при введении аминогуанидина уменьшение двигательной активности, вялость, полидипсия и отказ от еды отмечались позже — спустя 2,5 [2,2; 2,8] ч ( $p < 0,05$ ), при ЭП — спустя 1,7 [1,5; 1,9] ч. Также в изучаемые сроки отмечено менее значимое уменьшение двигательной активности и мышечной силы крыс, чем у животных с перитонитом без использования аминогуанидина, о чем свидетельствовало увеличение пройденного расстояния в тесте «открытое поле» и времени удержания животных на металлической сетке соответственно наряду с менее выраженными учащением дыхания и лихорадкой. Общая летальность в группе с введением аминогуанидина составила 31,6 %, что на 36,8 % меньше ( $p < 0,05$ ), чем у крыс с перитонитом без введения аминогуанидина. Таким образом, корригирующий эффект ингибитора iNOS аминогуанидина в отношении развития перитонита у крыс проявлялся менее выраженным изменением общего состояния, двигательной активности и мышечной силы, дыхания и терморегуляции, чем у крыс с ЭП без введения данного препарата, наряду со снижением летальности экспериментальных животных. Это свидетельствует о положительном эффекте подавления избыточного образования NO при перитоните и может быть связано с уменьшением выраженности воспалительного процесса.

Также у крыс с ЭП и введением ингибитора iNOS (аминогуанидина) отмечено менее значи-

мое повышение общего содержания лейкоцитов в крови и ПЖ во все изучаемые сроки, что указывает на меньшую выраженность реакции со стороны красного костного мозга, по сравнению со значениями показателя при ЭП без его введения (табл. 2, 3).

Изменение относительного содержания различных видов лейкоцитов у крыс с ЭП и введением аминогуанидина выражалось в менее существенном увеличении количества морфологически и функционально незрелых нейтрофилов (миелоцитов, метамиелоцитов и палочкоядерных форм) наряду с уменьшением содержания лимфоцитов в крови и ПЖ, а также эозинофилов в крови по сравнению с результатами у животных с перитонитом без введения аминогуанидина (табл. 4). Кроме того, в изучаемые сроки в обеих исследуемых жидкостях наблюдалось менее значимое увеличение абсолютного количества палочкоядерных нейтрофилов и метамиелоцитов, спустя 12 ч и 3 сут — сегментоядерных нейтрофилов, а спустя 1 и 3 сут — миелоцитов, что указывает на меньшую выраженность ядерного сдвига лейкоцитарной формулы влево.

Изучение фагоцитарной активности нейтрофилов в условиях введения аминогуанидина при ЭП выявило ее повышение, о чем свидетельствовало увеличение количества перитонеальных формазан-позитивных нейтрофилов по сравнению со значениями у животных без его применения: спустя 12 ч — до 59 [57; 61] %, или на 15 % ( $p < 0,05$ ); спустя 1 сут — до 53 [51; 55] %, или на 15 % ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**Общее количество и содержание различных видов лейкоцитов в крови у крыс с ЭП и введением аминоксидина**

Показатель	Контроль	0,5 сут		1 сут		3 сут		
		ЭП	ЭП+AG	ЭП	ЭП+AG	ЭП	ЭП+AG	
L, 10 <sup>9</sup> /л	6,5 [4,7; 7,6]	13,6** [11,6; 14,5]	10,1**# [9,6; 11,2]	16,1** [14,5; 17,8]	11,9**# [10,2; 12,7]	14,6** [13,4; 16,1]	9,7**# [9,1; 10,7]	
Содержание различных видов нейтрофилов, Э, Б/ТК и агранулоцитов, 10 <sup>6</sup> /л	Ми	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	773 <sup>ψ</sup> [632; 1068]	202 <sup>###ψ</sup> [131; 234]	1121 [710; 1328]	109 <sup>###ψ</sup> [100; 178]
	Мм	0 [0; 0]	952** [770; 1160]	198 <sup>###</sup> [114; 297]	907 [728; 1160]	372 <sup>###</sup> [234; 393]	690** [664; 780]	270 <sup>###</sup> [220; 282]
	П	133 [0; 152]	1822** [1595; 2240]	1047 <sup>###</sup> [912; 1140]	3217 <sup>ψ</sup> [2414; 4186]	1299 <sup>###</sup> [1143; 1428]	2578 [2254; 2656]	982 <sup>###Δ</sup> [752; 1001]
	Н	581 [474; 672]	7077** [5830; 7700]	5459 <sup>#</sup> [4845; 5562]	6218 [5576; 6478]	4692 <sup>#</sup> [3800; 5633]	5285 <sup>ψΔ</sup> [4970; 5513]	3242 <sup>###ψΔ</sup> [2912; 3410]
	Э	110 [0; 180]	0 [0; 0]	0 [0; 112]	0 [0; 0]	0 [0; 100]	0 [0; 149]	291 <sup>###ψΔ</sup> [182; 321]
	Б/ТК	62 [0; 126]	0 [0; 0]	0 [0; 96]	0 [0; 0]	0 [0; 102]	0 [0; 142]	0 [0; 91]
	М/М	153 [70; 304]	1119 [660; 1508]	1003 [912; 1120]	2979 <sup>ψ</sup> [2136; 3160]	2621 <sup>ψ</sup> [2489; 2904]	2943 <sup>ψ</sup> [2144; 3124]	1790 <sup>ψΔ</sup> [1700; 1820]
	Ф	5390 [4089; 6308]	2464 [1972; 2584]	2427 [2240; 2784]	2011 [1780; 2296]	2423 [2286; 2905]	2311 [1988; 2737]	3412 <sup>###ψΔ</sup> [2914; 3600]

Примечание: Здесь и табл. 3: AG — аминоксидин; L — общее содержание лейкоцитов; Ми — миелоциты; Мм — метамиелоциты; П и Н — палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы; Э — эозинофилы; Б/ТК — базофилы/тучные клетки; М — моноциты; Мф — макрофаги; Л — лимфоциты; значимые различия относительно: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$  — контрольной группы; # —  $p < 0,05$ , ## —  $p < 0,01$ , ### —  $p < 0,001$  — группы «ЭП»;  $\psi$  —  $p < 0,05$  — 1-й подгруппы (через 0,5 сут) и  $\Delta$  —  $p < 0,05$  — 2-й подгруппы (через 1 сут) в пределах группы.

Таблица 3

**Общее количество и содержание различных видов лейкоцитов в перитонеальном экссудате у крыс с ЭП и введением аминоксидина**

Показатель	Контроль	0,5 сут		1 сут		3 сут		
		ЭП	ЭП+AG	ЭП	ЭП+AG	ЭП	ЭП+AG	
L, 10 <sup>9</sup> /л	4,1 [2,5; 5,4]	37,1** [34,8; 41,9]	30,6**# [29,4; 31,6]	47,9 <sup>ψ</sup> [45,0; 51,8]	37,5 <sup>###ψ</sup> [36,6; 38,9]	43,4** [41,5; 47,1]	30,5 <sup>###Δ</sup> [28,0; 31,9]	
Содержание различных видов нейтрофилов, Э, Б/ТК и агранулоцитов, 10 <sup>6</sup> /л	Ми	0 [0; 0]	0 [0; 0]	3640 <sup>ψ</sup> [3138; 4050]	1316 <sup>###ψ</sup> [1086; 1488]	3340 <sup>ψ</sup> [3087; 4710]	642 <sup>###ψΔ</sup> [606; 837]	
	Мм	0 [0; 0]	2040** [1380; 2544]	617 <sup>###</sup> [316; 864]	4164 <sup>ψ</sup> [4050; 4440]	1476 <sup>###ψ</sup> [1167; 1564]	2499 <sup>Δ</sup> [1884; 3264]	699 <sup>###Δ</sup> [323; 909]
	П	40 [0; 56]	4875** [4037; 5866]	2372 <sup>###</sup> [2226; 2880]	9542 <sup>ψ</sup> [8368; 9842]	4810 <sup>###ψ</sup> [4026; 5446]	7203 <sup>ψΔ</sup> [6201; 7536]	2827 <sup>###Δ</sup> [1953; 3080]
	Н	344 [275; 527,5]	22410** [21045; 23464]	17251 <sup>###</sup> [16536; 17346]	18296** [17822; 21238]	16770** [15566; 17204]	14949 <sup>ψΔ</sup> [14112; 15741]	10051 <sup>###ψΔ</sup> [9210; 10846]
	Э	71 [42; 108]	397** [348; 424]	617** [588; 936]	521 [488; 888]	947 [732; 1134]	474 [427; 682]	839 [638; 1228]
	Б/ТК	134 [75; 162]	384 [0; 424]	317 [299; 576]	494 [450; 523]	375 [362; 389]	440 [0; 477]	140 [0; 303]
	М/Мф	203 [168; 312]	2078 [1468; 3352]	2498 [2184; 3180]	5508 <sup>ψ</sup> [4500; 6322]	4980 <sup>ψ</sup> [4692; 5292]	7531 <sup>ψΔ</sup> [6832; 8379]	6150 <sup>ψ</sup> [5454; 7337]
	Л	2817 [1950; 4509]	5311** [5138; 6264]	6710** [6240; 7200]	5478** [4662; 5753]	7230 <sup>#</sup> [6222; 7602]	6569 <sup>Δ</sup> [5978; 7065]	9148 <sup>###ψΔ</sup> [8400; 9824]

или на 18 % ( $p < 0,05$ ); спустя 3 сут — до 57 [55; 60] %, или на 13 % ( $p > 0,05$ ). При этом не отмечено изменений в содержании формазан-позитивных нейтрофилов в динамике, что свидетельствует о стабильном уровне функциональной активности перитонеальных макрофагов. По

сравнению со значением показателя в «контроле» при использовании аминоксидина количество формазан-позитивных нейтрофилов спустя 12 ч ЭП было больше на 10 % ( $p < 0,05$ ), в то время как через 1 и 3 сут изменений обнаружено не было ( $p > 0,05$ ).

**Относительное содержание различных видов лейкоцитов в крови и перитонеальном экссудате у крыс с ЭП и введением аминоксидина**

Группа крыс, объект исследования, срок ЭП		Содержание различных видов нейтрофилов, Э, Б/ТК и агранулоцитов, %								
		Ми	Мм	П	Н	Э	Б/ТК	М/Мф	Л	
Кровь	Контроль	0 [0; 0]	0 [0; 0]	2 [0; 3]	9 [7; 14]	1 [1; 2]	1 [0; 1]	3 [1; 4]	85 [77; 87]	
	0,5 сут	ЭП	0 [0; 0]	7 <sup>*</sup> [6; 8]	15 <sup>*</sup> [11; 17]	53 <sup>*</sup> [49; 55]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	8 <sup>*</sup> [5; 11]	18 <sup>*</sup> [17; 22]
		ЭП+AG	0 [0; 0]	2 <sup>#</sup> [1; 3]	11 <sup>*</sup> [9; 12]	53 <sup>*</sup> [49; 54]	0 [0; 1]	0 [0; 1]	10 <sup>*</sup> [8; 11]	25 <sup>*</sup> [21; 29]
	1 сут	ЭП	5 <sup>ψ</sup> [4; 6]	6 <sup>*</sup> [4; 8]	20 <sup>*</sup> [17; 23]	37 <sup>ψ</sup> [34; 41]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	18 <sup>ψ</sup> [15; 21]	14 <sup>ψ</sup> [11; 15]
		ЭП+AG	2 <sup>#ψ</sup> [1; 2]	3 <sup>**</sup> [2; 3]	11 <sup>#</sup> [9; 12]	41 <sup>ψ</sup> [35; 44]	0 [0; 1]	0 [0; 1]	23 <sup>ψ</sup> [21; 24]	22 <sup>#</sup> [18; 24]
	3 сут	ЭП	6 <sup>ψ</sup> [5; 9]	5 <sup>*</sup> [4; 6]	17 <sup>*</sup> [15; 19]	35 <sup>ψ</sup> [33; 37]	0 [0; 1]	0 [0; 1]	18 <sup>ψ</sup> [16; 22]	17 <sup>*</sup> [14; 18]
ЭП+AG		1 <sup>#ψ</sup> [1; 2]	3 <sup>**</sup> [2; 3]	10 <sup>#</sup> [8; 11]	32 <sup>ψ</sup> [31; 34]	3 [2; 3]	0 [0; 1]	18 <sup>ψ</sup> [17; 20]	34 <sup>#Δ</sup> [31; 36]	
Экссудат	Контроль	0 [0; 0]	0 [0; 0]	1 [0; 1]	12 [7; 14]	1 [0; 1]	1 [1; 2]	7 [4; 9]	77 [70; 84]	
	0,5 сут	ЭП	0 [0; 0]	6 <sup>*</sup> [4; 6]	13 <sup>*</sup> [11; 15]	59 <sup>*</sup> [54; 63]	1 [1; 1]	1 [0; 1]	6 [4; 8]	15 <sup>*</sup> [13; 18]
		ЭП+AG	0 [0; 0]	2 <sup>#</sup> [1; 3]	8 <sup>*</sup> [7; 10]	55 <sup>*</sup> [52; 58]	2 [2; 3]	1 [1; 2]	9 [7; 10]	22 <sup>*</sup> [20; 25]
	1 сут	ЭП	8 <sup>ψ</sup> [6; 9]	9 <sup>ψ</sup> [8; 10]	20 <sup>ψ</sup> [17; 21]	39 <sup>ψ</sup> [36; 41]	1 [1; 2]	1 [1; 1]	12 <sup>ψ</sup> [10; 14]	12 <sup>*</sup> [9; 12]
		ЭП+AG	4 <sup>#ψ</sup> [3; 4]	4 <sup>#</sup> [3; 5]	13 <sup>#</sup> [11; 14]	44 <sup>ψ</sup> [42; 47]	3 [2; 3]	1 [1; 1]	14 [12; 14]	19 <sup>#</sup> [17; 21]
	3 сут	ЭП	8 <sup>ψ</sup> [7; 10]	6 <sup>*</sup> [4; 8]	17 <sup>*</sup> [14; 18]	34 <sup>ψ</sup> [32; 35]	1 [1; 2]	1 [0; 1]	17 <sup>ψΔ</sup> [16; 19]	15 <sup>*</sup> [13; 17]
ЭП+AG		2 <sup>#ψ</sup> [2; 3]	3 <sup>#</sup> [1; 3]	9 <sup>#</sup> [7; 11]	33 <sup>ψΔ</sup> [30; 35]	3 [2; 4]	1 [0; 1]	21 <sup>ψΔ</sup> [18; 23]	31 <sup>#ψΔ</sup> [29; 32]	

Примечание: AG — аминоксидин; Ми — миелоциты; Мм — метамиелоциты; П и Н — палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы соответственно; Э — эозинофилы; Б/ТК — базофилы/тучные клетки; М/Мф — моноциты/макрофаги; Л — лимфоциты; значимые различия относительно: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$  — контрольной группы; # —  $p < 0,05$ , ## —  $p < 0,01$ , ### —  $p < 0,001$  — группы «ЭП»; ψ —  $p < 0,05$  — 1-й подгруппы (через 0,5 сут); Δ —  $p < 0,05$  — 2-й подгруппы (через 1 сут) в пределах группы.

Изучение реакции со стороны эозинофилов и базофилов/тучных клеток крови и ПЖ, выполняющих важную роль в регуляции микроциркуляции и экссудации в очаге воспаления, у крыс с введением аминоксидина выявило более существенное увеличение количества эозинофилов в крови спустя 3 сут перитонита, что может указывать на благоприятный прогноз при воспалительном процессе [13]. При этом не обнаружено очевидных различий в количестве эозинофилов и базофилов/тучных клеток в крови и ПЖ по сравнению со значениями у крыс с ЭП без применения аминоксидина в остальные изучаемые сроки ( $p > 0,05$ ).

При исследовании содержания агранулоцитов в крови и ПЖ у крыс с ЭП и введением аминоксидина не обнаружено изменения количества моноцитов/макрофагов наряду с более выраженным увеличением содержания лимфоцитов, реализующих механизмы специфической иммунной защиты, в крови — спустя 3 сут ЭП и в ПЖ спустя 1 и 3 сут по сравнению со значе-

ниями у крыс с перитонитом без введения модулятора NOS.

Таким образом, применение ингибитора iNOS (аминоксидина) у крыс с ЭП приводило к менее выраженным количественным изменениям лейкоцитов в крови и в перитонеальном экссудате и их функциональной активности по сравнению с результатами в контрольной группе, чем у животных с ЭП без его введения (см. табл. 1). Об этом свидетельствовало менее значимое увеличение общего количества лейкоцитов и их видов: миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, а также более значимое повышение содержания лимфоцитов, эозинофилов в крови и увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов.

Изучение NO-синтазной активности у крыс с ЭП и введением ингибитора iNOS выявило менее выраженное увеличение уровня стабильных метаболитов NO — нитритов/нитратов ( $\text{NO}_x$ ) — в плазме крови и ПЖ в исследуемые



сроки по сравнению со значениями у животных в контрольной группе, чем при перитоните без введения амингуанидина (табл. 5). Это может указывать на уменьшение образования NO индуцируемой NOS, способной продуцировать микромолярные концентрации NO.

Об изменениях в прооксидантно-антиоксидантном состоянии свидетельствовало менее значимое увеличение содержания вторичного продукта липопероксидации — малонового диальдегида (MDA) наряду с менее выраженным уменьшением уровня показателя антиоксидантной защиты — восстановленного глутатиона (GSH) в плазме крови и перитонеальном экссудате крыс с ЭП и введением амингуанидина по сравнению со значениями в контроле, чем при ЭП без его введения. Полученные результаты указывают на уменьшение активности окислительного стресса при ЭП в условиях введения ингибитора iNOS.

Также изучена выраженность морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов на основании определения количества ЦЭК в крови, которое у крыс с ЭП и введением амингуанидина по сравнению со значениями у животных с ЭП без его введения уменьшилось: спустя 12 ч — до 8,6 [7,8; 9,4]/мкл, или в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ); спустя 1 сут — до 15,5 [14,4; 16,1]/мкл, или в 1,3 раза ( $p < 0,01$ ); спустя 3 сут — до 13,3 [12,2; 13,9]/мкл, или в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ). Это свидетельствует о корригирующем влиянии ингибитора iNOS в отношении морфо-

функциональных свойств эндотелия. Однако содержание ЦЭК оставалось больше, чем в контроле спустя 12 ч — в 3 раза ( $p < 0,001$ ); 1 сут — в 5 раз ( $p < 0,001$ ); 3 сут — в 4 раза ( $p < 0,001$ ), что может быть связано с незавершенностью воспаления и недостатком времени для элиминации десквамированных эндотелиоцитов системой мононуклеарных фагоцитов.

Таким образом, развитие ЭП у крыс с введением амингуанидина характеризовалось менее существенным повышением уровня нитритов/нитратов и активности окислительного стресса и меньшей выраженностью морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов по сравнению с результатами у крыс с перитонитом без его введения.

При морфологическом исследовании брюшины у крыс с перитонитом и применением амингуанидина выявлены менее выраженные нарушения, чем у животных с ЭП без его введения. При этом через 12 ч при вскрытии брюшной полости отмечались отечность и гиперемия серозной оболочки с незначительным количеством петехиальных кровоизлияний (++), меньшим вздутием кишечных петель, небольшим количеством слабомутного экссудата желтоватого цвета (++), менее выраженными десквамацией мезотелиоцитов, разрыхлением соединительнотканых волокон и их инфильтрацией лейкоцитами, гиперемией и стазом в венозных сосудах, наряду с сохраненным кровотоком в артериях (++). Спустя 3 сут ЭП структурные

Таблица 5

### Содержание нитритов/нитратов и показатели прооксидантно-антиоксидантного состояния у крыс с ЭП и введением амингуанидина

Объект	Группа крыс, сроки ЭП	NO <sub>x</sub> , мкмоль/л	MDA, мкмоль/л	GSH, моль <sup>-1</sup> /мл	
ПК	Контроль	17 [16; 18]	0,7 [0,5; 0,9]	6,6 [6,1; 6,9]	
	ЭП	0,5 сут	96 <sup>*</sup> [93; 98]	3,3 <sup>*</sup> [3,0; 3,5]	2,9 <sup>*</sup> [2,7; 3,1]
		1 сут	112 <sup>**</sup> [107; 116]	4,3 <sup>**</sup> [4,0; 4,6]	1,8 <sup>**</sup> [1,5; 2,0]
		3 сут	68 <sup>**Δ</sup> [64; 71]	3,1 <sup>**Δ</sup> [2,9; 3,4]	2,7 <sup>**Δ</sup> [2,4; 2,9]
	ЭП+AG	0,5 сут	61 <sup>**###</sup> [58; 66]	1,8 <sup>**###</sup> [1,6; 2,0]	4,5 <sup>**###</sup> [4,3; 4,7]
		1 сут	71 <sup>**###</sup> [67; 75]	2,5 <sup>**###</sup> [2,1; 2,7]	3,8 <sup>**###</sup> [3,6; 4,2]
3 сут		41 <sup>**###Δ</sup> [39; 44]	1,5 <sup>**###Δ</sup> [1,3; 1,7]	4,7 <sup>**###Δ</sup> [4,5; 4,9]	
ПЖ	Контроль	13 [10; 14]	0,5 [0,4; 0,5]	4,6 [4,3; 4,9]	
	ЭП	0,5 сут	159 <sup>*</sup> [150; 164]	4,9 <sup>*</sup> [4,7; 5,2]	1,4 <sup>*</sup> [1,3; 1,7]
		1 сут	195 <sup>**</sup> [187; 203]	5,9 <sup>**</sup> [5,6; 6,2]	0,8 <sup>**</sup> [0,7; 1,0]
		3 сут	129 <sup>**Δ</sup> [125; 134]	4,5 <sup>**Δ</sup> [4,2; 4,7]	1,5 <sup>**Δ</sup> [1,3; 1,7]
	ЭП+AG	0,5 сут	102 <sup>**#</sup> [95; 108]	3,3 <sup>#</sup> [3,0; 3,5]	2,9 <sup>#</sup> [2,7; 3,1]
		1 сут	118 <sup>**#</sup> [110; 126]	3,9 <sup>**#</sup> [3,7; 4,2]	2,3 <sup>**#</sup> [2,1; 2,5]
3 сут		87 <sup>**#Δ</sup> [84; 93]	2,4 <sup>**#Δ</sup> [2,1; 2,7]	3,0 <sup>**#Δ</sup> [2,8; 3,2]	

Примечания: AG — амингуанидин; NO<sub>x</sub> — нитриты/нитраты; MDA — малоновый диальдегид; GSH — восстановленный глутатион; ПК — глаза крови; ПЖ — перитонеальная жидкость; значимые различия относительно: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$  — контрольной группы; # —  $p < 0,05$ , ## —  $p < 0,01$ , ### —  $p < 0,001$  — группы «ЭП»; Δ —  $p < 0,05$  — 1-й подгруппы (через 0,5 сут); Δ —  $p < 0,05$  — 2-й подгруппы (через 1 сут) в пределах группы.

нарушения в париетальной и висцеральной брюшине у крыс с введением амингуанидина характеризовались менее выраженным набуханием мезотелиальных клеток (+), уменьшением повреждения и лейкоцитарной инфильтрации соединительнотканых и гладкомышечных волокон (+/++), отсутствием тромбов в сосудах микроциркуляторного русла, микроабсцессов (-).

Таким образом, введение ингибитора iNOS (аминогуанидина) крысам с ЭП оказывало корригирующий эффект в отношении устранения негативных эффектов избыточных концентраций NO. При этом отмечено уменьшение выраженности синдрома интоксикации, количественных изменений лейкоцитов в крови и ПЖ и их функциональной активности, нарушений прооксидантно-антиоксидантного состояния с уменьшением десквамации эндотелия кровеносных сосудов и морфологических изменений брюшины. Выраженность воспалительного процесса при ЭП в условиях введения амингуанидина может быть снижена вследствие уменьшения активности окислительно-стресса, так как NO — свободнорадикальная молекула, и подавление ее образования за счет ингибирования активности iNOS препятствует избыточной продукции активных форм азота. Кроме того, в данных условиях увеличивается биодоступность субстрата NOS (L-аргинина) для «поддержания» активности конститутивных изоформ NOS и реализации важных метаболических путей, не связанных с функционированием NO-синтазного механизма.

#### Контактная информация:

Гусаковская Эрна Валерьевна — ассистент кафедры патологической физиологии им. Д. А. Маслакова. Гродненский государственный медицинский университет. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно. Сл. тел. +375 152 60-86-07.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. Е. М.  
Сбор и обработка материала: Э. В. Г.  
Написание текста: Э. В. Г.  
Редактирование: Н. Е. М.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Здзитовецкий Д. Э., Борисов Р. Н. Анализ частоты распространенного перитонита и результатов его лечения в многопрофильном стационаре. *Современные проблемы науки и образования*. 2012; 2: 7—11.
2. Budamala S. et al. Evaluation of various prognostic factors in perforative peritonitis management. *J. Evidence Based Med. Health*. 2015; 2(3): 6027—35.
3. Wong Y. J. et al. Short- and long-term predictors of spontaneous bacterial peritonitis in Singapore. *Singapore Med. J.* 2020; 61(8): 419—25.
4. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., Филимонов М. И. *Перитонит: практическое руководство*. Москва: ЛитТерра; 2006. 208 с.
5. Кузнецова В. Л., Соловьева А. Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 4. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21037>.
6. Лазаренко В. А., Липатов В. А., Блинков Ю. Ю. и др. Экспериментальная модель распространенного калового перитонита. *Человек и его здоровье*. 2008; 4: 128—32.
7. Гусаковская Э. В., Максимович Н. Е., Павлюковец А. Ю. и др. Стандартизация моделирования инфекционного перитонита в эксперименте. *Актуальные вопросы физиологии: сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. уч., посвящ. 60-летию каф. нормальной физиологии*. Гродно; 2021: 90—2.
8. Каркищенко Н. Н., Каркищенко В. Н., Шустов Е. Б. и др. *Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность*. Москва; 2017. 134 с.
9. Гусаковская Э. В. Выраженность интоксикационного синдрома у крыс с экспериментальным перитонитом и введением амингуанидина. *Материалы 69-й Всеросс. науч. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием*. Махачкала: АЛЕФ; 2021: 391—4.
10. Пацула Ю. И., Власенко В. С. Способ определения функциональной активности нейтрофилов по реакции восстановления нитросинего тетразолия. *Патент 2415423С2, РФ*; 2011.
11. Granger D. L., Taintor R. R., Boockvar K. S. Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction. *Methods Enzymol*. 1996; 268: 142—51.
12. Rice-Evans C. A. *Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research*. London: Elsevier; 1991. 291 p.
13. Лебедев К. А., Понякина И. Д. *Интегральная иммунология*. Москва: Либроком; 2017. 256 с.

## REFERENCES

1. Zdzitoveckij D. E., Borisov R. N. Analysis of the frequency of generalized peritonitis and the results of its treatment in a multidisciplinary hospital. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; 2: 7—11. [(in Russian)]
2. Budamala S. et al. Evaluation of various prognostic factors in perforative peritonitis management. *J. Evidence Based Med. Health*. 2015; 2(3): 6027—35.
3. Wong Y. J. et al. Short- and long-term predictors of spontaneous bacterial peritonitis in Singapore. *Singapore Med. J.* 2020; 61(8): 419—25.
4. Savel'ev V. S., Gelfand B. R., Filimonov M. I. *Peritonitis: practical guide*. Moscow: LitTerra; 2006. 208 s. [(in Russian)]
5. Kuznecova V. L., Solov'eva A. G. Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 4. *Rezhim dostupa*: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21037>. [(in Russian)]

6. Lazarenko V. A., Lipatov V. A., Blinkov Yu. Yu. i dr. *Experimental model of diffuse fecal peritonitis. Chelovek i ego zdorov'e.* 2008; 4: 128—32. [(in Russian)]

7. Husakouskaya E. V., Maksimovich N. Ye., Pavlyukovets A. Yu. i dr. *Standardization of the infectious peritonitis modeling in experiment. Aktual'nye voprosy fiziologii : sb. materialov nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uch., posvjashh. 60-letiju kaf. normal'noj fiziologii. Grodno;* 2021: 90—2. [(in Russian)]

8. Karkishchenko N. N., Karkishchenko V. N., Shustov E. B. i dr. *Biomedical (preclinical) study of drugs that affect physical efficiency. Moscow;* 2017. 134 s. [(in Russian)]

9. Husakouskaya E. V. *The severity of intoxication syndrome in rats with experimental peritonitis and the administration of aminoguanidine Materialy 69-j Vserossijskoj nauch. konf. Mahachkala;* 2021: 391—4. [(in Russian)]

10. Pacula Yu. I., Vlasenko V. S. *Method for determining of functional activity of neutrophils by the reduction reaction of nitro blue tetrazolium. Patent 2415423C2, RF;* 2011. [(in Russian)]

11. Granger D. L., Taintor R. R., Boockvar K. S. *Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction. Methods Enzymol.* 1996; 268: 142—51.

12. Rice-Evans C. A. *Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research. London: Elsevier;* 1991.

13. Lebedev K. A., Ponyakina I. D. *Integral immunology. Moscow: Librokom;* 2017. [(in Russian)]

Поступила 24.11.2021.

Принята к печати 28.01.2022.

## Читайте в следующих номерах:

### Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ *Смычек В. Б. и соавт.* Современные критерии установления инвалидности у пациентов с последствиями заболеваний органа слуха

### Лекции и обзоры

- ✓ *Строцкий А. В.* Симптомы нижних мочевых путей у женщин. Уретральный синдром
- ✓ *Хаджи Исмаил И. А.* Классификация дивертикулярной болезни ободочной кишки от истоков до наших дней

### Обмен опытом

- ✓ *Гончаров В. В. и соавт.* Первый опыт оценки нутритивного статуса с помощью УЗИ в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы



И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЧЕЛОВЕКА, СВЯЗАННЫЕ С ВОСПРИИМЧИВОСТЬЮ К ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 И ТЯЖЕСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ COVID-19

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

На основании современных литературных данных приводится комплексный анализ роли генетических факторов человека в реализации восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и тяжести клинических проявлений COVID-19. Постоянно накапливающиеся новейшие научные данные доказывают участие патобиологических процессов на молекулярном уровне (наличие эндотипов) в механизмах развития инфекции SARS-CoV-2, что является важным и необходимым фактором при реализации стратегии персонализации проводимой диагностики и лечения COVID-19. Проблема изучения генетических маркеров при COVID-19 охватывает широкие области знаний (скрининг, стратификация рисков, диагностический процесс, оценка степени тяжести заболевания, контроль над течением болезни, идентификация фенотипов с особенностями течения заболевания), что позволит оптимизировать лечение пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 с позиций персонализированной терапии. Полученные научные данные свидетельствуют о том, что клиничко-генетический подход позволяет приблизиться к более глубокому пониманию биологической сущности заболевания, характеризующейся высокой степенью гетерогенности клинической картины от легких (амбулаторных) форм до тяжелых проявлений COVID-19, заканчивающихся летальным исходом. Истинная тяжесть заболевания определяется индивидуальной клинической картиной пациента, которая обусловлена уникальностью процессов метаболизма каждого индивидуума, характеризующей его генетическим статусом. Следовательно, для эффективного лечения необходим индивидуальный подход к каждому пациенту с мультифакториальной патологией, примером которой является COVID-19.

Дальнейшие исследования по установлению роли различных фенотипов являются перспективными как в научном, так и в практическом отношении. Стратегия диагностики, лечения и профилактики болезней на основе молекулярно-генетических особенностей организма рассматривается сегодня как основа персонализированной медицины. Представленная информация имеет большое значение для практикующих врачей.

**Ключевые слова:** инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19), восприимчивость к SARS-CoV-2, тяжесть COVID-19, генетические факторы, корреляция генотип — фенотип, практикующие врачи.

*The article, based on modern literature data, provides a comprehensive analysis of the role of human genetic factors in the realization of susceptibility to SARS-CoV-2 infection and the severity of clinical manifestations of COVID-19. The constantly accumulating newest scientific data prove the participation of pathobiological processes at the molecular level (the presence of endotypes) in the mechanisms of development of SARS-CoV-2 infection, which is an important and necessary factor in the implementation of the strategy of personification of the diagnostics and treatment of COVID-19. The problem of studying genetic markers in COVID-19 covers wide areas of knowledge (screening, risk stratification, diagnosis process, assessment of the severity of the disease, control over the course of the disease), identification of phenotypes with the characteristics of the course of the disease, which will optimize the treatment of patients with SARS-CoV-2 infection from the standpoint of personalized therapy. The obtained scientific data indicate that the clinical and genetic approach allows one to approach a deeper understanding of the biological essence of the disease, which is characterized by a high degree of heterogeneity of the disease pattern from mild (outpatient) forms to the most severe manifestations of COVID-19, ending in lethality. The true severity of the disease is determined by the individual disease pattern of the patient, which is due to the uniqueness of the metabolic processes of each individual, characterized by his genetic status. Therefore, effective treatment requires an individual approach to each patient with multifactorial pathology, an example of which is COVID-19. Further researches to establish the role of various phenotypes is promising both scientifically and practically. The strategy of diagnostics, treatment and prevention of diseases based on the molecular genetic characteristics of the organism is considered today as the basis of personalized medicine. The provided information provided is of great practical importance for practicing physicians.*

**Key words:** SARS-CoV-2 (COVID-19) infection, susceptibility to SARS-CoV-2, severity of COVID-19, genetic factors, genotype-phenotype correlation, practicing physicians.

HEALTHCARE. 2022; 4: 20—30.

HUMAN GENETIC FACTORS ASSOCIATED WITH SENSITIVITY TO SARS-CoV-2 INFECTION AND SEVERITY OF COVID-19 DISEASE

I. V. Vasilevski

Многочисленные исследования особенностей клинической характеристики новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 указывают на факт наличия генетической предрасположенности к SARS-CoV-2, что делает одних людей более уязвимыми к данному заболеванию по сравнению с другими. Было обнаружено, что воздействие инфекции SARS-CoV-2 на пациентов варьирует от бессимптомных форм до опасных для жизни состояний, включая вирусную пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), полиорганную недостаточность, часто приводящих к летальному исходу. Многие авторы выявили факторы риска (возраст, пол, индекс массы тела, сопутствующие заболевания), которые могут влиять на тяжесть инфекции, но сами по себе указанные факторы риска окончательно не объясняют вариабельность заболевания между людьми. Решающее значение для более полного представления о патогенезе COVID-19 имеет изучение генетических факторов человека, связанных с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 и тяжестью заболевания COVID-19 [1—4].

Общеизвестным является факт, что генетические варианты человека могут влиять на тяжесть инфекционных заболеваний. Воздействие генетических факторов варьирует от редких, высокоэффективных мутаций, которые могут определять разницу между развитием у человека легких симптомов и опасным для жизни заболеванием, до более распространенных генетических вариантов, которые лишь умеренно влияют на тяжесть симптомов [5, 6]. S. Asgari и L. Pousaz отмечают, что геномные исследования инфекционных заболеваний человека остаются недостаточными в количественном плане по сравнению с исследованиями других иммуноопосредованных состояний, таких как аутоиммунные заболевания [7]. В связи с этим указывается ряд причин, главная из которых заключается в том, что инфекционные заболевания обычно изучают с акцентом на характеристику патогена, а не хозяина. При этом значимое влияние на исходы инфекции имеют социально-демографические факторы и доступность медицинского обслуживания. Еще один важный момент, как указывают цитируемые авторы, в отличие от хронических заболеваний окно для характеристики тяжести и исходов инфекционных болезней часто ограничивается коротким периодом, в течение которого у людей манифестируют симптомы [7].

Раскрытие молекулярного механизма, лежащего в основе проникновения SARS-CoV-2 в клетку, является одной из самых важных загадок в понимании того, как заблокировать эту инфекцию. Указанный подход позволяет получить представление о потенциальных генетических маркерах, характеризующих наличие предрасположенности к новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Методологической основой указанного научного направления являются данные, полученные при изучении полиморфизма генов *ACE2* (рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2, АПФ2), *TMPRSS2* (сериновой протеазы) и *Furin* (пептидазы) в различных популяциях [8].

Известно, что вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку-мишень, используя в качестве точки входа рецептор АПФ2, экспрессируемый клетками различных органов и систем: легких, кишечника, почек, сосудов, а также слизистой оболочкой ротовой полости. В связи с указанным можно объяснить разнонаправленное действие вируса и полиорганность поражения при запускаемом им иммунном воспалении [9, 10]. Л. С. Намазова-Баранова и А. А. Баранов подчеркивают, что до сих пор окончательно неизвестно, какие именно биологические, в том числе генетические, факторы определяют широкий круг клинических проявлений новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 от абсолютно бессимптомного носительства до крайне тяжелого течения с поражением различных органов и систем и летальным исходом [11].

Проникновение вируса происходит за счет высокоаффинного связывания вирусного белка Spike (S) с *ACE2* [12]. Однако при этом требуется праймирование S-белка, так как только поверхностная единица S1 S-белка способна взаимодействовать с *ACE2*. Обнаружено, что данный процесс праймирования происходит в основном за счет действия клеточной сериновой протеазы 2 (*TMPRSS2*). Таким образом, активность *TMPRSS2* является важнейшим фактором проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку-мишень [13]. Помимо *TMPRSS2*, расщепление вирусного S-белка осуществляет и пептидаза *Furin*, которая также рассматривается как важный фактор колонизации вирусом SARS-CoV-2 клеток-хозяев [14].

C. Anastassopoulou и соавт., анализируя данные о генетических факторах человека, связанных с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2

и тяжестью заболевания COVID-19, обнаружили, что детерминанты разной восприимчивости к инфекции в основном включают гены, связанные с начальными стадиями инфекции (то есть связыванием с поверхностным рецептором и входом вируса в клетку). Детерминанты степени тяжести COVID-19 преимущественно включают компоненты иммунного ответа на вирус [1]. Анализ полиморфизма ДНК в генах *ACE2* и *TMPRSS2* дает представление о новом понимании генетической восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2. У. Ноу и соавт. при исследовании 81 000 геномов человека обнаружили факт генетической предрасположенности к COVID-19 у представителей различных популяций. Указанные авторы, применив специальную методику генетического анализа, идентифицировали 63 потенциально вредных варианта в гене *ACE2* и 68 вредоносных вариантов в гене *TMPRSS2* [15]. Результаты проводимых в данном направлении исследований нередко оказываются противоречивыми, тем не менее следует подчеркнуть, что идентификация потенциальных генетических вариантов, ассоциированных с наличием COVID-19, обеспечивает первый шаг к познанию генетических факторов, влияющих на инфекцию SARS-CoV-2, хотя восприимчивость должна быть доказана в экспериментальных исследованиях, проведенных *in vitro*.

L. Torre-Fuentes et al. и соавт., изучавшие частоту вариантов *ACE2*, *TMPRSS2*, *Furin* при инфекции SARS-CoV-2 на испанской выборке пациентов, пришли к выводу о том, что ген *ACE2* показал низкую частоту полиморфизмов (только 2 варианта: rs41303171 и rs35803318) и не был тесно связан с инфекцией. Однако указанное исследование обнаружило миссенс-вариант (миссенс-мутации, когда происходит замена нуклеотидов, приводящая к замене аминокислоты в белке) rs41303171, при котором в положении 720 аспарагин заменяется аспаратом. Этот редкий вариант практически отсутствует в Азии и очень редко встречается в Африке и на Ближнем Востоке. Кодон 720 расположен далеко от сайта связывания, на который нацелен вирусный S-белок, но его потенциальная значимость может быть объяснена близостью расположения к сайту расщепления другого гена-кандидата, связанного с восприимчивостью к COVID-19, — *TMPRSS2* [8]. Экспрессия гена *TMPRSS2* увеличивает уровни

*ACE2*-опосредованной инвазии клеток SARS-CoV-2, поскольку белок *TMPRSS2* действует как корецептор [10]. Существует мнение о том, что экспрессия *ACE2* напрямую коррелирует с SARS-CoV-2 и что на смертность инфицированных пациентов может влиять уровень связывания с рецептором [16, 17]. Изучение однонуклеотидных полиморфизмов АПФ2 позволяет считать, что ген *ACE2* влияет на восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 [12].

Ген *TMPRSS2*, который участвует в протеолитическом расщеплении *ACE2* и шипового белка SARS-CoV-2, что приводит к проникновению вируса в клетку-хозяина, является высокополиморфным геном с многочисленными вариантами, демонстрирующими значительные вариации в частоте различных популяций. К. Klaassen и соавт. обнаружили варианты гена *TMPRSS2* (rs77728, rs13010197, rs353163, rs150048716), которые могут влиять на риск заражения человека вирусом SARS-CoV-2 [18]. Исследования на выборке пациентов в Испании показали, что синонимичные варианты гена *TMPRSS2* (rs1735794 и rs61735792) имели значительную связь с инфекцией SARS-CoV-2 [8]. Таким образом, определенные генетические варианты *ACE2* и *TMPRSS2* могут модулировать восприятие к вирусу SARS-CoV-2 в организме человека, что делает определенные группы людей более уязвимыми к COVID-19 по сравнению с другими [19]. Поскольку *TMPRSS2* представляет собой андрогенчувствительную сериновую протеазу, было высказано предположение, что у мужчин может быть более высокая экспрессия *TMPRSS2* в легких, что способствует патогенезу SARS-CoV-2 и объясняет более высокую смертность среди мужчин [19].

Известно, что *ACE1* и *ACE2* взаимодействуют в ренин-ангиотензиновой системе (RAS), чтобы сбалансировать местное вазоконстрикторное/пролиферативное (ось *ACE1/Ang-II/AT1*) и сосудорасширяющее/антипролиферативное (ось *ACE2/Ang1-7/MAS*) действие. Это приводит к защите органов и кровеносных сосудов с помощью антикоагулянтов, противовоспалительных, антипролиферативных, противифиброзных механизмов активации антиоксидантного стресса, противодействующих эффектам Ang-II. Таким образом, сосуществование наследственной предрасположенности или общих полиморфизмов в *ACE1* и *ACE2* генов, которые влияют на

их взаимные уровни экспрессии, может привести к увеличению проницаемости капилляров, коагуляции, фиброзу и апоптозу в альвеолярных клетках, ускоряя повреждение легких и вызывая ОРДС на фоне инфекции SARS-CoV-2 [20]. Предполагается, что комбинация описанных механизмов может влиять на многоступенчатый патогенез и возрастные/половые различия такой сложной инфекции и ее прогрессирования, учитывая также то, что ACE2 (локус Xp22.2) и тип рецептора Ang-II 2 гена (AGTR2, псевдоним AT2, локус Xq23) расположены на X-хромосоме. По сути, X-связанные гетерозиготные аллели могут активировать у женщин мозаичное преимущество и больший половой диморфизм, что может противодействовать вирусной инфекции, локальному воспалению из-за цитокиновых бурь и тяжелым исходам. При нормальном гомеостазе имеет место сбалансированное взаимодействие ACE1/ACE2; во время инфицирования пациента SARS-CoV-2 инфекция опосредованно подавляет рецептор ACE2 и вызывает дисбаланс ACE1/ACE2, ответственный за чрезмерную активацию RAS и поражение легких [20].

Имеются данные о том, что и другие гены прямо или косвенно регулируют путь RAS и могут быть вовлечены в патобиологический процесс при инфекции SARS-CoV-2 (таблица). Во-первых, ADAM17, способствуя отсоединению рецептора клеток ACE2, может вносить свой вклад, подавляя ось ACE2/Ang1-7/Mas, а с ориентацией на пол — SRY (Y-хромосома) и SOX3 (X-хромосома), оба за счет повышения

регуляции AGT и подавления ACE2, AT2 и MAS. Напротив, SRY активирует, в то время как SOX3 подавляет промотор REN, тем самым являясь потенциально неблагоприятным фактором в ограничении скорости функционирования системы RAS, которая особенно уязвима у мужчин [21, 22].

Известно, что имеется высокая степень связи с инфекционными заболеваниями определенных характеристик полиморфной области генома человека — главного комплекса гистосовместимости (MHC), в частности генов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) [23, 24]. В рамках международных исследований для более глубокого понимания взаимодействия генетики хозяина (пациента) и тяжести проявлений COVID-19 иммунологи и генетики объединились для изучения указанной актуальной проблемы, создав Consortium COVID-19/HLA & Immunogenetics (Консорциум COVID-19/HLA и Иммуногенетика). Понимание реакции хозяина и влияния его геномики является ключом к пониманию изменения течения заболевания после инфекции SARS-CoV-2. Исследователи изучили влияние разнообразия HLA-хозяина как на заражение SARS-CoV-2, так и на тяжесть возникшего COVID-19 [25, 26].

A. Sakuraba и соавт. в своей обзорной статье представили данные о популяционных различиях в частоте аллелей HLA-C\*05 и корреляции данного показателя со смертностью от COVID-19 [27]. Сведения о частотах аллелей генов MHC класса I: HLA-A, -B и -C среди различных популяций были получены из международной базы данных

**Основные гены, прямо или косвенно участвующие в гомеостазе ренин-ангиотензиновой системы — RAS (цит. по данным HGNC: Комитет по номенклатуре генов человека Организации генома человека (HUGO)) [20]**

Ген	HGNC ID	Имя	Locus
AGT	333	Ангиотензиноген	1q42.2
REN	9958	Ренин	1q32.1
ACE1	2707	Ангиотензинпревращающий фермент 1	17q23.3
ACE2	13557	Ангиотензинпревращающий фермент 2	Xp22.2
AGTR1 (AT1)	336	Рецептор ангиотензина II типа 1	3q24
AGTR2 (AT2)	338	Рецептор ангиотензина II типа 2	Xq23
MAS1	6899	Протоонкоген MAS1	6q25.3
ABO	79	$\alpha$ -1-3-N-ацетилгалактозаминилтрансфераза $\alpha$ -1-3-галактозилтрансфераза	9q34.2
ADAM17	195	Металлопептидазный домен 17 TNF $\alpha$ -превращающий фермент (TACE)	2p25.1
SRY	11311	Область определения пола Y	Yp11.2
SOX3	11199	Фактор транскрипции SRY-box 3	Xq27.1

Allele Frequency Net (данные по 79 странам), а для смертности — из Worldometer (сведения доступны по 213 странам). Молекулы МНС класса I находятся на клеточной поверхности всех ядерных клеток. Основная функция молекул МНС класса I заключается в отображении внутриклеточных пептидных фрагментов цитотоксическим Т-клеткам и естественным киллерам (NK), которые, в свою очередь, вызывают иммунный ответ [28]. Зараженные вирусом клетки хозяина (пациента) используют этот механизм для запуска иммунного надзора и устранения инфицированных клеток, но иммунная система может вызывать парадоксальное действие (аутоиммунитет) или перепроизводство цитокинов при нарушении регуляции [29]. А. Sakuraba и соавт. идентифицировали 5 аллелей как потенциальных кандидатов, повышающих смертность пациентов от инфекции SARS-CoV-2: HLA-A\*01, HLA-B\*07, HLA-B\*08, HLA-B\*44 и HLA-C\*05. Цитируемые авторы констатируют тот факт, что проведенное исследование определило HLA-C\*05 как аллель, наиболее сильно коррелирующий с риском смерти от COVID-19 на глобальном уровне. Они подчеркивают, что распределение определенных аллелей генов МНС класса I на уровне населения разных стран, свидетельствующее о генетической изменчивости врожденного иммунитета у хозяев, объясняет несопоставимую восприимчивость и смертность от COVID-19 во всем мире. Страны с разным показателем смертности от COVID-19 можно разделить на категории по распределению HLA-C\*05 и его рецептора KIR2DS4fl, которые в комбинации вызывают гиперактивный иммунный ответ, индуцированный NK-клетками. Таким образом, изучение локусов HLA, известных как генетические кандидаты на восприимчивость к инфекционным заболеваниям, включая инфекцию SARS-CoV-2, показывает наличие специфических рисков аллелей для заболеваемости и смертности от COVID-19 [27].

Q. Zhang и соавт. сообщили, что опасная для жизни COVID-19 пневмония может быть вызвана примерно в 20% случаев редкими врожденными ошибками Toll-подобного рецептора (TLR) TLR3-, TLR7- или IRF7-зависимого иммунитета к интерферону (IFN) типа I [5] либо наличием аутоантител (ауто-Abs), нейтрализующих IFN- $\alpha$ 2 или IFN- $\omega$ , или, реже, IFN- $\beta$  [30]. Отсутствие IRF7 предотвращает амплификацию IFN типа I и III, тогда как IFNAR1 предотвращает клеточные

ответы на IFN типа I (и их последующую амплификацию). Показано, что пациенты с врожденными ошибками иммунитета к IFN типа I, особенно с рецессивным дефицитом IRF7 или IFNAR1, чьи биохимические дефекты являются полными, подвергаются высокому риску опасной для жизни пневмонии COVID-19 [31]. Q. Zhang и соавт. также предположили, что раннее введение IFN- $\alpha$  или - $\beta$  в ходе инфекции SARS-CoV-2 может принести пользу пациентам с врожденными ошибками, нарушающими выработку IFN типа I, тогда как введение IFN- $\beta$  может быть полезным у пациентов с нейтрализующими ауто-АТ против IFN- $\alpha$ , но не IFN- $\beta$  [31, 32]. Более того, эти данные свидетельствуют о том, что пациентов с врожденными ошибками пути ответа IFN типа I или с ауто-Abs, нейтрализующими как IFN- $\alpha$ , так и IFN- $\beta$ , следует лечить по-разному, возможно, с помощью моноклональных антител (mAb) против SARS-CoV-2 [33]. Сложная система IFN выполняет свою функцию в различных аспектах иммунного ответа, как врожденного, так и адаптивного, а также играет роль в иммунном надзоре [34]. Отсюда следует, что врожденные дефекты этой сети на фоне коморбидности пациентов являются причиной неблагоприятного клинического течения и могут быть причислены к аллелям тяжести и предрасположенности с более высоким влиянием оценки риска [3].

Полногеномные исследования ассоциации (GWAS: Genome Wide Association Study) привели к идентификации аллелей восприимчивости в нескольких генах, которые связаны с тяжелыми и/или опасными для жизни фенотипами. Пока что некоторые значения риска оказались слишком низкими (отношение шансов (ОШ) <2), чтобы их можно было рассматривать в качестве прогностических геномных маркеров. Тем не менее нельзя исключить, что аддитивный эффект этих аллелей может способствовать анализу полигенных оценок риска [35]. С другой стороны, аллели с высокой пенетрантностью генов, кодирующих белки, участвующие в важнейших путях гомеостаза, могут быть полезны для стратификации пациентов (как было указано выше) и потенциально могут влиять на прогноз заболевания и разработку подходов к рациональной фармакотерапии COVID-19 [5]. Однако следует учитывать, что при полигенном и многофакторном заболевании, таком как COVID-19, несколько генетических и эпигенетических



факторов способны регулировать фенотипическое выражение, что усложняет возможный анализ корреляции генотип — фенотип. Тем не менее фактически гены, кодирующие белки, которые участвуют в молекулярных механизмах врожденного иммунитета и гуморального ответа, были среди первых генов-кандидатов, подлежащих анализу [30, 31].

D. Ellinghaus и соавт. провели общегеномное ассоциативное исследование с участием 1980 пациентов с Covid-19 и тяжелым заболеванием (определяемым как дыхательная недостаточность) в 7 больницах в итальянских и испанских эпицентрах пандемии SARS-CoV-2 в Европе. Всего было проанализировано 8 582 968 однонуклеотидных полиморфизмов и проведен метаанализ 2 панелей «случай — контроль». Авторы обнаружили перекрестно реплицирующиеся ассоциации с rs11385942 в локусе 3p21.31 и с rs657152 в локусе 9q34.2, которые были значимыми на уровне всего генома в метаанализе 2 панелей «случай — контроль». В локусе 3p21.31 сигнал ассоциации охватывал гены *SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* и *XCR1*. Ассоциация сигнала в локусе 9q34.2 совпадала с локусом группы крови ABO: в группе пациентов с группой крови A анализ показал более высокий риск развития дыхательной недостаточности по сравнению с пациентами, имеющими другие группы крови (ОШ — 1,45; 95% ДИ (1,20—1,75);  $p < 0,001$ ), и защитный эффект у пациентов с группой крови O по сравнению с лицами, имеющими другие группы крови (ОШ — 0,65; 95% ДИ (0,53—0,79);  $p < 0,001$ ) [36]. Таким образом, указанной группой исследователей кластер генов 3p21.31 был идентифицирован как локус генетической предрасположенности у пациентов с COVID-19 с дыхательной недостаточностью и было показано потенциальное участие системы группы крови ABO в восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2.

В литературе имеются сведения о том, что различная экспрессия антигенов группы крови может влиять на восприимчивость хозяина к различным инфекциям. Антигены группы крови могут действовать как рецепторы для микроорганизмов при широком спектре инфекций [37]. В последнее время возрос интерес к изучению корреляции между группой крови ABO и инфекцией SARS-CoV-2 и тяжестью COVID-19 [38]. В частности, была выдвинута гипотеза, что

люди, принадлежащие к группе крови O, менее восприимчивы к инфекции тяжелого острого респираторного синдрома, вызванной коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), чем люди, принадлежащие к группам крови, отличным от O, или что у них более легкое заболевание [39]. Гипотеза этого явления заключается в наличии у субъектов группы крови O изоагглютининов IgG анти-A, которые предотвращают связывание SARS-CoV-2 с его рецептором, тем самым останавливая проникновение вируса в клетки-мишени [40]. M. Franchini и соавт. опубликовали обновленный систематический обзор литературы и метаанализ по данному вопросу, включавший 21 исследование различных авторов. В целом у лиц с группой крови O была обнаружена более низкая частота инфицирования по сравнению с лицами с другими группами крови (ОШ — 0,81; 95% ДИ (0,75—0,86)). Однако разница в величине эффекта была значительно меньше в когортных исследованиях по сравнению с исследованиями «случай — контроль». Авторы не обнаружили доказательств, указывающих на то, что принадлежность пациентов к группе крови O влияет на тяжесть заболевания у инфицированных SARS-CoV-2 [41]. У лиц с группой крови O выявлена более низкая активность ACE1, и этот факт способствует снижению риска осложнений у коморбидного пациента (при артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваниях, которые являются показателями тяжелой формы COVID-19) [42].

Консорциум COVID-19 HGI (COVID-19 Host Genetics Initiative) сообщил о результатах метаанализа 46 исследований генетических эффектов пациентов с COVID-19 из 19 стран, где описаны результаты 3 полногеномных метаанализов ассоциаций, в которых участвовали 49 562 пациента с COVID-19 и почти 2 млн здоровых людей. Метаанализ выявил 13 полногеномных локусов, которые связаны с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 или тяжелыми проявлениями COVID-19. Исследователи указывали на обнаруженный факт, что из 13 локусов 6 были связаны с развитием тяжелых (критических) проявлений COVID-19, а 9 локусов — с умеренным или тяжелым течением COVID-19, 7 локусов — с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 [2, 7]. Проведенное исследование подчеркивает важность включения данных из разных популяций для генетических открытий. В частности, актуальным

является выявление этнических различий по частоте критических аллелей. Было показано, что 2 из 13 локусов имеют более высокую частоту аллелей у лиц с генетическим происхождением из Юго-Восточной Азии (rs18868 — 14,15 %) и восточноазиатского происхождения (rs7271116 — 5,8 %) по сравнению с лицами европейского происхождения (<3 %) [2].

В последней публикации консорциума COVID-19 HGI представлен результат метаанализа GWAS, включавшего 125 584 случая заболевания COVID-19 и более 2,5 млн контрольных случаев в 60 исследованиях из 25 стран. На значительно увеличенной выборке пациентов международная научная группа исследователей выявила 10 новых общегеномных значимых локусов к 13, которые были идентифицированы ранее. Гены в новых локусах включают SFTPD, MUC5B и ACE2, убедительно показывая ассоциации относительно восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и ее тяжести [43]. Был значительно расширен генетический анализ восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и тяжести COVID-19. Авторы разработали новый подход для систематического отнесения 23 обнаруженных локусов к чувствительности (7 локусов) или серьезности (16 локусов) заболевания. Хотя дифференцировка этих двух фенотипов является сложной задачей, поскольку для прогрессирования тяжелой формы заболевания в первую очередь требуется восприимчивость к инфекции, теперь очевидно, что генетические механизмы, участвующие в этих двух аспектах заболевания, можно дифференцировать. Среди новых локусов, связанных с восприимчивостью к болезням, ACE2 представляет собой ожидаемую и интересную находку. MUC5B, SFTPD и SLC22A31 — 3 новых локуса, связанных с тяжестью проявлений COVID-19. Указанное исследование представляет собой одно из крупнейших на сегодняшний день исследований ассоциации генома с COVID-19 [43].

Несколько локусов, вовлеченных в тяжесть COVID-19, связаны с биологией сурфактанта легких. Миссенс-вариант rs721917: A>G (p.Met31Thr) в SFTPD (10q22.3) — ассоциирован с риском госпитализации и ранее был связан с повышенным риском хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [44] и снижением функции легких [45]. SFTPD кодирует сурфактантный белок D (SP-D), который уча-

ствует во врожденном иммунном ответе, защищая легкие от вдыхаемых микроорганизмов. Рекомбинантный фрагмент SP-D связывается с поверхностной единицей S1 S-белка SARS-CoV-2 и потенциально ингибирует связывание с рецептором ACE2 и инфекцию SARS-CoV-2 [46]. Другой миссенс-вариант rs117169628: G>A (p.Pro256Leu) в SLC22A31 (16q24.3) — также связан с риском госпитализации. SLC22A31 принадлежит к семейству растворенных белков-носителей, которые облегчают транспорт через мембраны и корегулируются с другими поверхностно-активными белками [47, 48].

На наш взгляд, следует обратить пристальное внимание на важное сообщение группы авторов — ученых из Медицинского отделения Рэдклиффа (D. J. Downes и соавт. [49]) об обнаружении гена, наличие которого ассоциировано с двукратным повышением риска дыхательной недостаточности при COVID-19. Авторы осуществили полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) для обнаружения генов, которые осложняют течение коронавирусной инфекции. На первом этапе указанные исследователи идентифицировали участок ДНК на 3-й хромосоме (гаплотип 3p21.31), который в 2 раза увеличивал риск смертельного исхода от коронавирусной инфекции у людей старше 65 лет. Дальнейшие исследования позволили выявить среди генов-кандидатов эффекторный ген-кандидат в локусе риска COVID-19 — *LZTFL1*. Предполагается, что изменения в этом гене регулируют эпителиально-мезенхимальный переход в эпителиальных клетках дыхательных путей, что делает их менее защищенными от воздействия вируса SARS-CoV-2. Исследователи надеются на возможность таргетного воздействия на это звено патогенеза — препараты, которые предотвращали бы развитие эпителиально-мезенхимальной трансформации и предотвращали или минимизировали проявления ОРДС у пациентов. По имеющимся оценкам, около 60% населения Южной Азии имеют соответствующие изменения в этом гене по сравнению с 15% в европейской популяции. Обнаруженный генетический фактор дает понимание того, почему определенные популяции чаще переносят коронавирусную инфекцию в тяжелой форме, а также определяет исследовательский вектор в дальнейшей разработке препаратов против инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) [49].

Генетические данные позволили разработать полигенные оценки риска (PRS) для сложных заболеваний, включая COVID-19 [50—52]. PRS — это расчетная оценка признаков или восприимчивости к болезням в соответствии с индивидуальными генетическими профилями на основе сводной статистики GWAS. Т. Р. Velavan и соавт. подчеркивают, что эффекты отдельных вариантов GWAS невелики; однако сочетание многих генетических вариантов в полигенной оценке риска, полученных в результате международного сотрудничества, объясняет большую часть риска [53]. Некоторые шкалы риска, по-видимому, определенно предсказывают тяжелую форму COVID-19, что позволяет идентифицировать лиц с высоким риском заболевания, которым следует уделять приоритетное внимание при вакцинации, других лечебно-профилактических мероприятиях. Крайне важными являются дальнейшие исследования мирового сообщества, которые позволят использовать генетические маркеры для стратификации риска и прогнозирования исходов COVID-19 [53, 54].

Представленные данные литературы доказывают участие патобиологических процессов на молекулярном уровне (наличие эндотипов) в механизмах развития инфекции SARS-CoV-2, что является важным и необходимым фактором при реализации стратегии персонификации проводимой диагностики и лечения COVID-19. Проблема изучения генетических маркеров при COVID-19 охватывает широкие области знаний: скрининг, стратификация рисков, диагностический процесс, оценка степени тяжести заболевания, контроль над течением болезни, идентификация фенотипов с особенностями течения заболевания, что позволяет оптимизировать лечение пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 с позиций персонифицированной терапии [55, 56]. Для исследования роли генетических факторов используют различный биологический материал. Полученные научные данные свидетельствуют о том, что клинико-генетический подход позволяет приблизиться к более глубокому пониманию биологической сущности заболевания, характеризующейся высокой степенью гетерогенности клинической картины. Истинная тяжесть заболевания определяется индивидуальной клинической картиной пациента, которая обусловлена уникальностью процессов метаболизма каждого индивидуума, характеризующейся его генетическим ста-

тусом. Следовательно, для эффективного лечения необходим индивидуальный подход к каждому пациенту с мультифакториальной патологией. Дальнейшие исследования по установлению роли различных фенотипов являются перспективными как в научном, так и в практическом отношении. Стратегия диагностики, лечения и профилактики болезней на основе молекулярно-генетических особенностей организма рассматривается сегодня как основа персонализированной медицины [25, 57—59].

#### Контактная информация:

Василевский Игорь Вениаминович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 282-91-32.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Anastassopoulou C. et al. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Hum Genomics*. 2020; 14: 40.
2. Human genetic mapping can provide insight about COVID-19 pathogenesis and drug development. *Nature*. 2021. Published: 08-10. DOI: 10.1038/s41586-021-03767-x.
3. Colona V. L. et al. Update on human genetic susceptibility to COVID-19: susceptibility to virus and response. *Human Genomics*. 2021; 15: 57.
4. Deng H., Yan X., Yuan L. Human genetic basis of coronavirus disease 2019. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2021; 6: 344.
5. Zhang Q. et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020; 370(6515): eabd4570.
6. Pairo-Castineira E. et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*. 2021; 591(7848): 92—8.
7. Asgari S., Pousaz L. A. Human genetic variants identified that affect COVID susceptibility and severity. *Nature*. 2021; 600(7889): 390—1.
8. Torre-Fuentes et al. ACE2, TMPRSS2, and Furin variants and SARS-CoV-2 infection in Madrid, Spain. *J. Med. Virol.* 2020; 93(2): 863—9.
9. Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B beta-coronaviruses. *Nat. Microbiol.* 2020; 5(4): 562—9.
10. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181: 271—280.
11. Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А. COVID-19: что педиатры узнали об особенностях иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию за год борьбы с ней. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского*. 2020; 99 (6): 32—51.
12. Devaux C. A., Rolain J.-M., Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53(3): 425—35.
13. Strobe J. D., Pharm C. H. C., Figg W. D. TMPRSS2: Potential Biomarker for COVID-19 Outcomes. *J. Clin. Pharmacol.* 2020; 60: 801—7.

14. Xia S. et al. The role of furin cleavage site in SARS-CoV-2 spike protein-mediated membrane fusion in the presence or absence of trypsin. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020; 5(1): 92.
15. Hou Y. Y. et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. *BMC Med.* 2020; 18(1): 216.
16. Hofmann H. et al. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 319: 1216—21.
17. Li W. H. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426: 450—4.
18. Klaassen K. et al. Functional prediction and comparative population analysis of variants in genes for proteases and innate immunity related to SARS-CoV-2 infection. *Infect. Genet. Evol.* 2020; 84: 104498.
19. Asselta R. et al. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY).* 2020; 12(11):10087—98.
20. Gemmati D. et al. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-Chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(10): 3474.
21. Araujo F. C. et al. Similarities and differences of X and Y chromosome homologous genes, SRY and SOX3, in regulating the renin-angiotensin system promoters. *Physiol. Genom.* 2015; 47: 177—86.
22. Yuan X. et al. SRY interacts with and negatively regulates androgen receptor transcriptional activity. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 46647—54.
23. Spnola H. HLA Loci and Respiratory Infectious Diseases. *J. Respir. Res.* 2016; 2(3): 56—66.
24. Sanchez-Mazas A. A Review of HLA Allele and SNP Associations with Highly Prevalent Infectious Diseases in Human Populations. *Swiss Med. Wkly.* 2020; 150: w20214.
25. Mohammadpour S. et al. An updated review of the association of host genetic factors with susceptibility and resistance to COVID19. *J. Cell Physiol.* 2020; 10.1002/jcp.29868.
26. Douillard V. et al. Current HLA Investigations on SARS-CoV-2 and Perspectives. *Front Genet.* 2021; 12: 774922.
27. Sakuraba A., Haider H., Sato T. Population Difference in Allele Frequency of HLA-C\*05 and Its Correlation with COVID-19 Mortality. *Viruses.* 2020; 12(11): 1333.
28. Sim M. J. W. et al. Human NK cell receptor KIR2DS4 detects a conserved bacterial epitope presented by HLA-C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019; 116: 12964—73.
29. Coperchini F. et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 53: 25—32.
30. Bastard P. et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020; 370(6515): eabd4585.
31. Zhang Q. et al. Defective interferons unleash excessive inflammation. *Med. (N. Y.).* 2020; 1: 14—20.
32. Levy R. et al. Correction to: IFN-62a therapy in two patients with inborn errors of TLR3 and IRF3 infected with SARS-CoV-2. *J. Clin. Immunol.* 2021; 41: 28.
33. Wolf J. et al. Initial guidance on use of monoclonal antibody therapy for treatment of coronavirus disease 2019 in children and adolescents. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2021; 10: 629—34.
34. Василевский И. В., Лавринович А. В. Клинико-фармакологическое обоснование применения интерферонов в клинической практике. *Здравоохранение. Healthcare.* 2016; 7: 51—63.
35. Duncan L. et al. Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nat. Commun.* 2019; 10(1): 3328.
36. Ellinghaus D. et al. Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(16): 1522—34.
37. Cooling L. Blood groups in infection and host susceptibility. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015; 28(3): 801—70.
38. Golinelli D. et al. The association between ABO blood group and SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15: e0239508.
39. Wu B. B. et al. Association between ABO blood groups and COVID-19 infection, severity and demise: a systematic review and meta-analysis. *Infect. Genet. Evol.* 2020; 84: 104485.
40. Focosi D. Anti-A isoagglutinin titres and SARS-CoV-2 neutralization: implications for children and convalescent plasma selection. *Br. J. Haematol.* 2020; 190: 148—50.
41. Franchini M. et al. ABO blood group and COVID-19: an updated systematic literature review and meta-analysis. *Blood Transfus.* 2021; 19(4): 317—26.
42. Dai X. ABO blood group predisposes to COVID-19 severity and cardiovascular diseases. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020; 27(13): 1436—7.
43. COVID-19 Host Genetics Initiative. DOI: 10.1101/2021.11.08.21265944
44. Hobbs B. D. et al. Genetic loci associated with chronic obstructive pulmonary disease overlap with loci for lung function and pulmonary fibrosis. *Nat. Genet.* 2017; 49: 426—32.
45. Shrine N. et al. New genetic signals for lung function highlight pathways and chronic obstructive pulmonary disease associations across multiple ancestries. *Nat. Genet.* 2019; 51: 481—93.
46. Hsieh M.-H. et al. Human Surfactant Protein D Binds Spike Protein and Acts as an Entry Inhibitor of SARS-CoV-2 Pseudotyped Viral Particles. *Front. Immunol.* 2021; 12: 641360.
47. Hediger M. A. et al. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. *Introduction. Pflugers Arch.* 2004; 447(5): 465—8.
48. Deelen P. et al. Improving the diagnostic yield of exome-sequencing by predicting gene-phenotype associations using large-scale gene expression analysis. *Nat. Commun.* 2019; 10: 2837.
49. Downes D. J. et al. Identification of LZTFL1 as a candidate effector gene at a COVID-19 risk locus. *Nat. Genet.* 2021; 53: 1606—15.
50. Horowitz J. E. et al. Genome-wide analysis in 756,646 individuals provides first genetic evidence that ACE2

expression influences COVID-19 risk and yields genetic risk scores predictive of severe disease. *medRxiv*. 2021. doi: 10.1101/2020.12.14.20248176.

51. Dite G. S., Murphy N. M., Allman R. Development and validation of a clinical and genetic model for predicting risk of severe COVID-19. *Epidemiol. Infect.* 2021; 149: e162.

52. Powell T. R. et al. Genetic risk for severe COVID-19 correlates with lower inflammatory marker levels in a SARS-CoV-2-negative cohort. *Clin. Trans. Immunol.* 2021; 10(6): e1292.

53. Velavan T. P. et al. Host genetic factors determining COVID-19 susceptibility and severity. *EBioMedicine*. 2021; 72: 103629.

54. Jafarpour R., Pashangzadeh S., Dowran R. Host factors: Implications in immunopathogenesis of COVID-19. *Pathol. Res. Pract.* 2021; 228: 153647.

55. Tarek M. et al. Bioinformatics Analysis of Allele Frequencies and Expression Patterns of ACE2, TMPRSS2 and FURIN in Different Populations and Susceptibility to SARS-CoV-2. *Genes (Basel)*. 2021; 12(7): 1041.

56. Haitao T. et al. COVID-19 and Sex Differences Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95(10): 2189—203.

57. Василевский И. В. Фенотипы гаптоглобина — биологические маркеры бронхиальной астмы. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2017; 1: 47—59.

58. Василевский И. В. Взаимодействие лекарство — ген и фармакотерапевтический ответ. *Медицинские новости*. 2020; 3: 5—10.

59. Yildirim Z. et al. Genetic and epigenetic factors associated with increased severity of Covid19. *Cell Biol. Int.* 2021; 45(6): 1158—74.

## REFERENCES

1. Anastassopoulou C. et al. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Hum Genomics*. 2020; 14: 40.

2. Human genetic mapping can provide insight about COVID-19 pathogenesis and drug development. *Nature*. 2021. Published: 08-10. DOI: 10.1038/s41586-021-03767-x.

3. Colona V. L. et al. Update on human genetic susceptibility to COVID-19: susceptibility to virus and response. *Human Genomics*. 2021; 15: 57.

4. Deng H., Yan X., Yuan L. Human genetic basis of coronavirus disease 2019. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2021; 6: 344.

5. Zhang Q. et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020; 370(6515): eabd4570.

6. Pairo-Castineira E. et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*. 2021; 591(7848): 92—8.

7. Asgari S., Pousaz L. A. Human genetic variants identified that affect COVID susceptibility and severity. *Nature*. 2021; 600(7889): 390—1.

8. Torre-Fuentes et al. ACE2, TMPRSS2, and Furin variants and SARS-CoV-2 infection in Madrid, Spain. *J. Med. Virol.* 2020; 93(2): 863—9.

9. Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B beta-coronaviruses. *Nat. Microbiol.* 2020; 5(4): 562—9.

10. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181: 271—280.

11. Namazova-Baranova L. S., Baranov A. A. COVID-19: what pediatricians have learned about the features of the immune response to a new coronavirus infection in a year of fighting it. *Pediatriya im. G. N. Speranskogo*. 2020; 99(6): 32—51. [(in Russian)]

12. Devaux C. A., Rolain J.-M., Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53(3): 425—35.

13. Strobe J. D., Pharm C. H. C., Figg W. D. TMPRSS2: Potential Biomarker for COVID-19 Outcomes. *J. Clin. Pharmacol.* 2020; 60: 801—7.

14. Xia S. et al. The role of furin cleavage site in SARS-CoV-2 spike protein-mediated membrane fusion in the presence or absence of trypsin. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020; 5(1): 92.

15. Hou Y. Y. et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. *BMC Med.* 2020; 18(1): 216.

16. Hofmann H. et al. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 319: 1216—21.

17. Li W. H. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426: 450—4.

18. Klaassen K. et al. Functional prediction and comparative population analysis of variants in genes for proteases and innate immunity related to SARS-CoV-2 infection. *Infect. Genet. Evol.* 2020; 84: 104498.

19. Asselta R. et al. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(11):10087—98.

20. Gemmati D. et al. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-Chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(10): 3474.

21. Araujo F. C. et al. Similarities and differences of X and Y chromosome homologous genes, SRY and SOX3, in regulating the renin-angiotensin system promoters. *Physiol. Genom.* 2015; 47: 177—86.

22. Yuan X. et al. SRY interacts with and negatively regulates androgen receptor transcriptional activity. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 46647—54.

23. Spnola H. HLA Loci and Respiratory Infectious Diseases. *J. Respir. Res.* 2016; 2(3): 56—66.

24. Sanchez-Mazas A. A Review of HLA Allele and SNP Associations with Highly Prevalent Infectious Diseases in Human Populations. *Swiss Med. Wkly.* 2020; 150: w20214.

25. Mohammadpour S. et al. An updated review of the association of host genetic factors with susceptibility and resistance to COVID19. *J. Cell Physiol.* 2020; 10.1002/jcp.29868.

26. Douillard V. et al. Current HLA Investigations on SARS-CoV-2 and Perspectives. *Front Genet.* 2021; 12: 774922.

27. Sakuraba A., Haider H., Sato T. Population Difference in Allele Frequency of HLA-C\*05 and Its Correlation with COVID-19 Mortality. *Viruses*. 2020; 12(11): 1333.
28. Sim M. J. W. et al. Human NK cell receptor KIR2DS4 detects a conserved bacterial epitope presented by HLA-C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019; 116: 12964—73.
29. Coperchini F. et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020; 53: 25—32.
30. Bastard P. et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020; 370(6515): eabd4585.
31. Zhang Q. et al. Defective interferons unleash excessive inflammation. *Med. (N. Y.)*. 2020; 1: 14—20.
32. Levy R. et al. Correction to: IFN-62a therapy in two patients with inborn errors of TLR3 and IRF3 infected with SARS-CoV-2. *J. Clin. Immunol*. 2021; 41: 28.
33. Wolf J. et al. Initial guidance on use of monoclonal antibody therapy for treatment of coronavirus disease 2019 in children and adolescents. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc*. 2021; 10: 629—34.
34. Vasilevskiy I. V., Lavrinovich A. V. Clinical and pharmacological rationale for the use of interferons in clinical practice. *Zdravookhraneniye. Healthcare*. 2016; 7: 51—63. [(in Russian)]
35. Duncan L. et al. Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nat. Commun*. 2019; 10(1): 3328.
36. Ellinghaus D. et al. Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure. *N. Engl. J. Med*. 2020; 383(16): 1522—34.
37. Cooling L. Blood groups in infection and host susceptibility. *Clin. Microbiol. Rev*. 2015; 28(3): 801—70.
38. Golinelli D. et al. The association between ABO blood group and SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15: e0239508.
39. Wu B. B. et al. Association between ABO blood groups and COVID-19 infection, severity and demise: a systematic review and meta-analysis. *Infect. Genet. Evol*. 2020; 84: 104485.
40. Focosi D. Anti-A isohaemagglutinin titres and SARS-CoV-2 neutralization: implications for children and convalescent plasma selection. *Br. J. Haematol*. 2020; 190: 148—50.
41. Franchini M. et al. ABO blood group and COVID-19: an updated systematic literature review and meta-analysis. *Blood Transfus*. 2021; 19(4): 317—26.
42. Dai X. ABO blood group predisposes to COVID-19 severity and cardiovascular diseases. *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2020; 27(13): 1436—7.
43. COVID-19 Host Genetics Initiative. DOI: 10.1101/2021.11.08.21265944
44. Hobbs B. D. et al. Genetic loci associated with chronic obstructive pulmonary disease overlap with loci for lung function and pulmonary fibrosis. *Nat. Genet*. 2017; 49: 426—32.
45. Shrine N. et al. New genetic signals for lung function highlight pathways and chronic obstructive pulmonary disease associations across multiple ancestries. *Nat. Genet*. 2019; 51: 481—93.
46. Hsieh M.-H. et al. Human Surfactant Protein D Binds Spike Protein and Acts as an Entry Inhibitor of SARS-CoV-2 Pseudotyped Viral Particles. *Front. Immunol*. 2021; 12: 641360.
47. Hediger M. A. et al. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. Introduction. *Pflugers Arch*. 2004; 447(5): 465—8.
48. Deelen P. et al. Improving the diagnostic yield of exome-sequencing by predicting gene-phenotype associations using large-scale gene expression analysis. *Nat. Commun*. 2019; 10: 2837.
49. Downes D. J. et al. Identification of LZTFL1 as a candidate effector gene at a COVID-19 risk locus. *Nat. Genet*. 2021; 53: 1606—15.
50. Horowitz J. E. et al. Genome-wide analysis in 756,646 individuals provides first genetic evidence that ACE2 expression influences COVID-19 risk and yields genetic risk scores predictive of severe disease. *medRxiv*. 2021. doi: 10.1101/2020.12.14.20248176.
51. Dite G. S., Murphy N. M., Allman R. Development and validation of a clinical and genetic model for predicting risk of severe COVID-19. *Epidemiol. Infect*. 2021; 149: e162.
52. Powell T. R. et al. Genetic risk for severe COVID-19 correlates with lower inflammatory marker levels in a SARS-CoV-2-negative cohort. *Clin. Trans. Immunol*. 2021; 10(6): e1292.
53. Velavan T. P. et al. Host genetic factors determining COVID-19 susceptibility and severity. *EBioMedicine*. 2021; 72: 103629.
54. Jafarpour R., Pashangzadeh S., Dowran R. Host factors: Implications in immunopathogenesis of COVID-19. *Pathol. Res. Pract*. 2021; 228: 153647.
55. Tarek M. et al. Bioinformatics Analysis of Allele Frequencies and Expression Patterns of ACE2, TMPRSS2 and FURIN in Different Populations and Susceptibility to SARS-CoV-2. *Genes (Basel)*. 2021; 12(7): 1041.
56. Haitao T. et al. COVID-19 and Sex Differences Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95(10): 2189—203.
57. Vasilevskiy I. V. Haptoglobin phenotypes are biological markers of bronchial asthma. *Mezhdunarodnyye obzory: klinicheskaya praktika i zdorovye*. 2017; 1: 47—59. [(in Russian)]
58. Vasilevskiy I. V. Drug-gene interaction and pharmacotherapeutic response. *Meditinskiye novosti*. 2020; 3: 5—10. [(in Russian)]
59. Yildirim Z. et al. Genetic and epigenetic factors associated with increased severity of Covid19. *Cell Biol. Int*. 2021; 45(6): 1158—74.

Поступила 03.01.2022.

Принята к печати 28.01.2022.

С. А. КАЗАКОВ

**КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТА С АКРОМЕГАЛИЕЙ**

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Описаны акромегалия и кардиологические коморбидные заболевания. Рассмотрен вопрос периоперационного консультирования пациентов. Обсуждены алгоритмы клинического обследования и лечения. Рассмотрены клинические рекомендации, одобренные врачебными обществами США и Европы.

**Ключевые слова:** акромегалия, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков, синдром обструктивного апноэ сна.

*Acromegaly and cardiology comorbidity are described in the article. The question of perioperative patient's consultations is considered. Algorithms of clinical examination and treatment are discussed. Approved by medical societies USA and Europe recommendations are considered.*

**Key words:** acromegaly, arterial hypertension, atrial fibrillation, ventricular fibrillation, obstructive sleep apnoea syndrome.

HEALTHCARE. 2022; 4: 31—42.

CARDIOLOGICAL CONSULTING A PATIENT WITH ACROMEGALY

S. A. Kazakov

Акромегалия — это заболевание, возникающее при избытке в организме гормона роста человека, влияние которого опосредуется в тканях через инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1). Общая распространенность составляет 40—70 случаев на 1 млн в популяции взрослого населения, прирост новых случаев — 3—4 на 1 млн жителей в год [1].

Для ранней диагностики акромегалии целесообразно информировать население о ее существовании и внешних признаках заболевания. Специальные медицинские программы на радио, телевидении, публикации в газетах, информационные материалы в интернете распространяют эту информацию. К традиционным способам информирования врачей относятся курсы повышения квалификации, проведение медицинских конференций, рассылка материалов по электронной сети.

Следующим шагом является обследование методом массового скрининга на рак молочной железы, простаты, колоректальной локализации у субъектов, не имеющих симптоматики. В дальнейшем осуществляется целевой скрининг на основе фенотипических признаков изменения скелета у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, синдромом обструктивного апноэ сна, инсулинорезистентностью, карпальным туннельным синдромом, артрозом, артериальной гипертензией с гипертрофией сердца. Наилучшим лабораторным тестом скрининга является показатель сыворо-

точного ИФР-1, стандартизованного по возрасту [1].

**Клинические варианты, диагностика и лечение акромегалии.** В современной клинической практике акромегалия может быть диагностирована у пациентов, имеющих: 1) секретирующие гормон роста опухоли гипофиза (доброкачественная аденома, карцинома); 2) опухоли, секретирующие релизинг-гормон для гормона роста человека; 3) экзогенные источники гормона роста человека (опухоли, секретирующие гормон роста человека); 4) генетические причины акромегалии (множественная эндокринная неоплазия 1-го типа, синдром МакКьюна — Олбрайта — Брайцева, комплекс Карни). Морфологически питуитарные опухоли, характеризующиеся ростом продукции гормона роста и развитием акромегалии, имеют ряд морфологических вариантов [2].

Множественная эндокринная неоплазия 1-го типа — наследственный синдром, для которого характерно наличие гиперплазии или сформировавшейся аденомы околощитовидных желез и опухоли островковых клеток поджелудочной железы (нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы) и/или опухоль гипофиза. Появление этих составляющих может возникать у пациента не одновременно, что требует проведения генетического типирования на предмет выявления предрасположенности к другим опухолям, помимо опухоли, вызвавшей акромегалию.

Синдром МакКьюна — Олбрайта — Брайцева — это редкое наследственное заболевание, для которого характерны фиброзно-кистозная дисплазия, пятна на коже цвета «кофе с молоком», преждевременное половое развитие (гонадотропиннезависимое) и гиперфункция ряда эндокринных желез (щитовидная железа, надпочечники, гипофиз с развитием акромегалии). Диагноз устанавливают при наличии 2 и более составляющих из приведенного выше списка.

Комплекс Карни — редкий аутосомно-доминантный наследственный синдром, для которого характерны множественные неоплазии, локализованные в том числе в органах эндокринной системы. Среди них — соматотропинома, характеризующаяся клиническими проявлениями акромегалии, микронодулярная пигментная дисплазия надпочечников, карцинома щитовидной железы, двухсторонняя аденома молочных желез, миксомы сердца и кожи, а также ряд других заболеваний опухолевого происхождения. Дифференциальный диагноз приведенных выше заболеваний и комплексная патология желез внутренней секреции требуют многоступенчатого обследования, участия опытных консультантов для верификации диагноза.

Клинические проявления акромегалии характеризуются группами симптомов и синдромов, отражающих локальные изменения в организме пациента. Прямые последствия роста опухоли опосредуют развитие сужения полей зрения, паралич черепных нервов, головную боль, гипопитуитаризм. При внешнем обследовании выявляются увеличение толщины кожи и мягких тканей, растяжения кожи и черный акантоз, гиперплазия, гипергидроз. Изменения костно-мышечной системы представлены прогнатизмом, увеличенными надбровными дугами, артропатией и остеоартритом, кистевым туннельным синдромом, остеопенией, переломами позвонков, проксимальной миопатией и потерей слуха. Респираторная патология характеризуется обструкцией верхних дыхательных путей, макрогlossией, синдромом обструктивного апноэ сна. Метаболические нарушения связаны с нарушением гликемии натощак, нарушением теста толерантности к глюкозе с развитием сахарного диабета вследствие резистентности к инсулину, увеличиваются триглицериды в крови, в тканях повышена задержка азота вследствие их роста. Изменяется функция сер-

дечно-сосудистой системы: эндотелиальная дисфункция способствует проявлениям артериальной гипертензии, нарушению ритма сердца, бивентрикулярной гипертрофии миокарда, увеличению толщины межжелудочковой перегородки (эксцентрическая гипертрофия), формированию диастолической дисфункции в покое; систолическая дисфункция при нагрузке приводит к появлению сердечной недостаточности [3].

Выполняемые повторно клинико-лабораторные тесты позволяют отслеживать прогрессирование заболевания и его осложнений. Мониторинг артериального давления осуществляют каждые 6 мес или при изменении терапии, что позволяет контролировать устойчивость нормотензии у пациентов. Электрокардиографию и сонографию сердца выполняют ежегодно для оценки электрической и механической функции сердца. Допплерография периферических артерий и вен позволяет мониторировать фактор риска сосудистых осложнений. Использование опросника нарушения сна и обследование в специализированной лаборатории выявляют нарушения сна у пациента. Каждые 6 мес выполняют глюкозотолерантный тест для мониторинга его нарушения либо тестирование HbA1c при развитии сахарного диабета. Тесты на содержание половых гормонов и пролактин позволяют контролировать появление гипопитуитаризма.

Обследование на остеопороз: рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника либо DEXA-сканирование (двухэнергетическая рентгеновская абсорбция) — каждые 2 года. Колоноскопия для поиска онкологии толстого кишечника — 1 раз в 10 лет [3].

Лечение акромегалии осуществляет врач-эндокринолог, используя при этом современные клинические рекомендации (Pituitary Society) [4]. Пациенту назначают консервативную терапию, используют радиотерапию, выполняют нейрохирургическую операцию. При этом происходят уменьшение массы опухоли, обратное развитие или стабилизация на одном клиническом уровне осложнений и обратимых симптомов, нормализуется содержание в крови ИФР-1, снижается базальный уровень соматотропного гормона — до 1 мкг/л при высокочувствительном методе определения [5]. Наиболее часто встречаемая при акромегалии коморбидность — артериальная гипертензия (35,7 %) и сахарный



диабет (27 %) [6]. Причины смерти пациентов с акромегалией (в убывающем порядке по распространенности): кардиологические — 30—60, онкологические — 15—50, легочные осложнения — 5—25 % [7].

**Особенности проведения консультации пациентов с акромегалией.** При общении врачу следует учитывать личностные особенности пациента. При первичной диагностике аденомы у него обнаруживают ипохондрический синдром, депрессивное состояние. Он предъявляет жалобы на повышенную раздражительность, беспокойство, эмоциональную лабильность, неуверенность в своих ощущениях, беспокойство, печаль, нарушение сна. При усугублении клинико-лабораторных признаков, характеризующих прогрессирующее течение заболевания, у пациента нарастают астения, аспонтанность поведения. После проведения хирургического лечения его состояние характеризуется синдромом посттравматического напряжения, нарастают аутизм, эгоцентричность [8].

По мнению Е. Г. Старостиной и соавт., в основе распространения психиатрической патологии среди пациентов с акромегалией лежит гормональное влияние на механизмы регуляции центральной нервной системы [9]. Имеются не только генерализованные тревожные расстройства, фобии, панические, соматоформные расстройства. Среди пациентов выявлены более глубокие психические нарушения: биполярные, органические, шизофренические. При акромегалии пожизненная распространенность психиатрической патологии составляет 79,1 %. За медицинской помощью к психиатру или психотерапевту обращались 7 % пациентов, лечение психофармакологическими лекарственными средствами назначали им в 5,2 % случаев.

Структурная патология сердца при акромегалии на уровне миокарда проявляется гипертрофией миокарда, расширением желудочков, развитием интерстициального фиброза и реализацией механизмов воспаления. Изменения клапанного аппарата представлены митральной и аортальной недостаточностью. Сосуды пациентов характеризуются повышенной жесткостью стенки артерий, их гипертрофией и фиброзом, развитием эндотелиальной дисфункции, повышенным периферическим сопротивлением, формированием атеросклероза и выявлением ишемической болезни сердца [10].

Давность появления клинико-лабораторных признаков прогрессирования заболевания предопределяет проявление кардиологической симптоматики. Так, до первых 5 лет заболевания акромегалией у пациентов отмечаются повышенная сократимость миокарда, снижение периферического сосудистого сопротивления, повышен сердечный выброс. При длительности заболевания 5—15 лет формируется бивентрикулярная гипертрофия, диастолическая дисфункция, нарушение сердечной деятельности. При сроках более 15 лет обнаруживаются систолическая дисфункция, усугубление диастолической дисфункции с развитием застойной сердечной недостаточности, пороки клапанов, ишемическая болезнь сердца, аритмии при анализе сердечного ритма [11].

При электрокардиографическом исследовании сердца выявляются отклонение электрической оси влево, зубцы Q в перегородочной области, удлинение интервала QT, депрессия интервала ST, гипертрофия левого желудочка, регистрируются поздние желудочковые потенциалы — симптом проаритмогенной готовности миокарда к развитию желудочковых аритмий [10]. Аритмогенная патологическая физиология миокарда характеризуется появлением в клинической картине у пациентов с акромегалией предсердной экстрасистолии; фибрилляции предсердий; желудочковых экстрасистолий; желудочковой тахикардии; суправентрикулярной тахикардии; синдрома слабости синусового узла; ассоциированным появлением блокады ножек пучка Гиса [10]. Это требует выполнения комплексного обследования у врача-аритмолога и назначения лечения.

**Консультирование пациентов с акромегалией при синдроме обструктивного апноэ сна.** Кардиологу целесообразно выделить пациентов, имевших диагностированную ранее сердечно-сосудистую патологию и установленную впервые при акромегалии. Это связано с взаимным отягощением течения сердечно-сосудистой патологии при появлении синдрома обструктивного апноэ сна. Его появление определяется ростом костей лицевого черепа и мягких тканей. Распространенность синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов при акромегалии составляет 30—80 % [12]. Период обращения за медицинской помощью, в который происходит его диагностика, определяет частоту его выявления. После

лечения акромегалии лекарственными средствами и хирургически распространённость синдрома обструктивного апноэ сна существенно снижалась. В течение первого года терапии это проявлялось наиболее заметно. Этим обосновано широкое использование полисомнографии — как после диагностики акромегалии, так и во время лечения этого заболевания [13].

Патогенетическими факторами синдрома обструктивного апноэ сна являются гипоксемия, нарушенная оксигенация, гиперкапния, повышенное внутригрудное давление, нарушения сна (чередование у пациента внезапного пробуждения, бессонницы, дневной сонливости). Они запускают симпатическую активацию, изменение метаболизма, эндотелиальную дисфункцию, системное воспаление, гиперкоагуляцию, формируется увеличение левого предсердия. Эти факторы создают предпосылку к появлению клинически диагностируемых сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, легочной гипертензии, сердечной недостаточности, сердечным аритмиям, инфаркту миокарда, инсульту, внезапной сердечной смерти [14].

В качестве маркера гипоксии тканей при синдроме обструктивного апноэ сна был изучен показатель урикемии. При сердечно-сосудистой патологии этот показатель был выше, чем в группе пациентов, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний. У обследованных пациентов было обнаружено прогрессирующее увеличение показателя содержания мочевой кислоты в крови при появлении и прогрессировании тяжести (легкой, средней, тяжелой степени выраженности клинических проявлений) синдрома обструктивного апноэ сна. В группе с тяжелой степенью выраженности клинических проявлений обнаружили повышенные шансы развития сердечно-сосудистых событий ( $OR=2,81 [1,307—6,041]$ ;  $p=0,0081$ ). Авторы указывают на гипоксию тканей и гиперлактатемию — ключевые факторы формирования гиперпродукции мочевой кислоты в результате повышенной деградации аденозинтрифосфата до конечного продукта пуринового обмена. Повышение уровня мочевой кислоты, в том числе с учетом транспортного механизма повышенной абсорбции урата на уровне проксимального канальца, рассмотрены авторами (А. Kanbay и соавт. [15]) как способствующий фактор к появлению в клинической картине артериальной

гипертензии. Это мнение полностью поддерживается патохимической пуриновой моделью поражения почек, органов-мишеней при метаболической декомпенсации углеводного обмена, сформулированной другой исследовательской группой под руководством профессора В. Д. Конвая в 1993 г. [16]. В дальнейшем эта гипотеза подтверждена материалами экспериментальной аллоксановой модели диабета у крыс и клинического обследования пациентов. Полученные результаты позволяют понять механизмы ассоциации сахарного диабета и акромегалии.

При акромегалии течение коморбидной патологии отягощается гипоксией. Врачу следует задавать вопросы пациенту об обструктивном апноэ сна [17]: 1. «Вы храпите?» (характеризуется наибольшей чувствительностью); 2. «Вы прекращаете дышать в течение сна?» (идентифицирует пациента в отношении обструктивного апноэ сна). Ответы пациента позволяют начать его специальное обследование.

Разработан ряд опросников для диагностики синдрома обструктивного апноэ сна: 1) берлинский опросник (чувствительность — 77 %, специфичность — 44 %); диапазон — 0—3: 0 указывает на самый низкий риск синдрома, 2—3 — на высокий риск; 2) опросник STOP-Bang (чувствительность — 90 %, специфичность — 36 %); диапазон — 0—8: 0 указывает на самый низкий риск синдрома; 3) шкала сонливости Epworth (чувствительность — 47 %, специфичность — 62 %); диапазон — 0—24: 0 указывает на наименьшую сонливость, 10 — на ее чрезмерную выраженность [17]. Затем проводят аппаратное тестирование.

Для большинства пациентов, у которых подозревается обструктивное апноэ сна, диагноз может устанавливаться в домашних условиях. В диагностике используют тесты сна: 1) полисомнография — золотой стандарт диагностики; 2) домашнее тестирование одышки во сне (чувствительность — 79 %, специфичность — 79 %; учитывается число случаев одышки вместе с гипопноэ в час из времени регистрации); 3) оксиметрия — в период всей ночи делается запись насыщенности крови кислородом (чувствительность — 7—100 %, специфичность — 15—100 %) [17]. У пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна должен использоваться оппортунистический скрининг фибрилляции предсердий [18].

Первичное лечение обструктивного апноэ сна: 1) снижение массы тела пациента через вмешательство в образ жизни пациента (в том числе проведение бариатрической операции); 2) выполнение аэробных упражнений; 3) предотвращение положения лежа на спине во время сна (расположение подушек или устройств может помочь поддерживать положение тела во сне на боку); 4) использование медицинских устройств, улучшающих проходимость верхних дыхательных путей за счет создания положительного давления; 5) применение нижнечелюстных устройств (ротовые гаджеты); 6) проведение хирургических процедур на мягких тканях, хрящах (трахеостомия), костях лицевого скелета; 7) стимуляция подъязычного нерва (имплантируются электрод и устройство для стимуляции подъязычного нерва) [17].

При врачебной консультации следует уделить внимание выполнению программы отказа от курения. Используют сердечно-сосудистые реабилитационные программы двигательной активности и совершенствование программы питания [19]. Оптимальное управление синдромом обструктивного апноэ сна может быть рекомендовано, чтобы уменьшить сферу действия фибрилляции предсердий, замедлить прогрессирование фибрилляции предсердий, уменьшить повторение фибрилляции предсердий и симптомов нарушения ритма сердца [18].

Использование устройств для коррекции синдрома обструктивного апноэ сна характеризуется прямыми терапевтическими и побочными эффектами. Побочные эффекты CPAP-терапии (режим постоянного положительного давления при вентиляции легких) подразделены на три большие группы [20]: 1) связанные с интерфейсом (подтекание газовой смеси из-под маски и раздражение кожи); 2) опосредованные давлением (мукоцилиарная дисфункция, сухость слизистых оболочек носа, глаз, рта, аэрофагия, боль при повышении давления в ушах); 3) другие (инфекционные осложнения, шум от устройства, клаустрофобия). Развитие этих клинических симптомов является основанием для консультирования пациента у стоматолога, окулиста, оториноларинголога для оценки выраженности осложнений и способов их терапии. Появление побочных эффектов может явиться причиной неадекватного использования пациентом устройства CPAP-терапии.

### **Предоперационное консультирование при синдроме обструктивного апноэ сна [21].**

Пациенты с обструктивным апноэ сна имеют повышенный риск при проведении процедур под анестезией (по развитию периоперационных осложнений) по сравнению с пациентами без диагноза акромегалии. Идентификацию пациентов с высоким риском развития синдрома обструктивного апноэ сна выполняют перед операционным лечением для оценки возможных периоперационных осложнений при вмешательствах, это может помочь уменьшить ожидаемые периоперационные осложнения. Достаточно точно скрининговые инструменты помогают стратифицировать пациентов с подозрением на появление синдрома. Формирование группы пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна является частью стандартной преданестезийной оценки. Обследование выполняют при выявлении проблем с вентиляцией легких или газовым обменом.

Пациент и медики должны знать, что в ходе проведенного обследования удалось диагностировать синдром обструктивного апноэ сна. Синдром может способствовать увеличению послеоперационных осложнений. В случае доступности соответствующих обследований их следует выполнить и получить данные в пользу рекомендованного использования устройств для создания постоянного положительного давления в воздушных путях пациента (CPAP), урегулированное перед операцией. Если ресурсы позволяют, необходимо рассмотреть наличие средства обслуживания, оборудования поддержания CPAP для периоперационного использования или сделать так, чтобы пациенты использовали их собственное оборудование CPAP в периоперационном периоде.

Дополнительную оценку состояния пациента выполняют, чтобы осуществить оптимизацию сердечно-легочного мониторинга в предоперационном периоде. Следует учесть симптомы, связанные с существованием или прогрессированием акромегалии, а также имеющиеся дополнительные проблемы с вентиляцией или газовым обменом пациента. Если управление коморбидными состояниями было оптимизировано, пациенты с диагностированным, частично рассмотренным/нерассмотренным или подозреваемым синдромом обструктивного апноэ сна могут переходить к хирургическому лечению. Эта тактика уменьшит число послеоперационных

осложнений. Использование CPAP-терапии у пациентов с предварительно недиагностированным, но подозреваемым синдромом обструктивного апноэ сна целесообразно рассмотреть при всех клинических условиях в конкретном случае течения основного заболевания.

Длительное использование CPAP-терапии при лечении пациента с акромегалией рекомендуется в течение периодов сна во время госпитализации как в периоперационном периоде, так и в более поздние сроки. Регулярно и своевременно пациент получает объяснения о целесообразности способов ухода за лицом, контроля отека воздухоносных путей, тренировки дыхательной функции, методах оценки перемещения у него жидкости, медикаментозном лечении.

**Консультирование кардиолога при метаболических факторах риска.** Патологические отклонения в показателях гликемии и липидного спектра обнаруживаются у пациентов с акромегалией. При активном течении заболевания целесообразно выполнять исследование уровня гликемии, HbA1c и липидограммы. Индивидуальный график скрининга и мониторинга определяется возрастом пациента, индексом массы тела, присутствием коморбидной патологии, проводимым лечением. Следует принять во внимание и подтвердить лабораторно возможное влияние проводимого лечения на метаболические показатели. Наличие коморбидной патологии, патогенетически связанной с нарушением углеводного и липидного обмена, мониторируется, и назначается терапия на основании общепринятых клинических руководств [19]. Варианты оптимальной терапии формируются при индивидуальном выборе лечения с последующим мониторингом метаболических лабораторных маркеров. При нарушении клинического ответа на лечение целесообразно направить пациента для консультации к эндокринологу повторно, чтобы исключить коморбидную эндокринологическую патологию.

**Консультирование кардиолога при артериальной гипертензии.** Рекомендуется всем пациентам с акромегалией при амбулаторном наблюдении измерять артериальное давление. При первичном обращении измеряют артериальное давление с помощью манометра. В дальнейшем больше информации может быть получено по данным суточного мониторирования артериального давления. Этот подход целесо-

образно использовать при активно прогрессирующем течении акромегалии. Лечение артериальной гипертензии осуществляют на основании клинических руководств [19].

Всем пациентам планируют режим питания и оптимизацию аэробной активности. Медикаментозную терапию назначают пациентам с высоким нормальным артериальным давлением (130—139/80—89 мм рт. ст.) в случае установления высокого сердечно-сосудистого риска, эквивалентом которого является установленный диагноз ишемической болезни сердца. У пациентов с артериальной гипертензией I степени с низким или умеренным риском и без доказательств повреждения гипертензией органов-мишеней следует рекомендовать медикаментозное лечение для понижения артериального давления, если после периода терапевтического вмешательства в его образ жизни артериальное давление остается повышенным.

Стартовая терапия артериальной гипертензии без осложнений представлена применением ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина в сочетании с блокатором кальциевых каналов или диуретиком; второй шаг (тройная комбинация) — применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина в комбинации с блокатором кальциевых каналов и диуретиком; третий шаг (тройная комбинация + спиронолактон или другое средство) — лечение резистентной артериальной гипертензии: 3 препарата в максимально разрешенных дозах + спиронолактон (25—50 мг), другой диуретик, альфа-блокатор или бета-блокатор. Целевые показатели артериального давления при медикаментозной терапии составляют 130—139/70—79 мм рт. ст.

В случае развития сахарного диабета медикаментозную терапию назначают при офисном артериальном давлении 140/90 мм рт. ст. и выше. Рекомендовано начинать лечение с комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы с блокатором кальциевых каналов или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. Противопоказано одномоментное назначение 2 блокаторов ренин-ангиотензиновой системы: ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и блокатора рецепторов ангиотензина.

При клиническом сочетании артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий лечение начинают с комбинации 2 лекарственных

средств: ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина в сочетании с блокатором кальциевых каналов или бета-адреноблокатором, недигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), бета-блокатором в сочетании с блокатором кальциевых каналов. Следующим шагом является тройная комбинация: назначают ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина в сочетании с бета-адреноблокатором, либо дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов или диуретик, либо бета-адреноблокатор в сочетании с дигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов и диуретиком [22]. При лечении пациента с артериальной гипертензией лекарственными средствами дополнительно, по абсолютным показаниям, еще и ингибиторами моноаминоксидазы, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами обратного захвата дофамина целевые показатели по давлению могут быть не достигнуты. Это требует отмены этих психотропных средств с переходом на другие на основании решения врача-психиатра, назначившего их.

**Оксалатная нефропатия и формирование нарушения ответа на антигипертензивные лекарственные средства.** Акромегалия характеризуется активным изменением кальциево-фосфорного обмена в связи с ростом и ремоделированием костной ткани. К редким причинам относятся врожденные гипероксалаурии различных типов, в основе которых лежат ферментопатии. К распространенным факторам риска нарушения оксалатного обмена относят: употребление богатых щавелевой кислотой продуктов (холодный чай, листовая зелень и орехи), высокие дозы витамина С, использование лекарственного средства «Орлистат», резекция тонкой кишки и мальабсорбция; сформированный желудочный обходной анастомоз, недостаточность поджелудочной железы, воспалитель-

ное заболевание кишечника, применение октреотида (способствует проявлениям хронической мальабсорбции), пролонгированное лечение антибиотиками. Последний фактор реализует свое влияние посредством ингибирования активности *Oxalobacter formigenes*, непатогенной грамотрицательной анаэробной палочки желудочно-кишечного тракта. Благодаря разрушению ею оксалата создается трансэпителиальный градиент секреции оксалата через желудочно-кишечный тракт. Уничтожение этой бактерии увеличивает энтеральное всасывание оксалата, приводит к гипероксалаурии. В зарубежной литературе описан механизм формирования оксалатной нефропатии при акромегалии [23].

Для оценки вероятности развития оксалатной нефропатии следует воспользоваться шкалой (табл. 1) [24].

Нефробиопсия позволяет верифицировать поражение почек. Кристаллы оксалата кальция при микроскопии кажутся полупрозрачными или слегка полупрозрачными, откладываются в эпителиальных клетках канальцев, просвете канальцев, реже в интерстиции. Их формы описаны как веерообразные, содержащие пучки, солнечные лучи, имеют неровные формы. Они сильно бипреломляющие в поляризованном свете и чаще всего наблюдаются в области проксимальных и дистальных канальцев. Наличие крупных кристаллов может препятствовать мочеоттоку. Обнаруженное острое повреждение эпителия канальцев должно способствовать активному изменению терапевтической тактики [25].

Клинический интерес к использованию данной шкалы и получению результатов нефробиопсии основан на том, что создаются условия для клинически выраженного хронического тубуло-интерстициального поражения. При этом у пациента повышается артериальное давление. Подбор антигипертензивных лекарственных

Таблица 1

**Критерии оценки оксалатной нефропатии и уровень доказательности причинно-следственной связи между воздействием оксалатов и развитием болезни почек**

Критерий	Описание
1	Состояние, вызывающее гипероксалаурию как единственный идентифицируемый триггер заболевания почек
2	Аномальная функция почек
3	Наличие кристаллов оксалата, тубулит и интерстициальное воспаление при биопсии почки
4	Другие причины тубуло-интерстициального заболевания исключены

средств у пациента становится сложным из-за нарушения ответа транспортных систем проксимального и дистального канальцев вследствие развития воспаления в пространстве, окружающем канальцы. Происходит внезапное нарушение клинического ответа на подобранное ранее и оценивавшееся как адекватное лечение артериальной гипертензии. В этих условиях целесообразно консультировать пациента у кардиолога и нефролога.

**Консультирование кардиолога при нарушении ритма сердца при акромегалии.** Оценка аритмий основана на поиске их предполагаемых симптомов и внимательного общеклинического обследования. Развитие фиброза миокарда определяет риск клинического проявления аритмии сердца. Увеличение на 23% частоты встречаемости поздних потенциалов миокарда является фактором риска для появления желудочковых аритмий. Это приводит к появлению частоты распространенности желудочковой аритмии в 41% случаев среди пациентов с акромегалией [12]. Если обнаружено нарушение сердечного ритма, то следует получить данные электрокардиограммы и 24-часового мониторинга электрокардиограммы по Холтеру. Пациенты с акромегалией и артериальной гипертензией имеют факторы сердечно-сосудистого риска, что является основанием для обследования у кардиолога. Он назначает мониторинг и активное лечение, чтобы достигнуть целевых значений показателей артериального давления, гликемии, липидемии. При этом в выборе целевых значений для терапии следует основываться на клинических

рекомендациях, разработанных для общей клинической популяции населения [19].

По мнению экспертной группы Европейского общества кардиологов (G. Hindricks и соавт., [18]), представившей новейшие рекомендации по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий, данные по ведению фибрилляции предсердий при акромегалии, нарушении функции щитовидной железы, сахарном диабете лимитированы. Для стратификации риска эмболических осложнений следует использовать шкалу CHA2DS2-VASc: 1) рекомендуется для лечения назначить антикоагулянты: для мужчин — 2 и более балла, для женщин — 3 и более балла; 2) следует рассмотреть их применение: для мужчин — 1 балл, для женщин — 2 балла (табл. 2) [26]. Оценку геморрагического риска проводят по шкале HASBLED: основания для использования гастропротекции — 3 и более балла (табл. 3) [26].

Акромегалия при активном ее течении способствует большей продукции фибриногена. Такой фибриноген имеет большую тромбогенность, чем контрольные образцы здорового человека. У пациентов с акромегалией обнаруживается снижение естественных антикоагулянтов (протеина S), а также выявлены мутации гена фактора V Leiden, способствующие протромботическому статусу. Эти изменения сформировали основу для появления диагностически установленной венозной тромбоэмболии в клинических случаях, рассмотренных в публикациях зарубежных авторов [27, 28]. Протромботическую направленность изменения гемостаза при акромегалии необходимо иметь

Таблица 2

**Шкала оценки риска инсульта CHA2DS2-VASc у пациентов с фибрилляцией предсердий**

Фактор риска	Балл
Застойная сердечная недостаточность	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст $\geq 75$ лет	2
Сахарный диабет	1
Предшествовавшие инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболия	2
Сосудистое заболевание (заболевание периферических артерий, инфаркт миокарда, бляшка в аорте)	1
Возраст между 65 и 74 годами	1
Категория пола (женский)	1
<b>Максимальное значение</b>	<b>9</b>

Примечание. 1. Низкий риск: для мужчин — 0 баллов, для женщин — 1 балл; умеренный риск: для женщин — 1 балл; высокий риск — 2 балла и более. 2. 0 баллов — не рекомендуется антитромботическая терапия; 1 балл — рекомендуется антитромботическая терапия антикоагулянтами или антитромботическая терапия с преимуществом оральным антикоагулянтам; 2 балла и более — рекомендуются оральные антикоагулянты. 3. Используются антагонисты витамина K со временем нахождения в диапазоне терапевтического уровня МНО  $\geq 70$  % или один из оральным антикоагулянтам, не относящихся к антагонистам витамина K.

Таблица 3

**Шкала оценки риска кровотечения HAS-BLED у пациентов с фибрилляцией предсердий**

Фактор риска	Балл
Артериальная гипертензия (систолическое давление $\geq 160$ мм рт. ст.)	1
Нарушение функции печени и почек (по 1 баллу за каждый пункт)	1 или 2
Инсульт	1
Предрасположенность/тенденция к кровотечению	1
Лабильное МНО (при приеме варфарина)	1
Возраст старше 65 лет	1
Прием препаратов или алкоголя (по 1 баллу за каждый пункт)	1 или 2
<b>Максимальное значение</b>	<b>9</b>

Примечание. 1. При значении 3 балла и более требуется назначение гастропротективной терапии. 2. Нарушение функции почек характеризуется гиперкреатинемией 200 мкмоль/л и более, проводимым хроническим гемодиализом или трансплантацией почки. Нарушение функции печени характеризуется наличием хронического заболевания печени (например, цирроз), изменением в биохимических тестах (повышение билирубина в 2 раза и более от верхней границы в сочетании с ростом активности АсАТ/АлАТ/ЩФ в 3 раза и более от верхней границы нормы. Кровотечение отмечено как перенесенное в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению (геморрагический диатез, анемия и другое). Лабильное МНО характеризуется временем нахождения в терапевтическом диапазоне менее 60 %. Прием лекарственных препаратов (антитромбоцитарных или нестероидных противовоспалительных средств) или алкогольная зависимость.

в виду при формировании приверженности к терапии антикоагулянтами с учетом показаний к их применению у пациента. Следует рассматривать целесообразность использования гастропротекции при каждом визите пациента к врачу.

На основании клинического наблюдения, сформулированного диагноза следует выбрать тактику регуляции частоты сердечных сокращений или восстановления синусового ритма. При гипертиреоидном статусе возможна спонтанная конверсия к синусовому ритму только при достижении эутиреоза. При гипертиреозе использование амиодарона запрещено. При стабильных электролитных показателях, нормализации гормонального тиреоидного профиля может выполняться катетерная абляция фибрилляции предсердий.

В зарубежной литературе имеются сообщения об успешном лечении жизнеопасной желудочковой аритмии при акромегалии с комбинированным использованием имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора и бета-адреноблокатора [29]. Для выполнения имплантации такого вида устройства пациента следует направлять в специализированный хирургический аритмологический центр. Дальнейшее наблюдение пациента с учетом характера функционирования его дефибриллятора выполняет специально подготовленный врач центра по обслуживанию имплантированных кардиологических устройств.

**Консультирование кардиолога при акромегалической кардиомиопатии.** У пациентов с акромегалией показано ультразвуково-

вое исследование сердца для диагностики патологии клапанов сердца, диастолической и систолической дисфункции, гипертрофии левого желудочка. При нормальной структуре сердца и отсутствии сердечной недостаточности, когда акромегалия успешно контролируется лечением, никаких дополнительных тестов выполнять не нужно. Если у пациента нормальные показатели сонографии сердца, то при выявлении клинико-лабораторных признаков прогрессирования акромегалии его следует повторить через 1 год. При существующих клинико-лабораторных признаках прогрессирования сонографию выполняют через 1 год для верификации усугубления возможных нарушений [19]. Дилатация основания аорты обнаруживается в 26% случаев, патология аортального и митрального клапана — в 19 % [12].

У молодых пациентов встречаемость кардиомиопатии составляет 20 %. По мере увеличения срока давности заболевания акромегалией кардиомиопатия встречается у 70 % пациентов с нормотензией, при развитии артериальной гипертензии — у 90 % пациентов. При этом отмечают многократно возросший апоптоз кардиомиоцитов и немиокардиальных элементов сердца. На микроскопическом уровне описывают лимфо-мононуклеарную клеточную инфильтрацию с замещением воспалительно измененных элементов фиброзом и изменением структуры органа. Лечение основного заболевания с использованием октреотида, соматостатина приводит к обратному развитию кардиомиопатии [12].

**Наблюдение пациента с акромегалией с соответствующей онкологической патологией и ее значение для кардиологического наблюдения.** При акромегалии возможно злоообразование и появление рака щитовидной железы. Ультразвуковое исследование щитовидной железы выполняют в случае обнаружения узлов при пальпации. Дальнейшая кратность повторного ультразвукового исследования — ежегодно. При увеличении узлов более чем на 1 см выполняют диагностическую пункционную биопсию. Появление автономности функции узлов щитовидной железы, гиперпродукция тиреоидных гормонов могут сформировать гормональную основу для нарушения ритма сердца. Пациента следует своевременно консультировать у онколога и эндокринолога.

Возможно развитие колоректального рака за счет наличия внутри гиперпластических фолликулов диспластических фокусов. Пациентам с высоким риском опухолевого развития выполняют эндоскопическое удаление опухолей. Колоноскопию используют для скрининга пациентов высокого риска с имеющимися аденоматозными и гиперпластическими полипами. Учитывая долихосигму и извитость толстого кишечника у пациентов с акромегалией, диагностике должны выполнять опытные эндоскописты, имеющие навык обследования пациентов с акромегалией. Следует проводить обучение пациентов самоконтролю клинических признаков по программе рака толстой кишки [19]. При активно протекающем раке формируется протромботический статус, проявляющийся эмболическим феноменом при фибрилляции предсердий либо тромбозом в бассейне нижней или верхней полой вены, тромбоемболией легочной артерии. Накопление тромбомассы требует назначения долговременных программ использования антикоагулянтов. В случае проведения оперативного лечения для минимизации геморрагического риска следует своевременно отменять антикоагулянты, антиагреганты.

**Частные вопросы консультирования при питуитарной апоплексии.** Редкое осложнение акромегалии — питуитарная апоплексия опухоли (3,5—4,0 %), характерная для течения макроаденом. Появление резкой головной боли и прогрессирующее нарушение зрения предполагают развитие этого осложнения. Предрасполагающими факторами являются: травма головы, изменение артериального давления, давле-

ния цереброспинального ликвора, радиотерапия, терапия антикоагулянтами, динамические тесты питуитарной функции, лечение антагонистами дофамина [30]. Это осложнение требует проведения консилиума с участием нейрохирурга и эндокринолога по вопросам осуществления нейрохирургической операции, консервативной программы гормональной терапии, а также консультации кардиолога по периоперационному ведению коморбидной патологии.

Алгоритм консультирования врачом-кардиологом пациента с акромегалией модифицируется в зависимости от выявленных факторов риска и характера коморбидной сердечно-сосудистой патологии. Осуществляются верификация факторов сосудистого риска (табакокурение, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, гиперурикемия и другие факторы: микрокристаллическая нефропатия, синдром обструктивного апноэ сна), их немедикаментозное и медикаментозное лечение. Гиперлипидемия способствует росту риска до среднего, а выявление сахарного диабета при акромегалии приводит к его дополнительному усугублению. При обнаружении нарушения ритма сердца проводят дифференциальный диагноз и поиск этиологических факторов аритмии. Назначают лекарственные средства с учетом клинического типа аритмии и выбранной стратегии: контроля частоты и ритма сердца. Верификация структурных нарушений сердца и сосудов, оценка тяжести их функциональной недостаточности являются основанием для применения не только консервативной медикаментозной терапии, но и своевременных хирургических технологий — гибридной тактики клинического ведения пациента.

Диагноз «Акромегалия: питуитарная апоплексия» означает, что традиционные подходы следует переоценить с учетом следующих вопросов: 1. Была ли достигнута ранее клинико-лабораторная ремиссия акромегалии? 2. Образовался ли коморбидный комплекс синдромов, который оказывает неблагоприятное влияние на течение сердечно-сосудистого заболевания при акромегалии? 3. Как сформировать кардиологу и другим врачам-специалистам общие подходы к лечению данного пациента? 4. Что нужно учесть при оказании кардиологической помощи во время использования инвазивных методов лечения? Ответы на эти вопросы помогают кардиологу сформулировать периоперационную диагностическую и лечебную программу.



**Контактная информация:**

Казаков Сергей Алексеевич — к. м. н., доцент кафедры кардиологии, врач высшей квалификационной категории, кардиолог, эндокринолог.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 20013, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 331-92-82.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА**

- Bruno O. D. Acromegaly: a rare disease? *Medicina (B Aires)*. 2018; 78: 83—5.
- Akirov A., Asa S. L., Amer L. et al. The clinicopathological spectrum of acromegaly. *J. Clin. Med.* 2019; 8(11): 1962.
- Dineen R., Stewart P. M., Sherlock M. Acromegaly. *QJM*. 2017; 110(7): 411—20.
- Fleseriu M., Biller B. M. K., Freda P. U. et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021; 24: 1—13.
- Giustina A., Chanson P., Bronstein M. D. et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(7): 3141—8.
- Maione L., Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 33(2): 101264.
- Иловайская И. А. Акромегалия: как на поликлиническом приеме узнать редкое заболевание? *Поликлиника*. 2015; 3: 22—7.
- Szczesniak D., Jawiarczyk-Przybylowska A., Rymaszewska J. The quality of life and psychological, social and cognitive functioning of patients with acromegaly. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2015; 24(1): 167—72.
- Старостина Е. Г., Бобров А. Е., Александрова М. М. Виды и распространенность психических расстройств у больных акромегалией. *РМЖ*. 2017. 1: 18—23.
- Binu A. J., Cherian K. E., Kapoor N. et al. The heart of the matter: cardiac manifestations of endocrine disease. *Indian J. Endocr. Metab.* 2017; 21(6): 919—25.
- Sharma A. N., Tan M., Amsterdam E. A. Acromegalic cardiomyopathy: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin. Cardiol.* 2018; 41(3): 419—25.
- Mizera L., Elbaum M., Daroszewski J., Bolanowski M. Cardiovascular complications of acromegaly. *Acta Endocrinol. (Buchar)*. 2018; 14(3): 365—74.
- Wolters T. L. C., Roerink S. H. P. P., Drenthen L. C. A. et al. The course of obstructive sleep apnea syndrome in patients with acromegaly during treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105(1): 290—304.
- Somers V. K., White D. P., Amin R. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. *An American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing*. *Circulation*. 2008; 118(10): 1080—111.
- Kanbay A., Inonu H., Solak Y. et al. Uric acid as a potential mediator of cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur. J. Intern. Med.* 2014; 25(5): 471—6.
- Жуков Н. А., Конвай В. Д., Совалкин В. И., Казаков С. А. Возможный механизм развития диабетической нефропатии. Омск; 1993. 13 с. Деп. в ВИНТИРАН 05.02.1993 № 287 — В93.
- Gottlieb D. J., Punjabi N. M. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea. A review. *JAMA*. 2020; 323(14): 1389—400.
- Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2021; 42(5): 373—498.
- Gadella M. R., Kasuki L., Lim D. S. T., Fleseriu M. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. *Endocr. Rev.* 2019; 40(1): 268—332.
- Ghadiri M., Grunstein R. R. Clinical side effects of continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnoea. *Respirology*. 2020; 25(6): 593—602.
- Chung F., Memtsoudis S. G., Ramachandran S. K. et al. Society of anesthesia and sleep medicine guidelines on preoperative screening and assessment of adult patients with obstructive sleep apnea. *Anesth. Analg.* 2016; 123(2): 452—73.
- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39(33): 3021—104.
- Gariani K., de Seigneux S., Courbebaisse M. et al. Oxalate nephropathy induced by octreotide treatment for acromegaly: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2012; 6: 215.
- Lumlertgul N., Siribamrungwong M., Jaber B. L., Susantitaphong P. Secondary oxalate nephropathy: a systematic review. *Kidney Int. Rep.* 2018; 3(6): 1363—72.
- Cossey L. N., Dvanajscak Z., Larsen C. P. A diagnostician's aid guide to crystalline nephropathies. *Semin. Diagn. Pathol.* 2020; 37(3): 135—42.
- Lane D. A., Lip G. Y. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2012; 126(7): 860—5.
- Al Dahmani K., Yip C.-E., Anderson D. et al. Is acromegaly a hypercoagulable condition? Case reports and review of the literature. *J. Cancer Allied Spec.* 2015; 1(1): 1—6.
- Kyriakakis N., Pechlivani N., Lynch J. et al. Prothrombotic fibrin network characteristics in patients with acromegaly: a novel mechanism for vascular complications. *Eur. J. Endocrinol.* 2020; 182 (5): 511—21.
- An Z., He Y.Q., Liu G.H. et al. Malignant ventricular tachycardia in acromegaly: a case report. *Sao Paulo Med. J.* 2015; 133(1): 55—9.
- Cheng Y.-H., Liu Y., Lieu A.-S. Acromegaly with pituitary tumor apoplexy: a case report. *J. Emerg. Crit. Care Med.* 2012; 23(1): 29—32.

**REFERENCES**

- Bruno O. D. Acromegaly: a rare disease? *Medicina (B Aires)*. 2018; 78: 83—5.
- Akirov A., Asa S. L., Amer L. et al. The clinicopathological spectrum of acromegaly. *J. Clin. Med.* 2019; 8(11): 1962.

3. Dineen R., Stewart P.M., Sherlock M. Acromegaly. *QJM*. 2017;110(7): 411—20.
4. Fleseriu M., Biller B. M. K., Freda P. U. et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021; 24: 1—13.
5. Giustina A., Chanson P., Bronstein M. D., et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(7): 3141—8.
6. Maione L., Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 33(2): 101264.
7. Ilovayskaya I. A. Acromegaly: how to recognize a rare disease at a polyclinic appointment? *Poliklinika*. 2015; 3: 22—7. [(in Russian)]
8. Szczesniak D., Jawiarczyk-Przybylowska A., Rymaszewska J. The quality of life and psychological, social and cognitive functioning of patients with acromegaly. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2015; 24(1): 167—72.
9. Starostina E. G., Bobrov A. E., Aleksandrova M. M. Types and prevalence of mental disorders in patients with acromegaly. *RMZh*. 2017. 1: 18—23. [(in Russian)]
10. Binu A. J., Cherian K. E., Kapoor N. et al. The heart of the matter: cardiac manifestations of endocrine disease. *Indian J. Endocr. Metab.* 2017; 21(6): 919—25.
11. Sharma A. N., Tan M., Amsterdam E. A. Acromegalic cardiomyopathy: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin. Cardiol.* 2018; 41(3): 419—25.
12. Mizera L., Elbaum M., Daroszewski J., Bolanowski M. Cardiovascular complications of acromegaly. *Acta Endocrinol. (Buchar)*. 2018; 14(3): 365—74.
13. Wolters T. L. C., Roerink S. H. P. P., Drenthen L. C. A. et al. The course of obstructive sleep apnea syndrome in patients with acromegaly during treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105(1): 290—304.
14. Somers V. K., White D. P., Amin R. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. An American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2008; 118(10): 1080—111.
15. Kanbay A., Inonu H., Solak Y. et al. Uric acid as a potential mediator of cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur. J. Intern. Med.* 2014; 25(5): 471—6.
16. Zhukov N. A., Konvay V. D., Sovalkin V. I., Kazakov S. A. Possible mechanism for the development of diabetic nephropathy. *Omsk*; 1993. 13 s. Dep. v VINITI RAN 05.02.1993 № 287 — V93. [(in Russian)]
17. Gottlieb D. J., Punjabi N. M. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea. A review. *JAMA*. 2020; 323(14): 1389—400.
18. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2021; 42(5): 373—498.
19. Gadelha M. R., Kasuki L., Lim D. S. T., Fleseriu M. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. *Endocr. Rev.* 2019; 40(1): 268—332.
20. Ghadiri M., Grunstein R. R. Clinical side effects of continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnoea. *Respirology*. 2020; 25(6): 593—602.
21. Chung F., Memtsoudis S. G., Ramachandran S. K. et al. Society of anesthesia and sleep medicine guidelines on preoperative screening and assessment of adult patients with obstructive sleep apnea. *Anesth. Analg.* 2016; 123(2): 452—73.
22. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39(33): 3021—104.
23. Gariani K., de Seigneux S., Courbebaisse M. et al. Oxalate nephropathy induced by octreotide treatment for acromegaly: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2012; 6: 215.
24. Lumlertgul N., Siribamrungwong M., Jaber B. L., Susantitaphong P. Secondary oxalate nephropathy: a systematic review. *Kidney Int. Rep.* 2018; 3(6): 1363—72.
25. Cossey L. N., Dvanajscak Z., Larsen C. P. A diagnostician's eld guide to crystalline nephropathies. *Semin. Diagn. Pathol.* 2020; 37(3): 135—42.
26. Lane D. A., Lip G. Y. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2012; 126(7): 860—5.
27. Al Dahmani K., Yip C.-E., Anderson D. et al. Is acromegaly a hypercoagulable condition? Case reports and review of the literature. *J. Cancer Allied Spec.* 2015; 1(1): 1—6.
28. Kyriakakis N., Pechlivani N., Lynch J. et al. Prothrombotic fibrin network characteristics in patients with acromegaly: a novel mechanism for vascular complications. *Eur. J. Endocrinol.* 2020; 182 (5): 511—21.
29. An Z., He Y.Q., Liu G.H. et al. Malignant ventricular tachycardia in acromegaly: a case report. *Sao Paulo Med. J.* 2015; 133(1): 55—9.
30. Cheng Y.-H., Liu Y., Lieu A.-S. Acromegaly with pituitary tumor apoplexy: a case report. *J. Emerg. Crit. Care Med.* 2012; 23(1): 29—32.

Поступила 02.08.2021.

Принята к печати 23.12.2021.

<sup>1</sup>Н. В. КАРЛОВИЧ, <sup>1</sup>Т. В. МОХОРТ, <sup>2</sup>Е. Г. САЗОНОВА**ОСТЕОПОРОЗ: ЧТО ВАЖНО ЗНАТЬ КАЖДОМУ ВРАЧУ**<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,<sup>2</sup>Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Минск, Беларусь

*Представлен комплексный анализ современных данных по диагностике и лечению остеопороза.*

**Ключевые слова:** маркеры костной резорбции и костеобразования, остеопороз, костная денситометрия, бисфосфонаты, трабекулярный костный индекс.

*The article presents a comprehensive analysis of contemporary data on the diagnosis and treatment of osteoporosis.*

**Key words:** markers of bone resorption and bone formation, osteoporosis, bone densitometry, bisphosphonates, trabecular bone score.

**HEALTHCARE. 2022; 4: 43—53.****OSTEOPOROSIS: WHAT IS IMPORTANT TO KNOW FOR DOCTORS****N. V. Karlovich, T. V. Mokhort, A. G. Sazonava**

Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями — переломами тел позвонков и костей периферического скелета, приводя к большим социальным и экономическим потерям. Общие прямые затраты в европейских странах (без учета стоимости потерянных QALYs) в 2019 г. составили 56,9 млрд евро. По оценкам экспертов, на переломы бедра приходится 57 % от общих затрат, переломы позвонков — 10, переломы дистального отдела предплечья — 2, другие — 32 % [1]. Анализ данных, полученных в Европе, показал, что 43 % смертей, связанных с переломами, были вызваны переломами бедра, 53 % — клиническими переломами позвонков, 3 % — другими переломами. Традиционно основные исследования по остеопорозу касаются постменопаузального остеопороза. Однако в 2019 г. распространенность остеопороза у мужчин старше 50 лет варьировала в пределах 5,7—6,9 %. Увеличение продолжительности жизни приводит к увеличению доли лиц старшей возрастной группы. По прогнозам, в период с 2019 по 2034 г. численность населения в возрасте 50 лет и старше увеличится на 11,4 % [2]. Еще более заметно увеличивается доля людей в возрасте 75 лет и старше [1]. Увеличение продолжительности жизни актуализирует проблему остеопороза для врачей различных специальностей, так как наряду с постменопаузальным и сенильным остеопорозом приобретают все большее значение различные формы вторичного остеопороза.

Как известно, остеопороз — это хроническое заболевание, при котором снижается плотность

и качество костной ткани, что приводит к хрупкости кости и повышенному риску переломов. Процесс происходит практически бессимптомно и часто первым клиническим проявлением является низкотравматический перелом [3]. Это наиболее распространенное заболевание костей у людей, представляющее серьезную проблему для общественного здравоохранения.

Современная классификация остеопороза наряду с его наиболее распространенными первичными формами (постменопаузальный, сенильный) включает большую группу заболеваний, являющихся причиной вторичного остеопороза (табл. 1), что определяет необходимость обновления знаний по этой проблеме для врачей различных специальностей [4].

**Диагностика остеопороза**

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 1994 г. впервые обозначила остеопороз как заболевание и предоставила диагностические критерии, основанные на количественном измерении минеральной плотности кости (МПК) [5]. Золотым стандартом метода оценки МПК признана двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА, DEXA) [6]. Предложено устанавливать диагноз остеопороза на основании Т-критерия, который описывает количество стандартных отклонений (SD), на которое МПК у человека отличается от среднего значения, ожидаемого для молодых здоровых женщин белой расы в возрасте 20—29 лет (база данных NHANES III) [3, 6—8].

В 1997 г. Европейский фонд остеопороза и заболеваний костей (впоследствии Международный

**Заболевания и состояния, являющиеся причинами вторичного остеопороза**

Эндокринные	ЖКТ и питание	Прием лекарств	Нарушения метаболизма коллагена	Другие
Акромегалия Сахарный диабет Дефицит гормона роста Гипогонадизм Гипертиреоз Гиперкортизолизм Гиперпаратиреоз	Алкоголизм Нервная анорексия Гипокальциемия Хронические болезни печени Синдром мальабсорбции Парентеральное питание (длительно) Дефицит витамина D	Противоэпилептические Ингибиторы ароматазы Медроксипрогестерон Глюкокортикостероиды Гепарин, литий Гонадотропин-рилизинг-гормон Ингибиторы протонной помпы Тиазолидиндионы, канаглифлозин Тиреоидные гормоны (супрессивные дозы) Ингибиторы обратного захвата серотонина Химиотерапия и иммуносупрессия	Синдром Марфана Несовершенный остеогенез Синдром Элерса — Данло Гомоцистеинурия	СПИД Анкилозирующий спондилит Хроническая обструктивная болезнь легких Рак Гемофилия Гиперкальциурия Иммобилизация Большие депрессии Миеломная болезнь Трансплантация Хроническая болезнь почек Ревматоидный артрит Талассемия

фонд остеопороза, IOF) опубликовал первые международные рекомендации по диагностике и лечению заболевания, которые были обновлены в 2008, 2013 и 2019 гг. (IOF совместно с Обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата — ESCEO) [3]. В соответствии с данными рекомендациями, а также Adult ISCD 2019 и российскими федеральными клиническими рекомендациями по остеопорозу [9] заболевание может быть диагностировано у женщин в постменопаузе и у мужчин в возрасте 50 лет и старше, если T-критерий составляет -2,5 или меньше при наличии анамнестических указаний на переломы. Диагноз может быть установлен без проведения рентгеноденситометрии при условии наличия в анамнезе низкотравматических переломов типичной локализации (вертебральные, проксимальный отдел бедра) у лиц в возрасте старше 50 лет [3, 6, 10]. Нормальная МПК соответствует T-критерию более -1; T-критерий в интервале от -1 до -2,5 соответствует низкой костной массе (остеопении).

В современных рекомендациях сохраняется термин «остеопения», однако предпочтительно использовать понятие «низкая костная масса» или «низкая плотность костной ткани». Остеопения не должна считаться категорией заболевания, а предназначена исключительно для целей эпидемиологического описания и, соответственно, не нуждается в лечении.

Определено, что люди с низкой костной массой или плотностью не обязательно подвержены высокому риску переломов.

Эталоном диагностики остеопороза является показатель шейки бедра (ШБ). С диагностической целью могут использоваться показатели поясничного отдела позвоночника (ПОП), проксимального отдела бедра (ПОБ), в отдельных случаях — дистальной части лучевой кости (ЛК). Другие области бедра, включая область Варда и большой вертел, не должны использоваться для диагностики. Оценку МПК предплечья следует выполнять в следующих случаях: невозможность оценки и/или интерпретации ПОП, ПОБ и ШБ; гиперпаратиреоз; выраженное ожирение (превышение предела веса для таблицы DEXA) [7]. Фактически способность кости противостоять перелому определяется МПК и пространственным распределением костной массы на кортикальную (макроархитектоника) и трабекулярную (микроархитектоника) кости, а также собственно свойствами костей. На рис. 1 приведены характеристики распределения кортикальной и трабекулярной костной ткани в различных регионах скелета.

Как указано выше, у женщин в постменопаузе и у мужчин в возрасте 50 лет и старше диагноз остеопороза устанавливается по T-критерию с учетом наличия переломов. У детей и подростков (в возрасте до 20 лет) при интерпретации результатов оценки МПК необходимо использовать Z-критерий. Значение Z-критерия

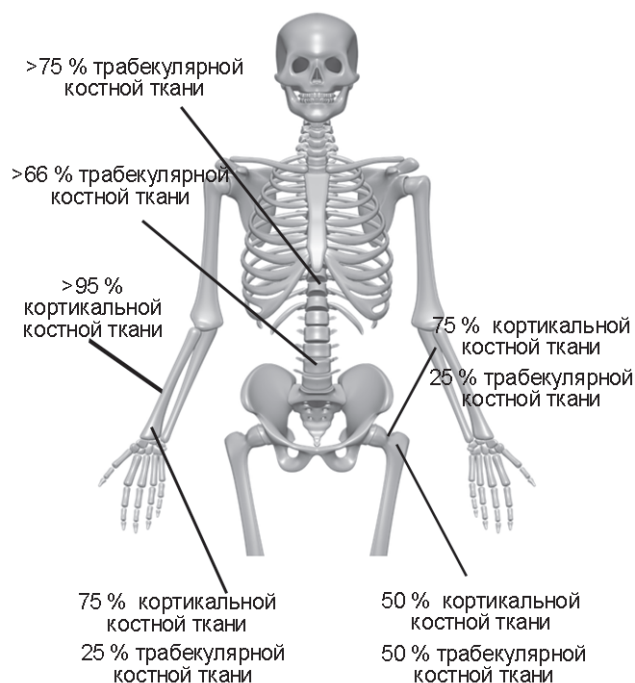


Рис. 1. Соотношение кортикальной и трабекулярной костной ткани в различных регионах скелета, используемых для оценки МПК

2,0 и ниже определяется как «ниже ожидаемого диапазона для возраста», выше  $-2,0$  означает «в пределах ожидаемого диапазона для возраста». Данные критерии в настоящее время признаны всеми экспертными сообществами по остеопорозу.

Компрессионные нетравматические переломы позвонков являются наиболее частой локализацией переломов при остеопорозе, но в большинстве случаев они остаются необнаруженными. Выявление компрессии позвонков указывает на высокий риск будущих переломов, даже если Т-критерий не соответствует порогу остеопороза. При подозрении на компрессионный перелом позвонков (снижение роста на 4 см и более, изменение осанки, походки, деформация грудной клетки) рекомендовано дополнить исследование оценкой позвоночника в боковой проекции для уточнения наличия деформаций позвонков. Боковая визуализация позвоночника со стандартной рентгенографией или VFA (ДРА) показана при Т-критерии менее  $-1,0$  и наличии одной из следующих характеристик:

- возраст 70 лет и старше (или мужчины в возрасте 80 лет и старше);
- уменьшение роста более чем на 4 см (от 25 лет);

- анамнез по перелому позвонка (даже недокументированный);
- терапия глюкокортикостероидами (более 5 мг преднизолона в течение 3 мес и более);
- боли в грудной клетке, пояснице, при кифозе, снижении роста, системной терапии глюкокортикостероидами без остеопении, если выявление перелома повлияет на ведение пациента [4].

Дискутабельным является вопрос диагностики остеопороза у лиц в возрасте 20—50 лет. В данном случае рекомендуется интерпретировать результаты остеоденситометрии по Z-критерию, по аналогии с детьми и подростками. Указано, что диагноз «остеопороз» нельзя диагностировать у мужчин в возрасте до 50 лет только на основании МПК. Вместе с тем в рекомендациях ESCEO и IOF за 2019 г. предлагается интерпретировать результаты остеоденситометрии в возрастной группе 20—50 лет с применением критериев ВОЗ (Т-критерий менее  $-2,5$ ). К аналогичному выводу пришли авторы обзора литературы по вопросу диагностики остеопороза в возрасте до 50 лет [1, 3]. Основным аргументом для формирования такого подхода является тот факт, что если у пациента нет заболевания, которое препятствует своевременному формированию пика костной массы, то к 20 годам пик будет достигнут. Отклонение от пика по Т-критерию логично интерпретировать как низкую костную массу. Что касается применения термина «остеопороз» в возрастной группе 20—50 лет, то его следует применять в случае установления причины остеопороза, в данном случае вторичного. При этом диагноз может быть установлен только на основании сочетания низкотравматических переломов и данных денситометрии (Z-критерий менее  $-2,0$  SD и/или Т-критерий менее  $-2,5$  SD). В иных случаях при значении Т-критерия менее  $-2,5$  SD и/или Z-критерия  $-2,0$  SD по данным денситометрии результаты следует интерпретировать как «минеральная плотность костной массы ниже возрастной нормы».

### Оценка риска перелома

Хотя диагноз остеопороза основан на количественной оценке МПК, которая является основным фактором, определяющим прочность костей, клиническое значение остеопороза заключается в риске переломов или их наличии. Наиболее частые переломы, связанные

с остеопорозом (согласно вышеизложенному определению), — это переломы бедра, позвоночника, предплечья и плечевой кости, но многие переломы других локализаций (ребер, голени, таза и другие переломы бедренной кости) после 50 лет связаны с низкой МПК и должны рассматриваться как остеопоротические [11].

Определение остеопоротического перелома не является однозначным, а термины «остеопороз», «хрупкий перелом» и «остеопоротические переломы» имеют некоторую двусмысленность. Широко распространен подход, согласно которому низкоэнергетические переломы считаются проявлением остеопороза. Однако, с одной стороны, при высокоэнергетической травме у людей с остеопорозом вероятность перелома также выше, чем у людей без остеопороза [12]. С другой стороны, до 50 % пациентов с низкотравматическими переломами имеют МПК, не соответствующую пороговому значению для выявления остеопороза [13]. Также существует несоответствие между низкоэнергетическими переломами и переломами, ассоциированными со снижением МПК [11, 14]. Это свидетельствует о наличии дополнительных характеристик — качественных параметров костной ткани, влияющих на прочность кости и риск переломов [15].

К признанным факторам риска остеопоротических переломов (помимо МПК) относят возраст (старше 50 лет), пол, низкий индекс массы тела (менее 22 кг/м<sup>2</sup>), предыдущий перелом из-за хрупкости, перелом ШБ в анамнезе у родителей, лечение глюкокортикоидами (более 3 мес в дозе 5 мг и больше по преднизолону), курение, потребление 3 и более единиц алкоголя в день и наличие причины вторичного остеопороза (сахарный диабет 1-го типа, несовершенный остеогенез у взрослого, длительно нелеченный гипертиреоз, гипогонадизм или ранняя менопауза (ранее 45 лет), хроническое недоедание или мальабсорбция и хроническое заболевание печени).

Данные факторы учтены в алгоритме прогнозирования переломов под названием «Инструмент оценки риска переломов» или FRAX® (fracture risk assessment). FRAX — это методика оценки 10-летнего риска основных остеопоротических переломов (перелом бедра, позвоночника, плечевой кости или предплечья) и риска перелома бедра. Модель FRAX была разработана Сотрудничающим центром ВОЗ по

метаболическим заболеваниям скелета (Университет Шеффилд, Великобритания) под руководством J. A. Kanis в 2008 г. [8, 13] на основании исследований в популяционных когортах в Европе, Северной Америке, Азии и Австралии. Модель FRAX включает хорошо проверенные клинические факторы риска: возраст, пол, индекс массы тела, перелом в анамнезе, семейная история переломов, курение, лечение кортикостероидами, ревматоидный артрит, другие причины вторичного остеопороза, употребление алкоголя более 3 единиц в сутки. Среди других причин вторичного остеопороза следует учитывать: нелеченный гипогонадизм (двусторонняя овариэктомия или орхидэктомия, нервная анорексия, химиотерапия рака молочной железы, гипопитуитаризм); воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); длительную иммобилизацию (спинальная атрофия, болезнь Паркинсона, инсульт, мышечная дистрофия, анкилозирующий спондилит); органную трансплантацию, сахарный диабет 1-го типа, болезни ЩЖ (нелеченный тиреотоксикоз, избыточная коррекция гипотиреоза).

Целью FRAX является индивидуальная оценка риска переломов у пациентов. Дополнительным преимуществом FRAX является то, что модель можно использовать и без ввода показателя МПК, в том числе если ее оценка недоступна. Высоким считается риск перелома 3 % и более для шейки бедра, 20 % и более — для общих остеопоротических переломов. У лиц с промежуточным риском следует проводить измерение МПК методом ДРА и повторную оценку вероятности перелома в модели FRAX. Разработаны пороговые уровни для начала лечения, варьирующие в зависимости от страны, с учетом как клинических, так и экономических соображений. Метод реализован на сайте <http://www.shef.ac.uk/FRAX>.

FRAX не является статичной методикой, она активно обновляется и совершенствуется с учетом появления новых данных по эпидемиологии и клиническим факторам риска переломов. Модель более точно настроена для ряда стран, которые предоставили эпидемиологические данные по переломам. Оценка 10-летнего риска остеопоротических переломов с помощью компьютеризированного алгоритма FRAX, адаптированного для Республики Беларусь, доступна по ссылке <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX>.

При простоте и удобстве применения модели FRAX существует ряд лимитирующих факторов. Так, дополнительными факторами риска переломов, которые не включены в модель FRAX, являются уменьшение роста на 4 см и более и грудной кифоз, связанные с вторичным остеопорозом. Модель предусмотрена для лиц в возрасте 40 лет и старше, а в случае вторичного остеопороза необходима оценка риска перелома и в более молодом возрасте. Обсуждается необходимость включения в основные факторы риска переломов некоторых причин вторичного остеопороза, к примеру хронической болезни почек.

Приведенные факты позволили внести результаты модели FRAX в диагностические критерии остеопороза у постменопаузальных женщин (табл. 2). [4].

#### Оценка качественных характеристик костной ткани

С практической точки зрения ВОЗ предлагает считать низкую МПК, оцениваемую с помощью ДРА, синонимом остеопороза, однако в настоящее время не вызывает сомнений, что количественная составляющая кости является лишь одним из компонентов, определяющих ее состояние. В 2000 г. NIH определил остеопороз как заболевание, характеризующееся снижением прочности костей, которое располагает к повышенному риску переломов. Прочность костей определяется сочетанием двух основных характеристик: их количеством и качеством [16]. Таким образом, качество костей является вторым важным компонентом и включает аномалии ремоделирования костей, состояние перекрестных связей коллагена и особенности минерализации.

Стандартным методом качественной оценки состояния костной ткани является гистоморфометрия биоптата кости (гребня подвздошной кости). Данная процедура позволяет опреде-

лить ряд качественных характеристик костной ткани, однако в связи с травматичностью, сложностью выполнения и интерпретации осуществляется достаточно редко.

Для качественной оценки состояния костной ткани разработан трабекулярный костный индекс (ТКИ; Trabecular Bone Score, TBS) — тканевой показатель, оценивающий пиксельные отклонения по шкале градаций серого на денситометрических изображениях ПОП. ТКИ вычисляется при проецировании трехмерной структуры на плоскость и представляет собой не прямой показатель трабекулярной микроархитектоники. Методологически данный параметр получают при проведении неинвазивного стандартного исследования ДРА ПОП [17].

В последней редакции рекомендаций Международного общества по клинической денситометрии были внесены изменения именно по возможностям клинического применения ТКИ, определенные следующими фактами [6]:

- наличие ассоциации с переломом позвоночника, бедра и риска остеопороза у женщин в постменопаузе;
- связь с риском перелома бедра у мужчин старше 50 лет;
- связь с риском развития остеопоротического перелома у мужчин старше 50 лет и у женщин в постменопаузе с сахарным диабетом 2-го типа.

Согласно этим рекомендациям ТКИ не следует использовать отдельно для определения тактики лечения в клинической практике, но он может применяться в сочетании с МПК для расчета 10-летнего риска развития переломов у женщин в постменопаузе и пожилых мужчин. Не определена роль ТКИ в мониторинге антирезорбтивной терапии, но этот показатель потенциально полезен для мониторинга анаболической терапии [6].

В. С. Silva и соавт. на основании анализа 10-летнего опыта определения ТКИ отметили,

Т а б л и ц а 2

#### Диагностические критерии остеопороза у постменопаузальных женщин

Критерии диагностики
Т-критерий $\leq -2,5$ или ниже в поясничном ПОП, ШБ, проксимальном отделе бедренной кости в целом или лучевой кости
Малотравматический перелом позвоночника или бедра (независимо от МПК).
Т-критерий от $-1,0$ до $-2,5$ + наличие низкотравматического перелома проксимального отдела плечевой кости, таза или дистального отдела предплечья
Т-критерий от $-1,0$ до $-2,5$ + высокий риск перелома с помощью FRAX

что его снижение ассоциировано с риском переломов у пациентов с вторичным остеопорозом [18]. Показатель ТКИ способен улавливать нарушения микроархитектоники кости и потерю МПК вследствие таких эндокринопатий, как сахарный диабет, гиперпаратиреоз и глюкокортикоид-индуцированный остеопороз [18—20]. Получены данные, что ТКИ ассоциирован с низкотравматическими переломами позвонков у пациентов с ревматоидным артритом [21, 22]. В связи с выявленными дополнительными возможностями по сравнению с МПК определение ТКИ было введено в модифицированный алгоритм индивидуальной 10-летней оценки вероятности переломов FRAX [23, 24].

При выявлении остеопороза проводится лабораторное исследование (табл. 3) [9].

Состояние костной ткани может быть оценено по результатам определения биохимических маркеров костного метаболизма (ремоделирования).

С точки зрения диагностики и прогноза течения остеопатии идеальный биохимический маркер костного метаболизма должен обладать следующими свойствами:

- быть уникальным маркером костного метаболизма, то есть на его изменение не должно влиять состояние других органов и систем;
- отражать активность метаболизма всего скелета;
- коррелировать с гистоморфометрическими данными, кинетикой кальция и изменениями костной массы [26].

Группа биохимических маркеров костного метаболизма включает довольно большое

Таблица 3

### Возможности лабораторных методов исследования для исключения вторичных причин остеопороза и других метаболических заболеваний скелета

Исследование		Характеристика
Обязательный набор исследований при впервые установленном остеопорозе		Полный общеклинический анализ крови (анемия, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) — симптомы онкологической (в том числе множественной миеломы), ревматической и другой патологии). Биохимический анализ (общий кальций, ионизированный кальций, креатинин (с подсчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), неорганический фосфор, общий магний, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, глюкоза) — исключение вторичного остеопороза, исключение ограничений для назначения терапии
По показаниям (при наличии клинической картины, по мнению врача)		Тиреотропный гормон (ТТГ) +/- свободный Т4 (патология ЩЖ). 25(ОН)D (диагностика нарушений минерализации скелета). Паратиреоидный гормон (ПТГ) (диагностика гипер- и гипопаратиреоза). Общий тестостерон и гонадотропины у молодых мужчин/женщин (исключение гипогонадизма)
Проведение у отдельных групп пациентов (редко)	Плазма или сыворотка крови	Электрофорез белков в сыворотке крови (SPEP), иммунофиксация белков сыворотки крови, определение свободных легких цепей иммуноглобулинов (диагностика злокачественных моноклональных гаммапатий: множественная миелома и др.). Антитела к тканевой транскляминазе (IgA и IgG) (диагностика глютенной энтеропатии). Железо и ферритин (нарушения всасывания, анемии), поражения при системном мастоцитозе). Гомоцистеин (наследственный синдром гомоцистинурии). Прولاктин (гиперпролактинемия как причина гипогонадизма у мужчин и женщин). Триптаза (для диагностики костного поражения при системном мастоцитозе)
	Моча (при СКФ >60 мл/мин)	Электрофорез белков (UPEP) (диагностика множественной миеломы и других моноклональных гаммапатий). Определение кальция, фосфора в суточной или разовой порции мочи (с коррекцией по креатинину) (в ряде случаев при диагностике гиперпаратиреоза, фосфоренических форм остеомаляции). Свободный кортизол в суточной моче (эндогенный гиперкортицизм). Гистамин в моче (системный мастоцитоз, некоторые гормонально-активные карциноидные опухоли)



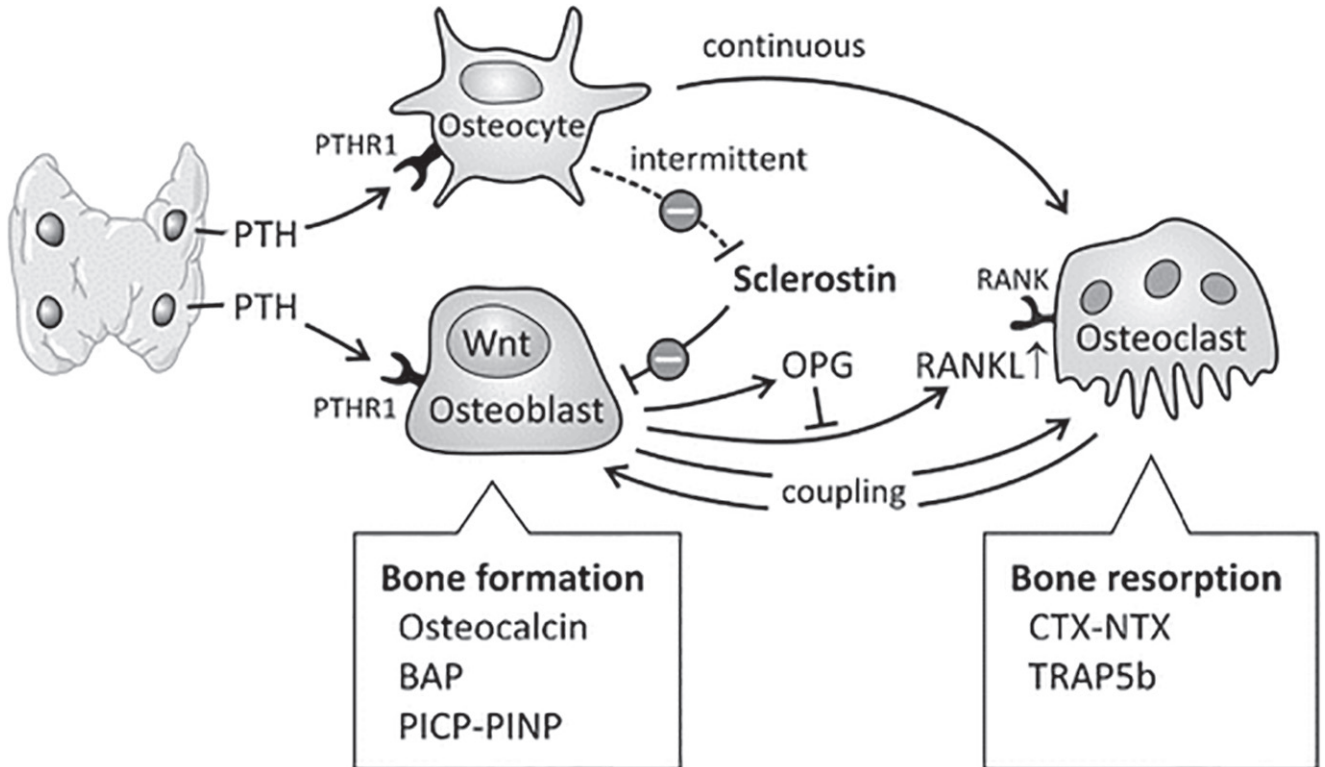


Рис. 2. Схема биохимической регуляции метаболизма костной ткани: PTH — паратгормон; PTHr1 — рецептор 1-го типа к паратгормону; OPG — остеопротегерин; RANK — активатор рецептора ядерного фактора; RANKL — активатор рецептора лиганда ядерного фактора каппа-B; Sclerostin — склеростин; Osteoclast — остеокласт; Osteoblast — остеобласт; Osteocyte — остеоцит; Osteocalcin — остеокальцин; BAP — специфическая костная щелочная фосфатаза; PICP-PINP — карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена 1-го типа; TRAP5b — устойчивая к тартрату кислотная фосфатаза, CTX-NTX — продукты деградации коллагена 1-го типа (N- и C-телопептиды)

количество различных показателей, которые могут быть разделены на маркеры образования кости и маркеры костной резорбции. К маркерам костеобразования относятся щелочная фосфатаза и специфическая костная щелочная фосфатаза, остеокальцин, N-концевой пропептид (PINP) проколлагена 1-го типа; к маркерам резорбции кости — тартрат-резистентная кислотная фосфатаза и продукты деградации коллагена 1-го типа (C-терминальный телопептид коллагена 1-го типа, пиридинолин, деокси-пиридинолин).

С углублением знаний о патофизиологии обмена кости расширяется круг потенциальных участников данного процесса. Современные представления о биохимической регуляции метаболизма костной ткани схематически представлены на рис. 2 (адаптировано по Р. Евенероел и соавт. [25]).

В настоящее время маркеры костного метаболизма не являются обязательными критериями диагностики остеопороза. Их определяют по показаниям, для выбора оптимальной терапии

(антирезорбтивной или анаболической, направленной на активацию процессов образования кости) и/или для оценки эффективности проводимой терапии. Наибольшая степень доказательности эффективного использования маркеров костного метаболизма получена при прогнозировании эффективности медикаментозной терапии [27]. Определение C-концевого перекрестно-связывающего телопептида коллагена 1-го типа (в-CTX) и N-концевого пропептида (PINP) проколлагена 1-го типа выбрано в качестве эталонных маркеров резорбции и образования кости, так как именно они являются наиболее стабильными, имеют наименьшую вариабельность и могут быть определены с максимальной точностью среди других маркеров костного ремоделирования, что рекомендовано IOF с 2010 г. [28].

Объединенной рабочей группой Федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) по стандартам костных маркеров (WG-BMS) проведена работа по стандартизации определения  $\beta$ -CTX и PINP в качестве маркеров

резорбции и образования кости соответственно [29].

В результате эти маркеры рекомендованы IOF, ESCEO и Европейским обществом кальцинированных тканей (ECTS) в качестве полезных инструментов для мониторинга приверженности пациентов с остеопорозом к терапии пероральными бисфосфонатами [30, 31].

Снижение уровня  $\beta$ -СТХ отмечается уже через 3 мес от начала терапии пероральными бисфосфонатами [32]. Вторым преимуществом маркеров костного метаболизма (ремоделирования) является возможность их использования для оценки эффективности проводимой терапии ранее, чем по результатам ДРА (значимые изменения по результатам ДРА могут быть выявлены через 1 год и позже). С этих позиций отсутствие изменения уровней костных маркеров является критерием неэффективности лечения, хотя и не позволяет судить о риске переломов [33]. В настоящее время нет доказательных исследований, определяющих зависимость между риском переломов и динамическими изменениями маркеров костного метаболизма, в том числе и после отмены терапии бисфосфонатами в период «каникул». Но в этот период нарастание уровней маркеров костной резорбции может послужить сигналом для возобновления терапии. В то же время в популяционных исследованиях маркеры костной резорбции отражали риск переломов и потери МПК для предсказания риска переломов [34].

В подавляющем большинстве случаев применяют антирезорбтивную терапию (бисфосфонаты, деносумаб), что определяют актуальность использования маркеров костной резорбции. При выборе лечебной опции в виде анаболической терапии (терипаратид) предметом целевого исследования становятся маркеры остеосинтеза. Возможно использование и 2 разнонаправленных маркеров, однако эффекты изменения маркера, действие которого не соответствует выбранной терапии, отсрочены до 6 мес. Важными моментами являются степень изменения уровня маркеров костного метаболизма и кратность исследований. При исходном исследовании следует ориентироваться на референтные интервалы лаборатории, в которой проводили исследование, и оценивать не абсолютные значения, а отклонения от референтного значения. Как правило, при оценке эффективности лечения изменения уровней

исследуемого по показаниям маркера на 30 % и более от исходного (повышение для анаболической терапии и снижение для антирезорбтивной) являются критерием минимальной эффективности. Точно установленных интервалов не существует [35]. Как правило, рекомендуемая кратность исследований после исходного определения — через 3 мес после начала терапии, далее — 1 раз в 3—6—12 мес [24].

В настоящее время опубликованы данные по оценке экономической эффективности с позиций использования маркеров костного метаболизма в определении приверженности пациентов к лечению и предупреждения повторных переломов, которые подтвердили обоснованность использования этих показателей [34, 36].

Таким образом, современные рекомендации по диагностике и мониторингу эффективности лечения остеопороза, включающие потенциальное использование ДРА и маркеров костного ремоделирования, позволяют не только установить диагноз, но и эффективно оценивать результаты лечения.

#### Контактная информация:

Карлович Наталья Викторовна — докторант, к. м. н., доцент кафедры эндокринологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 29 629-81-43.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. В. К., Т. В. М.  
Анализ материала: Н. В. К., Т. В. М.  
Написание текста: Н. В. К., Т. В. М., Е. Г. С.  
Редактирование: Н. В. К., Е. Г. С.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kanis J. A. et al. SCOPE 2021: a New Scorecard for Osteoporosis in Europe. *Arch. Osteoporos.* 2021; 16(1): 82.
2. United Nations (UN) World Population Prospects 2019. UN. Accessed October 2021.
3. Kanis J. A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J. Y. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women.* *Osteoporos Int.* 2019; 30(1): 3—44.
4. Camacho P. M., Petak S. M., Binkley N. et al. American Association of Clinical Endocrinologists. *American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis — 2020. UPDATE EXECUTIVE SUMMARY.* *Endocr. Pract.* 2020; 26(5): 564—70.
5. World Health Organization. *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group, World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 1994.

6. The 7<sup>th</sup> Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry — ADULTS [Electronic resource]. Available at: <http://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions/>. Date of access: 26.12.2020.
7. Kanis J. A., Melton L. J., Christiansen C. et al. The diagnosis of osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 1994; 9: 1137—41.
8. Kanis J. A., McCloskey E. V., Johansson H. et al. Reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008; 42: 467—75.
9. Белая Ж. Е. и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. *Остеопороз и остеопатии.* 2020; 23(2): 4—21.
10. Остеопороз. Национальные рекомендации по лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями. *Рецепт.* 2021; 24(3): 399—413.
11. Seeley D. G., Browner W. S., Nevitt M. C. et al. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 837—42.
12. Sanders K. M., Pasco J. A., Ugoni A. M. et al. The exclusion of high trauma fractures may underestimate the prevalence of bone fragility fractures in the community: the Geelong Osteoporosis Study. *J. Bone Miner. Res.* 1998; 13: 1337—42.
13. Johnell O., Kanis J. A., Oden A. et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J. Bone Miner. Res.* 2005; 20(7): 1185—94.
14. Leslie W. D., Schousboe J. T., Morin S. N. et al. Fracture risk following high-trauma versus low-trauma fracture: a registry-based cohort study. *Osteoporos. Int.* 2020; 31: 1059—67.
15. Albrand G., Munoz F., Sornay-Rendu E. et al. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone.* 2003; 32(1): 78—85.
16. NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy, march 7—29, 2000. Highlights of the conference. *South Med. J.* 2001; 94(6): 569—73.
17. Bousson V., Bergot C., Sutter B. et al. Scientific Committee of the Groupe de Recherche et d'Information sur les Osteoporoses. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos. Int.* 2012; 23(5): 1489—1501.
18. Silva B. C., Leslie W. D., Resch H. et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J. Bone Miner. Res.* 2014; 29(3): 518—30.
19. Harvey N. C., Gluer C. C., Binkley N. et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. A consensus report of a European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) Working Group. *Bone.* 2015; 78: 216—24.
20. Метод диагностики вторичного гиперпаратиреоза: инструкция по применению № 147-1220: утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь от 26.12.2020. Сост.: Н. В. Карлович, О. С. Спиридонова, Т. В. Мохорт и др. Минск; 2020. 10 с.
21. Breban S., Briot K., Kolta S. et al. Identification of rheumatoid arthritis patients with vertebral fractures using bone mineral density and trabecular bone score. *J. Clin. Densitom.* 2012; 15: 260—6.
22. Kim H. A., Lee H. Y., Jung J. Y. et al. Trabecular Bone Score Is a Useful Parameter for the Prediction of Vertebral Fractures in Patients With Polymyalgia Rheumatica. *J. Clin. Densitom.* 2020; 373—80.
23. Li G., Leslie W., Zen J. et al. Combining frailty and trabecular bone score in predicting risk of major osteoporotic fractures. WCO-IOF-ESCEO19 World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases: abstracts. Paris, France, 4—7 April, 2019. [Publ.] *Osteoporos. Int.* 2019; 30 (suppl. 1): 249.
24. McCloskey E. V., Oden A., Harvey N. C. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J. Bone Miner. Res.* 2016; 31: 940—8.
25. Evenepoel P. et al. Biomarkers Predicting Bone Turnover in the Setting of CKD. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2017; 15: 178—86.
26. Sprague S. M., Bellorin-Font E., Jorgetti V. et al. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with ckd treated by dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2016; 67(4): 559—66.
27. Vasikaran S. D. Utility of Biochemical Markers of Bone Turnover and Bone Mineral Density in Management of Osteoporosis. *Critical Rev. Clin. Laboratory Sci.* 2008; 45(2): 221—58.
28. Bhattoa H. P., Cavalier E., Eastell R. et al. IFCC-IOF Committee for Bone Metabolism. Analytical considerations and plans to standardize or harmonize assays for the reference bone turnover markers PINP and e-CTX in blood. *Clin. Chim. Acta.* 2021; 515: 16—20.
29. Cavalier E., Eastell R., Jorgensen N. R. et al. A Multicenter Study to Evaluate Harmonization of Assays for C-Terminal Telopeptides of Type I Collagen (Я-CTX): A Report from the IFCC-IOF Committee for Bone Metabolism (C-BM). *Calcif. Tissue Int.* 2021; 108(6): 785—97.
30. Diez-Perez A., Naylor K. E., Abrahamsen B. et al. International osteoporosis foundation and european calcified tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos. Int.* 2017; 28: 767—74.
31. Lorentzon M., Branco J., Brandi M. L. et al. Algorithm for the use of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis, assessment and follow-up of treatment for osteoporosis. *Adv. Ther.* 2019; 36: 2811—24.
32. Bauer D. C., Black D. M., Boussein M. L. et al. Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Bone Quality Project. Treatment-related changes in bone turnover and fracture risk reduction in clinical trials of anti-resorptive drugs: a meta-regression. *J. Bone Miner. Res.* 2018; 33(4): 634—42.
33. Burch J., Rice S., Yang H. et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Tech. Assess.* 2014; 18(11): 1—180.
34. Bergmann P., Body J., Boonen S. et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63(1): 19—26.
35. Tian A., Ma J., Feng K. et al. Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis. *J. Orthop. Surg. Res.* 2019; 14(1): 68.
36. Schousboe J. T., Bauer D. C., Nyman J. A. et al. Potential for bone turnover markers to cost-effectively identify

and select post-menopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy. *Osteoporos. Int.* 2007; 18(2): 201—10.

## REFERENCES

1. Kanis J. A. et al. SCOPE 2021: a New Scorecard for Osteoporosis in Europe. *Arch. Osteoporos.* 2021; 16(1): 82.
2. United Nations (UN) World Population Prospects 2019. UN. Accessed October 2021.
3. Kanis J. A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J. Y. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019; 30(1): 3—44.
4. Camacho P. M., Petak S. M., Binkley N. et al. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis — 2020. UPDATE EXECUTIVE SUMMARY. *Endocr. Pract.* 2020; 26(5): 564—70.
5. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group, World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 1994.
6. The 7<sup>th</sup> Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry — ADULTS [Electronic resource]. Available at: <http://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions/>. Date of access: 26.12.2020.
7. Kanis J. A., Melton L J., Christiansen C. et al. The diagnosis of osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 1994; 9: 1137—41.
8. Kanis J. A., McCloskey E. V., Johansson H. et al. reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008; 42: 467—75.
9. Belaya Zh. E. i dr. Summary of Federal Clinical Guidelines for Osteoporosis Draft. *Osteoporoz i osteopatii.* 2020; 23(2): 4—21.
10. Osteoporosis. National guidelines for treatment and management of patients with rheumatic diseases. *Retsept.* 2021; 24(3): 399—413.
11. Seeley D. G., Browner W. S., Nevitt M. C. et al. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 837—42.
12. Sanders K. M., Pasco J. A., Ugoni A. M. et al. The exclusion of high trauma fractures may underestimate the prevalence of bone fragility fractures in the community: the Geelong Osteoporosis Study. *J. Bone Miner. Res.* 1998; 13: 1337—42.
13. Johnell O., Kanis J. A., Oden A. et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J. Bone Miner. Res.* 2005; 20(7): 1185—94.
14. Leslie W. D., Schousboe J. T., Morin S. N. et al. Fracture risk following high-trauma versus low-trauma fracture: a registry-based cohort study. *Osteoporos. Int.* 2020; 31: 1059—67.
15. Albrand G., Munoz F., Sornay-Rendu E. et al. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone.* 2003; 32(1): 78—85.
16. NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy, march 7—29, 2000. Highlights of the conference. *South Med. J.* 2001; 94(6): 569—73.
17. Bousson V., Bergot C., Sutter B. et al. Scientific Committee of the Groupe de Recherche et d'Information sur les Osteoporoses. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos. Int.* 2012; 23(5): 1489—1501.
18. Silva B. C., Leslie W. D., Resch H. et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J. Bone Miner. Res.* 2014; 29(3): 518—30.
19. Harvey N. C., Gluer C. C., Binkley N. et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. A consensus report of a European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) Working Group. *Bone.* 2015; 78: 216—24.
20. Method for diagnosing of secondary hyperparathyroidism: instruction for use № 147-1220: approved Ministry of Health Rep. Belarus from 26.12.2020. Sost.: N. V. Karlovich. O. S. Spiridonova. T. V. Mokhort i dr. Minsk; 2020. 10 s. [(in Russian)]
21. Breban S., Briot K., Kolta S. et al. Identification of rheumatoid arthritis patients with vertebral fractures using bone mineral density and trabecular bone score. *J. Clin. Densitom.* 2012; 15: 260—6.
22. Kim H. A., Lee H. Y., Jung J. Y. et al. Trabecular Bone Score Is a Useful Parameter for the Prediction of Vertebral Fractures in Patients With Polymyalgia Rheumatica. *J. Clin. Densitom.* 2020; 373—80.
23. Li G., Leslie W., Zen J. et al. Combining frailty and trabecular bone score in predicting risk of major osteoporotic fractures. WCO-IOF-ESCEO19 World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases: abstracts. Paris, France, 4—7 April, 2019. [Publ.] *Osteoporos. Int.* 2019; 30 (suppl. 1): 249.
24. McCloskey E. V., Oden A., Harvey N. C. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J. Bone Miner. Res.* 2016; 31: 940—8.
25. Evenepoel P. et al. Biomarkers Predicting Bone Turnover in the Setting of CKD. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2017; 15: 178—86.
26. Sprague S. M., Bellorin-Font E., Jorgetti V. et al. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with ckd treated by dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2016; 67(4): 559—66.
27. Vasikaran S. D. Utility of Biochemical Markers of Bone Turnover and Bone Mineral Density in Management of Osteoporosis. *Critical Rev. Clin. Laboratory Sci.* 2008; 45(2): 221—58.
28. Bhattoa H. P., Cavalier E., Eastell R. et al. IFCC-IOF Committee for Bone Metabolism. Analytical considerations and plans to standardize or harmonize assays for the reference bone turnover markers PINP and 6-CTX in blood. *Clin. Chim. Acta.* 2021; 515: 16—20.
29. Cavalier E., Eastell R., Jorgensen N. R. et al. A Multicenter Study to Evaluate Harmonization of Assays for C-Terminal Telopeptides of Type I Collagen (Я-CTX): A Report from the IFCC-IOF Committee for Bone Metabolism (C-BM). *Calcif. Tissue Int.* 2021; 108(6): 785—97.

30. Diez-Perez A., Naylor K. E., Abrahamsen B. et al. International osteoporosis foundation and european calcified tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos. Int.* 2017; 28: 767—74.
31. Lorentzon M., Branco J., Brandi M. L. et al. Algorithm for the use of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis, assessment and follow-up of treatment for osteoporosis. *Adv. Ther.* 2019; 36: 2811—24.
32. Bauer D. C., Black D. M., Bouxsein M. L. et al. Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Bone Quality Project. Treatment-related changes in bone turnover and fracture risk reduction in clinical trials of anti-resorptive drugs: a meta-regression. *J. Bone Miner. Res.* 2018; 33(4): 634—42.
33. Burch J., Rice S., Yang H. et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Tech. Assess.* 2014; 18(11): 1—180.
34. Bergmann P., Body J., Boonen S. et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63(1): 19—26.
35. Tian A., Ma J., Feng K. et al. Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis. *J. Orthop. Surg. Res.* 2019; 14(1): 68.
36. Schousboe J. T., Bauer D. C., Nyman J. A. et al. Potential for bone turnover markers to cost-effectively identify and select post-menopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy. *Osteoporos. Int.* 2007; 18(2): 201—10.

Поступила 18.01.2022.

Принята к печати 25.02.2022.

<sup>1</sup>В. В. ПОНОМАРЕВ, <sup>2</sup>С. А. ЖИВОЛУПОВ

## COVID-АССОЦИИРОВАННЫЙ МОЗГОВОЙ ИНСУЛЬТ: ФАКТЫ И ВОПРОСЫ БЕЗ ОТВЕТА

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Представлен литературный обзор, посвященный различным аспектам эпидемиологии, патогенеза, факторам риска, особенностям клинических проявлений, диагностике и организации лечения пациентов с COVID-ассоциированными мозговыми инсультами, в частности острым ишемическим инсультом и внутримозговым кровоизлиянием. Несмотря на редкость (1,4 %) развития этих осложнений, подчеркивается актуальность их изучения из-за высокой прогностической значимости и увеличения потенциальной летальности у пациентов с COVID-19. Основываясь на данных литературы, сформулированы ответы на шесть наиболее важных, уже решенных вопросов, касающихся COVID-ассоциированных инсультов, и другие шесть, на которые еще предстоит ответить в будущем.

**Ключевые слова:** COVID-ассоциированный мозговой инсульт, факторы риска, лечение.

A literature review is presented on various aspects of epidemiology, pathogenesis, risk factors, features of clinical manifestations, diagnosis and organization of treatment of patients with COVID-associated cerebral strokes, in particular acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. Despite the rarity (1.4 %) of the development of these complications, the timelessness of their study is emphasized due to the high prognostic significance and increase in potential mortality in patients with COVID-19. Based on the literature, the answers to the six most important questions already resolved regarding COVID-associated strokes and the other six that have yet to be answered in the future have been formulated.

**Key words:** COVID-associated cerebral stroke, risk factors, treatment.

HEALTHCARE. 2022; 4: 54—59.

COVID-ASSOCIATED CEREBRAL STROKE: FACTS AND UNANSWERED QUESTIONS

V. V. Ponomarev, S. A. Zhivolupov

С декабря 2019 г. с момента описания первых случаев необычной пневмонии в г. Ухань (КНР), выявления новой ранее неизвестной коронавирусной инфекции (COVID-19) и ее возбудителя — вируса SARS-CoV-2 — прошло свыше 2 лет. За этот период ушла в прошлое иллюзия, что эта инфекция будет носить только локальный эпидемический характер. Напротив, из-за отсутствия у населения специфической иммунной защиты и глобализации COVID-19 приобрела характер пандемии, быстро распространившись по большинству стран и всем континентам земного шара. На время сдачи в печать настоящей статьи пандемия зарегистрирована более чем в 220 странах, количество инфицированных пациентов превысило 300 млн, а количество летальных случаев — более 5,47 млн случаев [5]. При этом организация оказания помощи заболевшим проверила на прочность национальные системы здравоохранения, а изучение вопросов патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики COVID-19 превратилось в первоочередную задачу для врачей и ученых [1—15].

За прошедший период подробно изучены особенности вируса SARS-CoV-2, клинические проявления его мутаций (в частности дельта, омикрон, дельтакрон), унифицированы диагностические лабораторные и визуализационные диагностические критерии, предложены различные дифференцированные схемы терапии, изучены прогностические факторы [4—11]. Однако главным достижением медицины последних 2 лет следует считать быстрое создание множества вакцин и организацию массовой прививочной кампании населения.

К настоящему времени установлено, что основной путь проникновения вируса SARS-CoV-2 — это рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (ACE-2). Эти рецепторы экспрессируются преимущественно в альвеолах, что объясняет частое поражение верхних и нижних дыхательных путей при COVID-19 [4]. Однако доказано наличие ACE-2 и в других видах клеток, в том числе перичитах, нейронах, астроцитах сосудистых сплетений, коре больших полушарий [8]. Эти обстоятельства объясняют редкие случаи вовлечения центральной

и (или) периферической нервной системы у инфицированных пациентов как атипичное клиническое течение COVID-19 [14]. При этом наиболее тяжелые осложнения инфекции возникают вследствие проникновения вируса в системный кровоток, его диссеминации, поражения эндотелия сосудистого русла [2, 10]. Несмотря на редкость этих осложнений, специалисты во всем мире активно исследуют COVID-ассоциированные неврологические формы заболевания.

Особый научный и практический интерес связан с изучением такого потенциально фатального осложнения, как COVID-ассоциированный мозговой инсульт, в том числе острый ишемический инсульт (ОИИ) и внутримозговое кровоизлияние (ВМК). Большое количество научных публикаций по указанному вопросу (свыше 3000) позволило уже сегодня полно либо частично ответить на многие вопросы диагностики и лечения этой патологии. Однако часть вопросов еще не решена. Указанные обстоятельства инициировали публикацию данного литературного обзора. Он основан на анализе научных публикаций по данной тематике, доступных на основных электронных базах данных (PubMed, MEDLINE, Scopus, MedRxiv) с декабря 2019 по декабрь 2021 г. и собственном клиническом опыте авторов. Мы анализировали только полнотекстовые статьи с включением больших серий пациентов с ОИИ и ВМК с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 и литературные обзоры. Полученные в ходе анализа научные данные использовали для того, чтобы ответить на вопросы, которые сейчас волнуют большинство врачей-неврологов, в том числе слушателей наших академий:

1. Какова частота COVID-ассоциированного мозгового инсульта?
2. Какие факторы риска развития ОИИ и ВМК у пациентов с COVID-19?
3. Какие патогенетические особенности развития ОИИ и ВМК отмечаются у пациентов с COVID-19 по сравнению с аналогичными пациентами без COVID-19?
4. Есть ли клинические различия ОИИ и ВМК у пациентов с COVID-19?
5. Возможно ли развитие ОИИ у малосимптомных (асимптомных) пациентов с COVID-19?
6. Каким образом следует изменить систему организации специализированной медицинской помощи пациентам с COVID-ассоциированным мозговым инсультом?

### Эпидемиология ОИИ и ВМК у пациентов с COVID-19

Распространенность COVID-ассоциированного мозгового инсульта по данным разных авторов в мире колеблется от 0,4 до 8,1 % случаев [7—10, 13, 14]. Кросс-секционные исследования и метаанализ, проведенные у более 100 000 пациентов с COVID-19, показали частоту этой патологии, составляющую 1,4 % от всех случаев (95 % CI (1,0—1,9)). При этом обнаружены демографические особенности ее распространенности в различных частях света. Наиболее высокая частота COVID-ассоциированного инсульта отмечена в Азии (3,1 %; 95 % CI (1,9—5,1)) по отношению к Западной Европе (1,2 %; 95 % CI (0,7—1,9)) и Северной Америке (1,1 %; 95 % CI (0,8—1,4)). Причины такой разницы окончательно не ясны. Вероятно, это связано с выраженностью симптомов COVID-19 и различной частотой сосудистых факторов риска в этих популяциях [10]. Также нельзя исключить влияние доступности технических возможностей для своевременной диагностики этого достаточно редкого осложнения COVID-19 в условиях перегрузки национальных медицинских систем. Кроме того, следует также учитывать различные сложившиеся ранее методологические подходы в диагностике этой патологии у неврологов в разных странах [9].

В структуре COVID-ассоциированных инсультов, по данным большинства авторов, преобладает ОИИ (81,2—87,4 %), реже встречается ВМК (11,2—18,1 %). По классификации TOAST среди всех ОИИ у пациентов с COVID-19 чаще других наблюдается криптогенный подтип мозгового инсульта (65,6 %). Реже встречаются атеротромботический (болезнь крупных сосудов), лакунарный (болезнь мелких сосудов) и кардиоэмболический подтипы [8, 12].

### Факторы риска развития мозгового инсульта у пациентов с COVID-19

Исследованы демографические характеристики, сопутствующая патология, особенности течения COVID-19 и лабораторные данные, являющиеся предикторами развития COVID-ассоциированного инсульта. Результаты исследований показали, что средний возраст таких пациентов составляет 65,3 [61,4—67,6] года с преобладанием среди них мужчин (62,4 %). Сосудистые факторы риска были аналогичными таким же пациентам, но без COVID-19 [8, 11].

К ним относились артериальная гипертензия (62,2 %), сахарный диабет (36,7 %) и дислипидемия (25,2 %). У подавляющего числа этих пациентов (84,1 %) клинические симптомы мозгового инсульта развились спустя 8,8 [6,3—11,6] дня с момента клинического дебюта COVID-19, причем у 61 % из них инфекция протекала в тяжелой форме с рентгенологическими симптомами пневмонии [10]. Особенно это касалось курящих пациентов с COVID-19 по сравнению с некурящими (95 % CI (0,47—29,23)). Выявлен повышенный риск летального исхода (10,38 %) при COVID-ассоциированном инсульте у пациентов моложе 80 лет, имевших ранее в анамнезе ОИИ (95 % CI (1,06—1,18)) [7]. При этом летальные исходы чаще наблюдались через 4 дня с момента развития инсульта (IQR 1—10 дней) [12].

При лабораторном исследовании у пациентов с COVID-ассоциированным инсультом чаще выявляли повышенный уровень D-димеров, фибриногена, СОЭ, антител класса IgG к люпусному антикоагулянту и кардиолипидных антител [6, 12].

#### **Патогенетические особенности ОИИ и ВМК у пациентов с COVID-19**

Подавляющее число исследователей склоняются к тому, что при COVID-ассоциированных инсультах имеет место мультифакториальный патогенез. Он включает как минимум четыре группы факторов: 1) коагулопатия; 2) эндотелиит; 3) активация тромбоцитов; 4) кардиоэмболия, которые у этих пациентов могут быть представлены в различных комбинациях и разной степенью выраженности [11, 13]. Наибольший практический интерес представляет изучение патогенетических факторов развития ОИИ.

*Коагулопатия* в развитии COVID-ассоциированных инсультов, вероятно, играет ведущую роль. Результаты исследований доказывают, что высокий уровень D-димеров на фоне клинических проявлений COVID-19 является предиктором прогрессирования симптомов ОИИ и летальности [12]. Другие лабораторные маркеры коагулопатии (том числе протромбиновое время и тромбоцитопения) при COVID-19 не имеют такого прогностического значения [13].

*Эндотелиит*. Еще одним механизмом развития COVID-ассоциированного инсульта является воспаление эндотелиальных клеток. Это объясняется прямой инвазией SARS-CoV-2 через ACE-2, широко представленных в легких,

сердце, печени, почках, реже в головном мозге. При этом развитие диффузного эндотелиита также может приводить к гиперкоагуляции [10]. В части тяжелых случаев инфекции эндотелиит является составной частью системного воспалительного ответа, вызванного гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, С-реактивный белок и  $\alpha$ -фактор некроза опухолей. Такой механизм развития COVID-ассоциированного инсульта, названный цитокиновым штормом, является другой причиной повреждения эндотелия и гиперкоагуляции [12, 13].

*Активация тромбоцитов*. При выраженных проявлениях COVID-19 продемонстрирована не только повышенная активация тромбоцитов, но и повреждение эндотелия вследствие формирования в сосудистой стенке тромбоцитомоноцитарных комплексов. Последние в свою очередь вызывают агрегацию на них нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток, которые в последующем являются материалом для микроваскулярной эмболии [4].

*Кардиоэмболия*. Несмотря на то что кардиоэмболия традиционно считается одним из главных факторов риска любой цереброваскулярной патологии, при COVID-ассоциированном инсульте ее роль существенно увеличивается. Поражение сердца вирусом SARS-CoV-2 приводит к росту аритмий, миокардитов, кардиомиопатий, внутрисердечных тромбозов, которые в свою очередь приводят к кардиоэмболическим мозговыми инсультам [10]. Кроме того, показан высокий риск развития тромбозов церебральных венозных синусов при выраженных проявлениях инфекции COVID-19 [13].

*Механизмы развития ВМК* у пациентов с инфекцией COVID-19, вероятно, схожи, однако их комбинации имеют принципиальные различия. Благодаря аффинности SARS-CoV-2 к ACE-2 вирус чаще поражает интракраниальные отделы магистральных артерий. Из-за анатомически более тонкой стенки, лишенной мышечного слоя, она легче разрывается, приводя к кровоизлияниям в головном мозге. По этой причине механизм развития эндотелиита при ВМК, вероятно, преобладает. С другой стороны, дисрегуляция ретикуло-эндотелиальной системы, спровоцированная COVID-19, чаще вызывает декомпенсацию артериальной гипертензии как главного патогенетического фактора развития ВМК [13]. Кроме этого, важное



значение при тяжелых COVID-ассоциированных неврологических синдромах (например, задняя обратимая геморрагическая энцефалопатия или ОИИ с геморрагическим пропитыванием) имеет повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера [6].

### Клинические различия ОИИ и ВМК у пациентов с COVID-19

В ряде опубликованных статей проведен статистический анализ для выявления клинических и нейровизуализационных различий между ОИИ у пациентов с COVID-19 по сравнению с пациентами с ОИИ, не имевших инфекции [6, 8, 10—13]. Анализ полученных данных выявил следующие отличия. Пациенты с COVID-ассоциированными инсультами отличались как минимум по 10 позициям:

- 1) были моложе на 6 лет (6,0; 95 % CI (12,3—1,4));
- 2) реже поражались женщины (37,6 %; 95 % CI (0,51—0,99));
- 3) реже страдали артериальной гипертензией (66,7 %; 95 % CI (0,45—0,96));
- 4) реже ранее переносили мозговой инсульт (7,53 %; 95 % CI (0,18—0,63));
- 5) не отличались по другим факторам риска цереброваскулярной патологии (сахарный диабет, дислипидемия, курение, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий);
- 6) имели более тяжелое состояние при поступлении по NIHSS (15; 95 % CI (13—18));
- 7) преобладал криптогенный подтип ОИИ по TOAST (65,6 %; 95 % CI (27,1—63,9));
- 8) имели более частую геморрагическую трансформацию ОИИ, которая не зависела от предшествующего назначения глюкокортикостероидов, антикоагулянтов, антибиотиков (52,7 %; 95 % CI (50,1—54,9));
- 9) чаще имели мультифокальный характер с локализацией в разных полушариях головного мозга (41,9 %; 95 % CI (31,3—54,5));
- 10) имели более высокую (выше в 2 раза и более) госпитальную летальность (31,4 %; 95 % CI (27,3—36,0)).

Таким образом, несмотря на ряд общих клинико-нейровизуализационных признаков, пациенты с COVID-ассоциированными инсультами отличались от пациентов с ОИИ без инфекции, что следует учитывать с целью дифференциальной диагностики при поступлении этих пациентов в стационар.

### ОИИ у асимптомных (малосимптомных) пациентов с COVID-19

Анализ большинства проведенных ранее исследований показал преимущественное развитие ОИИ и ВМК у пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями COVID-19 [1—3, 10, 13]. В то же время в литературе дискутируется возможность развития ОИИ в фазе реконвалесценции у пациентов со слабыми респираторными симптомами COVID-19 либо у асимптомных без традиционных сосудистых факторов риска, но позитивных к SARS-CoV-2. Мы нашли только несколько исследований по этой проблеме [9, 14, 15]. В одном из них исследователи из Сингапура представили результаты исследования серии таких молодых пациентов (18 мужчин, возраст 18—50 лет), наблюдавшихся в течение 6 мес 2020 г. [15]. Это были наемные рабочие из Индии и Бангладеш, которые кучно проживали в дормиториях. Все они были асимптомны или имели слабовыраженные клинические симптомы COVID-19, что подтверждено серологическими тестами из назофарингеальных мазков. Картина ОИИ у всех развилась остро спустя 54,5 [0—130] дней с момента лабораторного подтверждения их инфицирования SARS-CoV-2. Тяжесть симптомов инсульта по NIHSS составляла 5 [1—25] баллов. Диагноз ОИИ установлен путем традиционного неврологического осмотра и подтвержден результатами нейровизуализации (СКТ, КТА, МРТ, МРА). Анализ результатов позволил авторам выявить у 10 (56 %) пациентов причину ОИИ в виде тромбоза крупных сосудов (у 6 из них выполнен системный тромболизис либо тромбоэкстракция). В 3 случаях ОИИ был, вероятно, кардиоэмболическим, у остальных — криптогенным. Таким образом, по данным авторов, распространенность COVID-ассоциированного инсульта в Сингапуре оказалась выше более чем в 2 раза, чем в мире, и составила 88,2 случая на 100 000 населения. Причины подобной высокой географической распространенности этой патологии в Сингапуре и возможные механизмы развития ОИИ авторы не обнаружили. В заключении исследователи постулируют возможность развития ОИИ у молодых пациентов, инфицированных COVID-19, без выраженных респираторных симптомов и традиционных сосудистых факторов риска. По их мнению, ОИИ могут быть частью клинических проявлений следующей волны пандемии COVID-19.

### Изменения системы организации медицинской помощи пациентам с COVID-ассоциированным инсультом

В настоящее время всем практикующим врачам в Беларуси для лечения пациентов с COVID-ассоциированным инсультом следует руководствоваться двумя основными документами:

1) временными рекомендациями Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об организации оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19» от 11.11.2021 № 1424;

2) протоколом «Диагностика и лечение заболеваний нервной системы» (2018).

Согласно этим документам лечение острого мозгового инсульта любой этиологии должно быть комбинированным, включать этиотропное, патогенетическое (в том числе раннюю реканализацию, реперфузию), нейропротективную терапию и симптоматическое лечение [1—3]. Кроме того, с учетом других (в частности респираторных) симптомов по показаниям этим пациентам должна проводиться дифференцированная терапия COVID-19.

В то же время в повседневной практике невролога важно использовать рекомендации Всемирной организации по борьбе синсультом (WSO) в условиях COVID-19, которые направлены на сохранение максимального объема помощи этим пациентам, но при этом обеспечивают безопасность медицинскому персоналу в условиях пандемии [14]. WSO рекомендует создать национальные протоколы для быстрой сортировки пациентов и стратификации рисков заражения. Персонал должен работать в средствах индивидуальной защиты при обследовании и сортировке пациентов с лихорадкой и респираторными симптомами, доставляющих скорой помощью в приемное отделение с подозрением на COVID-ассоциированный инсульт. Всем пациентам с этой патологией необходимо выполнять стандартные нейровизуализационные исследования с выделением отдельных маршрутов транспортировки или специальных кабинетов. После нейровизуализации необходима санитарная обработка подвижной части томографа между исследованиями. В случае окклюзии крупного сосуда пациента по возможности нужно направлять прямо на ангиографию, чтобы избежать контакта с дополнительным медицинским персоналом.

При лабораторном подтверждении COVID-19 у пациента с клиникой мозгового инсульта в условиях специализированного неврологического отделения рекомендовано использовать высокопоточную назальную оксигенацию и соблюдать prone-позицию. Внутривенный тромболизис в течение первых 4,5 ч или более с момента выявления симптомов у подходящих пациентов после нейровизуализации следует проводить тромболизис либо тромбоэкстракцию, несмотря на подтверждение COVID-19. Для консультации таких пациентов следует активно использовать средства телемедицины.

Таким образом, можно констатировать, что двухлетний опыт врачей и ученых по организации помощи пациентам с ранее неизвестной инфекцией COVID-19 многому научил. Сегодня мы уже можем правильно ответить на многие вопросы, касающиеся этиологии, патогенеза, клинических проявлений, осложнений инфекции, выбора терапии и главное — имеем выбор средств для ее профилактики. В то же время сохраняются вопросы, касающиеся COVID-ассоциированных инсультов, на которые пока нет ответа, поскольку нужно больше времени и накопление опыта.

К числу неясных вопросов можно отнести следующие:

1. Изменится ли частота COVID-ассоциированных инсультов по мере достижения глобальной вакцинации населения в различных странах мира?

2. Есть ли разница в патогенетических механизмах развития артериальных или венозных тромбозов, в том числе при различных подтипах инсульта?

3. Поможет ли экспериментальная модель на животных определить все факторы риска развития COVID-19?

4. Когда у пациентов с COVID-19 наблюдается наивысший риск развития инсульта и как долго он сохраняется?

5. Как отличается риск инсульта при легких и выраженных проявлениях COVID-19? Может ли вирусная нагрузка быть предиктором развития инсульта?

6. Какие препараты наиболее эффективны для первичной и (или) вторичной профилактики инсульта у пациентов с COVID-19?

#### Контактная информация:

Пономарев Владимир Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск.  
Сл. тел. +375 17 295-43-48.

**Участие авторов:**

Концепция исследования: В. В. П.  
Сбор и обработка материала: В. В. П.  
Написание текста: В. В. П., С. А. Ж.  
Редактирование: В. В. П., С. А. Ж.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев В. В., Подунов А. Ю., Лапин Д. С. и др. Клинико-патогенетические особенности церебрального инсульта у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020; 3: 46—56.
2. Гусев Е. И., Мартынов М. Ю., Бойко А. Н. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. Журн. невролог. и психиатр. 2020; 6: 7—16.
3. Пизова Н. В., Пизов Н. А., Соколов М. А. и др. Острые нарушения мозгового кровообращения и коронавирусная болезнь. Медицинский совет. 2020; 8: 18—25.
4. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Therapeutics. S. K. Saxena (ed.). Springer; 2020. 119 p.
5. Coronavirus Pandemic (COVID-19) in the data of 10.01.2022. <https://ourworldindata.org/coronavirus-data>.
6. Hauteclouque G., Kempf C., Arentz-Duga M. et al. Multifocal and microvascular involvement in ischemic stroke during COVID-19: a cohort study with comparison with non-COVID-19 stroke. *Front. Neurol.* 2021. doi:10.3389/fneur.2021.732194.
7. Lazcano U., Cuadrado-Godia E., Grau M. et al. Increased COVID-19 mortality in people with previous cerebrovascular disease: a population — based cohort study. *Stroke.* 2021. doi: 10.1161/STROKEANA.
8. Luo W., Lio X., Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurology.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10837-7>.
9. Misra S., Kolappa K., Prasad M. et al. Frequency of neurological manifestations in COVID-19 a systematic review and meta-analysis. *J. Neurology.* 2021. doi:10.1001/jamanetworkopen. 2021.7498.
10. Nannoni S., Groot R., Bell S., Markus H. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Jnt. J. Stroke.* 2021; 16(2): 137—49.
11. Qureshi A., Baskett W., Huang W. et al. Acute Ischemic stroke and COVID-19. *Stroke.* 2021; 52: 905—12.
12. Ramos-Araque M., Siegler J., Ribo M. et al. Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry. *BMS Neurology.* 2021. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02075-https>.
13. Stein L. K., Mayman N. A., Dharmoon M. S., Fifi J. T. The emerging association between COVID-19 and acute stroke. *Trends in Neurosciences.* 2021; 44(7): 527—37.
14. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic/On Behalf of the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. *Stroke.* 2020; 51: 1910—2.

15. Tu T., Seet C., Koh J. et al. Acute Ischemic Stroke during Convalescent phase of asymptomatic COVID-2019 infection in men. *Jama Network Open.* 2021; 4: 1—13.

## REFERENCES

1. Andreev V. V., Podunov A. Yu., Lapin D. S. i dr. Clinical and pathogenetic features of cerebral stroke in patients with new coronavirus infection (COVID-19). *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya.* 2020; 3: 46—56. [(in Russian)]
2. Gusev E. I., Martynov M. Yu., Boyko A. N. i dr. New coronavirus infection (COVID-19) and damage to the nervous system: mechanisms of neurological disorders, clinical manifestations, organization of neurological care. *Zhurn. neurolog. i psikiatr.* 2020; 6: 7—16. [(in Russian)]
3. Pizova N. V., Pizov N. A., Sokolov M. A. i dr. Acute disorders of cerebral circulation and coronavirus disease. *Meditsinskiy sovet.* 2020; 8: 18—25. [(in Russian)]
4. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Therapeutics.* S. K. Saxena (ed.). Springer; 2020. 119 p.
5. Coronavirus Pandemic (COVID-19) in the data of 10.01.2022. <https://ourworldindata.org/coronavirus-data>.
6. Hauteclouque G., Kempf C., Arentz-Duga M. et al. Multifocal and microvascular involvement in ischemic stroke during COVID-19: a cohort study with comparison with non-COVID-19 stroke. *Front. Neurol.* 2021. doi:10.3389/fneur.2021.732194.
7. Lazcano U., Cuadrado-Godia E., Grau M. et al. Increased COVID-19 mortality in people with previous cerebrovascular disease: a population — based cohort study. *Stroke.* 2021. doi: 10.1161/STROKEANA.
8. Luo W., Lio X., Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurology.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10837-7>.
9. Misra S., Kolappa K., Prasad M. et al. Frequency of neurological manifestations in COVID-19 a systematic review and meta-analysis. *J. Neurology.* 2021. doi:10.1001/jamanetworkopen. 2021.7498.
10. Nannoni S., Groot R., Bell S., Markus H. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Jnt. J. Stroke.* 2021; 16(2): 137—49.
11. Qureshi A., Baskett W., Huang W. et al. Acute Ischemic stroke and COVID-19. *Stroke.* 2021; 52: 905—12.
12. Ramos-Araque M., Siegler J., Ribo M. et al. Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry. *BMS Neurology.* 2021. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02075-https>.
13. Stein L. K., Mayman N. A., Dharmoon M. S., Fifi J. T. The emerging association between COVID-19 and acute stroke. *Trends in Neurosciences.* 2021; 44(7): 527—37.
14. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic/On Behalf of the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. *Stroke.* 2020; 51: 1910—2.
15. Tu T., Seet C., Koh J. et al. Acute Ischemic Stroke during Convalescent phase of asymptomatic COVID-2019 infection in men. *Jama Network Open.* 2021; 4: 1—13.

Поступила 10.01.2022.

Принята к печати 25.02.2022.

<sup>1</sup>В. Б. СМЫЧЕК, <sup>2</sup>И. А. КИРЕЕВА

## ЭТИКА И ДЕОНТОЛОГИЯ В РАБОТЕ ВРАЧА-ЭКСПЕРТА

<sup>1</sup>РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации, Минск, Беларусь,<sup>2</sup>Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Статья посвящена вопросам этики и деонтологии в практике врача-эксперта. Рассмотрены различные аспекты конфликтных ситуаций, возникающих в процессе общения врача и пациента. Раскрыта роль психологического фактора в возникновении конфликтных ситуаций. Сформулированы психосоциальные факторы, усложняющие процедуру медико-социальной экспертизы. Разъясняются такие понятия, как «рентная установка», «агgravация», часто встречающиеся в процессе медико-социальной экспертизы. Приводятся основные конфликтные ситуации при осуществлении медико-социальной экспертизы и пути решения конфликта.

**Ключевые слова:** врач-эксперт, пациент, конфликт, этика, деонтология.

The article is devoted to the issues of ethics and deontology in the practice of an proficient doctor. Various aspects of conflict situations arising in doctor-patient communication process are considered. The role of the psychological factor in the occurrence of conflict situations is revealed. Psychosocial factors complicating the procedure of medical and social evaluation are formulated. Such concepts as “rental installation”, “aggravation”, which are frequently met in the process of medical and social evaluation, are explained. The main conflict situations in medical and social evaluation and ways of solutions the conflict are given.

**Key words:** proficient doctor, patient, conflict, ethics, deontology.

HEALTHCARE. 2022; 4: 60—69.

ETHICS AND DEONTOLOGY IN THE PRACTICE OF PROFICIENT DOCTOR

V. B. Smychok, I. A. Kireeva

Повышение качества оказываемой медицинской помощи пациенту предполагает не только соблюдение стандартов и протоколов консервативного и оперативного лечения, проведения мероприятий медицинской реабилитации, но и осуществление медико-социальной экспертизы. Само направление на медико-социальную экспертизу свидетельствует о наличии у человека стойких последствий заболевания или травмы, приводящих к нарушению функций органов и систем и, как следствие, различной степени выраженности ограничений жизнедеятельности (передвижение, самообслуживание, общение и др.) [1]. При проведении экспертизы часто возникают конфликтные ситуации, обусловленные тем, что пациент претендует на группу инвалидности или другие социальные гарантии, которые ему на день освидетельствования по состоянию его здоровья, а также выраженности стойких ограничений жизнедеятельности, не положены. Возникает конфликт, разрешение которого требует, с одной стороны, высокого уровня профессиональной компетентности, соблюдения морально-этических основ при выполнении профессиональной дея-

тельности специалистом, а с другой — понимание сути проблемы непосредственно пациентом.

Возникновение конфликта может быть обусловлено той атмосферой, которая нередко наблюдается в учреждениях медико-социальной экспертизы, когда формируется непонимание между сторонами — врачом и пациентом. Разрешение проблемной ситуации требует не только высокого уровня профессиональной компетентности врача, но и соблюдения определенных морально-этических основ при осуществлении профессиональной деятельности [2].

Если этику в целом следует рассматривать как учение о морали (нравственности), ее развитии, принципах, нормах и роли в обществе, то медицинская этика рассматривает вопросы нравственности врача, включая совокупность норм его поведения и морали, чувство профессионального долга и чести, совести и достоинства. Она охватывает определенные нормы поведения медицинского работника на работе и в быту, его культуру, человеколюбие, физическую и моральную чистоплотность.

Соблюдение «профессиональной этики» крайне важно как в межличностных отношениях между врачами-экспертами, так и в отношениях «специалист — пациент».

Вторым важным аспектом, соблюдение которого является также очень важным в работе врача-эксперта, является соблюдение принципов деонтологии.

Термин «деонтология» (от греч. *deon* — должное + *logos* — учение) впервые был предложен английским философом Бентамом (J. Bentham) в XIX веке в философском контексте применительно к теории нравственности. Деонтология означает совокупность нравственных норм и «должного профессионального поведения» работника (то есть такого, какое оно должно быть) в соответствии с потребностями отрасли, в которой данный работник трудится [3].

Под медицинской деонтологией понимают принципы поведения медицинских работников, направленные на максимальное повышение пользы лечения, оказания других медицинских услуг и устранения последствий неполноценной медицинской работы. Другими словами, медицинская деонтология — дисциплина раздела прикладной этики, изучающая медицинскую этику, правила и нормы взаимодействия врача с коллегами и пациентом. То есть это учение о проблемах морали и нравственности в медицине, наука, занимающаяся изучением правил поведения врача по отношению к своим пациентам и врачей между собой.

По определению Б. В. Петровского, «медицинская деонтология — это совокупность этических норм при выполнении медицинским работником своих профессиональных обязанностей, а также принципов поведения профессиональных приемов психологического общения с обратившимися к врачу людьми» [4]. Соблюдение деонтологии крайне важно при осуществлении медико-социальной экспертизы, когда имеются разногласия между председателем экспертной комиссии и пациентом, разные мнения между врачами-экспертами в отношении вынесения экспертного решения в каком-либо конкретном случае.

Довольно часто пациенты не только обжалуют непосредственно экспертное решение, но и жалуются на «поверхностное», «некомпетентное», «грубое», «невнимательное», «жесткое», «оскорбительно-хамское» отношение

к ним со стороны медицинского персонала. Субъективная оценка гражданами качества медико-социальной экспертизы свидетельствует о необходимости корректировки сложившейся ситуации, влияющей на формирование отрицательного общественного мнения о службе медико-социальной экспертизы. Очевидно также и то, что медико-социальная экспертиза является одной из наиболее сложных медицинских услуг в психологическом плане: взаимодействие на уровне «пациент — специалисты экспертизы» сопряжены со множественными взаимосвязями социально-экономических, социально-бытовых и индивидуально-психологических факторов, формирующих высокий уровень эмоциональной напряженности.

По мнению Е. В. Морозовой и соавт., имеется необходимость в создании четких векторов, очерчивающих предмет деонтологической проблематики в практике специалистов учреждений медико-социальной экспертизы, которые должны касаться [5]:

— морально-этических аспектов взаимоотношений специалистов, участвующих в оказании государственной услуги по медико-социальной экспертизе и граждан, обращающихся в государственные учреждения медико-социальной экспертизы;

— морально-этических аспектов взаимоотношений между специалистами учреждений медико-социальной экспертизы и родственниками граждан, обращающихся в службу экспертизы;

— морально-этических аспектов допущения экспертных ошибок, возникающих в ходе проведения процедуры медико-социальной экспертизы, влекущих за собой ущемление прав больных и инвалидов;

— морально-этических аспектов ятрогений (высказываний и действий специалистов, влекущих за собой эмоционально-разрушающие последствия для человека);

— морально-этических аспектов межпрофессиональных взаимодействий в коллективе специалистов учреждений службы медико-социальной экспертизы.

В основе любого конфликта лежат некие противоречия, которые могут быть значительными, масштабными либо незначительными и даже ничтожными. Эти противоречия могут перерасти в конфликт в случаях, когда сталкиваются интересы двух разных личностей или

личности и какой-либо социальной группы государства. Данная ситуация характерна для проблематики медико-социальной экспертизы, когда сама по себе экспертиза уже является конфликтной. Тем не менее конфликтная ситуация возникает не всегда, а лишь в случаях, когда к данной ситуации присоединяется конкретный инцидент (повод).

Так, при вынесении экспертного решения, которое не соответствует ожиданиям гражданина, может сформироваться инцидент, вызванный одной стороной либо обеими сторонами. Безусловно, это не означает, что в каждом экспертном случае возникает конфликт, но когда имеет место какой-либо повод (инцидент), экспертный конфликт реализуется. Довольно часто этот конфликт обусловлен субъективными представлениями пациента в отношении своей болезни и ее последствий, своих возможностей и ожидаемой степени компенсации от государства. Со стороны специалистов медико-реабилитационной экспертной комиссии (МРЭК) конфликт обусловлен рамками тех законодательных, нормативно-распорядительных документов, которыми они пользуются при вынесении экспертного решения.

Аналогичная ситуация может возникнуть в результате освидетельствования ребенка с тем или иным нарушением здоровья. В Республике Беларусь детям может определяться степень утраты здоровья от первой (самой легкой) до четвертой (самой тяжелой). При этом первая степень утраты здоровья устанавливается детям с легкими нарушениями функций, приводящим к незначительным или легким ограничениям жизнедеятельности. Родителям специалисты МРЭК поясняют, что по достижении 18 лет при таком состоянии здоровья такой ребенок уже в статусе взрослого человека не будет признан инвалидом. Родители все понимают, соглашаются. Однако когда ребенку исполняется 18 лет и он не признается инвалидом, очень часто возникает конфликтная ситуация: как же так? Почему сняли инвалидность? И необходимо приложить очень много усилий, чтобы погасить конфликт и разъяснить еще раз нормативно-правовые вопросы данного экспертного случая.

Конфликт в процессе медико-социальной экспертизы может возникнуть и в случае, когда пациенту была успешно проведена реабилитация, что привело к уменьшению выраженности

ограничений жизнедеятельности, появлению возможности вернуться к работе в той или иной профессии. Ведь реабилитация в буквальном смысле касается изменения социального статуса человека. В случае частичной реабилитации у пациента понижается группа инвалидности, а полная реабилитация означает полную утрату инвалидности. Часто подобная ситуация создает пациенту социально-психологическую проблему, несмотря на наличие объективного улучшения его функционирования в окружающем мире. Как результат — многочисленные случаи недовольства, жалоб в различные инстанции, агрессивные разбирательства в учреждениях медико-социальной экспертизы.

Возникает парадокс: реабилитированный с медицинской точки зрения пациент требует психологической реабилитации как социальная личность. Получается, что медицинская реабилитация, улучшающая физиологическое состояние пациента, нередко является триггером для социальной дезадаптации вследствие утраты стабильного социально-экономического положения [5].

Специалисты-эксперты должны в обязательном порядке учитывать психологию личности пациента и уделять данному вопросу не формальное внимание, а прогнозировать возможные ситуации. Нужно помнить, что перед врачом всегда стоит конкретный человек со своей индивидуальной историей и судьбой.

Субъективное отношение человека к себе как к инвалиду в виде мотивационно-смысловых установок является одной из наиболее значимых личностных категорий для оценки при медико-социальной экспертизе с точки зрения адекватности их соответствия с мнением экспертов МРЭК [6—10].

Специалистам, работающим в службе экспертизы, известно, что если пациент пришел с определенной установкой, например, для получения III группы инвалидности, то все несоответствующие с его мнением решения экспертов вызовут реакцию конфронтации, неприятия и конфликта, степень эскалации которого будет зависеть от множества факторов: индивидуально-психологических особенностей освидетельствуемого, индивидуально-психологических (личностно-эмоциональных) и профессиональных характеристик врача, а также его психосоциальных знаний и навыков (понимания психологических аспектов экспертной

процедуры, знаний основ бесконфликтного общения, психологии инвалидности и др.) [5].

В экспертной практике нередко встречаются случаи, когда у пациента явно проявляется рентная установка — осознанное, целенаправленное стремление освидетельствуемого получить в результате экспертного решения юридически не корректные социальные льготы (преимущества).

Рентную мотивацию (поведение) не следует смешивать с законным (юридически корректным) правом человека на социальную защиту (льготы, пособия и т. д.) вследствие заболевания или дефекта. Рентная мотивация проявляется через деятельность человека, его поведение, высказывания, конкретные поступки. Однако рентная мотивация, хотя и лежит в основе установочного поведения, не обязательно приводит к нему.

Под установочным поведением понимается осознанное, целенаправленное предъявление освидетельствуемым заведомо ложной информации о состоянии своего здоровья, то есть осознанное, целенаправленное предъявление симптомов несуществующего заболевания (симуляция, метасимуляция, суперсимуляция), усиление симптомов имеющегося заболевания (аггравация), предъявление симптомов, утяжеляющих общее состояние организма («поиск симптомов»). К установочному поведению относят также попытку скрыть (преуменьшить) симптомы имеющегося заболевания (диссимуляция, дисаггравация) [11, 12].

«Поиск симптомов» — предъявление освидетельствуемым симптомов различных заболеваний, не укладывающихся в клинически очерченный синдром, для утяжеления общей картины своего состояния. Это примитивная форма установочного поведения. Наиболее часто она формируется при интеллектуальной недостаточности у лиц с не резко выраженным психоорганическим синдромом, у «примитивной» личности. Для формирования установочного поведения по типу «поиска симптомов» не обязательны настойчивость, упорство, сохранность волевых механизмов, знание медицинской литературы и т. д. Предъявляемая симптоматика черпается из различных, преимущественно бытовых, порой противоречивых источников (другие больные, знакомые, родственники, телепередачи, наводящие вопросы врача).

При «поиске симптомов» подэкспертному обычно не известны ни клиника заболевания, ни особенности течения, ни его последствия. Врач-эксперт должен иметь в виду, что «поиск симптомов» следует отграничивать от патопсихологического регистра симптоматики, в частности от неврастенического и ипохондрического синдромов [13]. Для такого отграничения необходимо проводить тщательный анализ личности обследуемого (интеллект, характер, темперамент, направленность); проанализировать особенности преморбидной и постморбидной личности; ориентироваться в сути невротических и невротоподобных расстройств, их динамике и трансформации. Целесообразно также оценить состояние психических процессов и уровень интеллектуального развития для выявления возможных когнитивных расстройств или олигофрении. При анализе личности следует также учитывать возможность личностных девиаций. Вместе с тем целесообразно подчеркнуть, что при подозрении на «поиск симптомов» экспертная комиссия должна прежде всего исключить невротическую и невротоподобную симптоматику. Опыт показывает, что нередко после уточнения, в случаях, когда предполагался «поиск симптомов», имели место пограничные состояния, то есть нервно-психические расстройства патопсихологического уровня реагирования личности.

Нередко одной из экспертных ошибок является поверхностный вывод: рентная мотивация известна, следовательно, имеется установочное поведение. Для утверждения о наличии установочного поведения необходим интегративный, системный анализ основных дезадаптирующих синдромов, их стойкости и степени выраженности, течения заболевания, его типа и темпа в сочетании с оценкой личности освидетельствуемого (темперамент, интеллект, характер, особенно мотивационная сфера — ценности, установки, самооценка, уровень притязаний, социальная или асоциальная направленность и т. д.). Естественно, что в основе установочного поведения лежит рентная мотивация. Однако рентная мотивация освидетельствуемого может быть глубоко скрыта от врачей лечебных учреждений и врачей-экспертов. Поэтому в основе установления факта установочного поведения должен лежать не поиск рентных мотивов, а глубокий клинико-психологический анализ симптоматики, ее особенностей,

степени выраженности и стойкости в сочетании с анализом личности освидетельствуемого [11—13].

Поскольку любая врачебная экспертиза (военно-врачебная; судебно-медицинская, в том числе судебно-психиатрическая; медико-социальная) носит социально-ориентированный характер, то есть решает различные социальные проблемы человека, то, по существу, экспертная комиссия является посредником между человеком и ведомством. При помощи комиссии ведомство и освидетельствуемый пытаются урегулировать возникшие между ними отношения, решить те или иные социальные проблемы и вопросы. В процессе экспертизы между освидетельствуемым и экспертной комиссией возникает особая социально-психологическая ситуация — экспертиза. В этой ситуации стремления освидетельствуемого обычно четко социально ориентированы (годен — негоден, вменяем — невменяем, инвалид — не инвалид; связь инвалидности с ранением, производственной травмой, профессиональным заболеванием и т. д.), поэтому рентное и установочное поведение следует рассматривать в рамках психологического уровня реагирования личности на ситуацию «экспертиза», «болезнь», «инвалидность». Обращения освидетельствуемых в МРЭК по социальным показаниям, а также в связи с изменением критериев определения группы инвалидности не могут считаться установочным поведением. Серьезной ошибкой экспертов МРЭК является их нежелание или неумение оценивать патопсихологический уровень реагирования личности на болезнь, который также нередко оценивается в рамках установочного поведения.

Выводы экспертов об установочном поведении обычно вытекают из особенностей предъявляемой симптоматики, в частности, если она расходится с параклиническими данными обследования, и в случаях, когда игнорируются рисунок поведения, характер жалоб, ограничения жизнедеятельности, обусловленные патопсихологическим либо психопатологическим регистром реагирования личности. Объективизация синдромов патопсихологического регистра является одной из задач клинического психолога-эксперта. Психолог также может более профессионально оценить особенности личности освидетельствуемого. При

решении вопроса об установочном поведении важна и оценка особенностей имеющейся социальной ситуации. В таких случаях существенную помощь могут оказать данные социального обследования [14, 15].

Вместе с тем следует подчеркнуть, что если клинические проявления установочного поведения описываются врачом-экспертом соответствующей специальности, то сам факт его наличия устанавливается коллегиально [11, 13].

Таким образом, формы установочного поведения вытекают из особенностей предъявляемой симптоматики (существующего или несуществующего заболевания или его обострения), индивидуальных особенностей личности освидетельствуемого, особенностей социальной ситуации, в которой он находится, и имеющейся у него рентной мотивации. Поэтому каждый член комиссии должен четко ориентироваться в формах установочного поведения, путях их выявления, принципах ограничения от проявлений патопсихологического уровня реагирования личности, симптоматики психотического регистра и соматических расстройств.

Существуют определенные психосоциальные факторы, усложняющие процедуру медико-социальной экспертизы. Во-первых, это фактор противоречия в отношении справедливости будущего экспертного решения.

Вторым фактором следует назвать временной. В отношении этого фактора необходимо отметить следующее. Как правило, пациент встречается с врачом-экспертом на достаточно непродолжительный период (особенно если речь идет об экспертизе в первичном звене, перегруженном потоком пациентов), за время которого и происходит взаимодействие сторон, участвующих в процессе освидетельствования.

Ограниченное время контакта не позволяет обеим сторонам наладить атмосферу доверительности и безопасности. Пациенту кажется, что он недостаточно изложил свои жалобы, историю болезни, проблемы в жизни. Специалистов-экспертов ограниченный временной фактор ставит в достаточно сложные условия в плане как принятия единственного правильного экспертного решения, так и разъяснения пациенту нормативных тонкостей и деталей. В случае подробного разъяснения аспектов, касающихся освидетельствования и реабилитации, от пациента можно услышать: «Вы знаете, если



бы мне на районной МРЭК все так понятно разъяснили, я бы к вам сюда не приехал».

Третьим психосоциальным фактором является фактор неравноправия взаимодействующих в экспертизе сторон. Психологический смысл данного феномена обозначает то, что экспертное мнение профессионала, обладающего правом решающего голоса, априори более компетентно, так как «эксперт знает лучше». То есть имеет место как бы психологическое возвышение врача-эксперта над освидетельствуемым. И в самом деле, на практике бывают случаи, когда «властная мотивация» эксперта может реализоваться в его поведении в форме пренебрежительного, повелительно-назидательного отношения. В таких случаях пациент чувствует «психологическую уязвленность», что в итоге формирует недовольство и целый спектр негативных чувств, реализуемых в жалобах в высшие инстанции.

Таким образом, как указывают Е. В. Морозова и соавт., «психологическая специфика экспертного процесса и перечисленные факторы, обуславливающие формирование конфликтной основы в контексте экспертизы, выдвигают высочайший уровень требований к специалистам, участвующим в данном социальном взаимодействии в отношении психологической информированности о значимых факторах риска и обученности навыкам эффективной коммуникации, бесконфликтного общения и поведения с учетом этико-деонтологических принципов» [5].

Специалистам необходимо усвоить, что все члены экспертной команды должны общаться с освидетельствуемыми тактично, вежливо и не «научнообразно», а на доступном для него языке, в противном случае на эмоциональном уровне пациент останется неудовлетворен «непонятостью», на когнитивном уровне не уяснит значимой и необходимой для себя информации, а на мотивационно-поведенческом уровне в связи с неудовлетворенностью качеством общения у него сформируется желание пожаловаться на «несправедливо принятое решение и невнимательность специалистов» и оспорить его [5, 8].

В экспертной практике нередки случаи, когда врачи считают, что пациент желает ввести комиссию в заблуждение, то есть имеет место явление аггравации. Под аггравацией (от лат. *gravitas* — тяжелый, *aggravare* — усиливать тяжесть) принято подразумевать преувеличе-

ние пациентом отдельных симптомов и функциональных состояний, наличие или отсутствие которых как раз и объективируется при экспертной диагностике (в том числе в психологическом обследовании). Действительно, аггравация — частый вид установочного поведения, часто встречается у пациентов во время их освидетельствования в МРЭК.

Однако следует помнить, что аггравация свойственна психопатическим и ипохондрическим личностям, которые прислушиваются и приглядываются ко всякому изменению в состоянии своего здоровья, относятся с повышенным вниманием к малейшим болезненным расстройствам. Такие пациенты охотно и по всякому поводу жалуются на свои болезненные ощущения, пространно о них рассказывают, одновременно преувеличивая в своих жалобах действительно имеющиеся у них расстройства во много раз просто из желания вызвать к себе сострадание, сочувствие. Особенно это относится к субъектам легко внушаемым, у которых источником аггравации и симуляции иногда могут быть неосторожные действия или слова врача.

Неосторожные замечания или действия врача, неправильно понятые или истолкованные легко внушаемым субъектом, могут вызвать у него иногда такие тяжелые функциональные расстройства, что человек может стать совершенно нетрудоспособным. Вылечить такую внушенную врачом болезнь бывает иной раз труднее, чем настоящее заболевание. Безобидная аггравация наблюдается у пациентов, желающих обратить на себя внимание врача, получить у него совет, ускорить вмешательство, быть лучше обследованными. Аггравация может возникнуть от желания пациента избежать болезненных манипуляций или от боязни их и т. д. Агграванту нет нужды измышлять и инсценировать болезненные симптомы, так как они у него уже имеются и он их только преувеличивает [16, 17].

Пациентов, склонных к аггравации, отличают известная сохранность личности и осознание своего дефекта. Резко выраженное слабоумие полностью исключает аггравацию. В зависимости от интеллектуального снижения притворное поведение может быть элементарным, примитивным или, напротив, клинически более сложным, с различными проявлениями, типичными, по мнению симулирующего, для

психического заболевания. В целом, чем более наивна, нелепа и обнажена по своим целевым тенденциям симуляция, тем глубже интеллектуальная недостаточность симулянта [11, 14].

Высокий интеллектуальный потенциал, настойчивость, упорство, знание медицинской литературы совсем не обязательны. Агграванту известны особенности заболевания, его динамика, трансформация и смена синдромов, лечение и т. п.

Во всех видах врачебной экспертизы при подозрении на аггравацию необходимо сопоставление субъективных жалоб и объективных данных, тщательное, целенаправленное наблюдение персоналом, желательно в условиях стационара, в ситуации «экспертиза» и вне ее.

Недоучет анамнестических сведений и обоснование диагноза только по особенностям психического статуса в отдельных случаях могут привести к экспертным ошибкам. Важно также иметь в виду, что при аггравации, как и при всякой другой форме симуляции, как правило, происходит не целостное изображение психического расстройства, а лишь усиление некоторых проявлений болезни.

Однако категорически нельзя утверждать, что все пациенты, пришедшие на освидетельствование, агграванты или имеют установочное поведение. Их «установочное поведение» заключается в том, что они ожидают социальной поддержки и защиты в виде определения группы инвалидности «как компенсации за их душевные и физические страдания». Это обязательно должен помнить каждый врач-эксперт. Стереотипное отношение к пациенту как к агграванту недопустимо с деонтологических позиций, так как искажает реальное (объективное) восприятие и предопределяет экспертное решение не в пользу пациента, опять же порождая конфликт.

Врачу-эксперту следует помнить, что общение с пациентом определяется как процесс, обеспечивающий обмен информацией между двумя сторонами. Врач при общении должен быть внимательным, дружелюбно-открытым, его поведение должно быть успокаивающим. Категорически не рекомендуется в процессе коммуникативного общения при проведении медико-социальной экспертизы использовать доминантный, спорный, катего-

ричный, раздражительный, равнодушный, навязчивый стиль.

Имеют место случаи, когда врач, не осознавая последствий своих действий, общаясь менторским тоном, иногда не замечая перехода на повышенные тона, создает прочную конфликтную основу, провоцируя негатив граждан, перерастающий в открытый конфликт — ругань, письменные жалобы, протесты.

Обеспечение бесконфликтного коммуникативного пространства специалистами учреждения медико-социальной экспертизы возможно, если каждый участвующий в предоставлении данной услуги будет соблюдать следующие правила:

- акцентировать внимание на ограничения жизнедеятельности, а не на оценке образа жизни экспертного больного, возможно, приведшего к заболеванию;

- не навязывать свое мировоззрение, образ жизни;

- избегать морального осуждения;

- не демонстрировать свое отношение к представителям маргинальных групп;

- не допускать необоснованных заявлений, в том числе по проведению медико-социальной экспертизы, вследствие собственных негативных установок, сформированных под влиянием социальных мифов, стигматизации, чувств безразличности, осуждения и неприятия;

- строго соблюдать законодательство в области сохранения врачебной тайны о заболевании пациента независимо от имеющегося диагноза.

Обобщая вышеизложенное, можно сформировать основные конфликтные ситуации в медико-социальной экспертизе и пути решения конфликта (таблица).

Следовательно, можно сформулировать следующие важные принципы общения врача-эксперта с пациентом, которые помогут достичь цели эффективной коммуникации, не травмируя ни психику врача, ни психику освидетельствуемого [5].

1. Необходимо учитывать особенности лиц, психологически пострадавших от заболеваний, так как пациента легко ранить грубостью и невниманием. Неэтичные, ятрогенные высказывания усугубляют эмоциональную травму пациента, нанесенную болезнью.

2. Необходимо проявлять личностно-ориентированный подход к каждому экспертному

## Типология конфликтных ситуаций и пути их решения

Конфликтная ситуация	Пути решения
Конфликтная ситуация, обусловленная психологически сложным поведением освидетельствуемого, его родственников или законных представителей	Высокое коммуникативное мастерство специалистов МРЭК, обладающих не только профессиональной, но и психологической компетентностью. Соблюдение норм этики и деонтологии. Аргументированное разъяснение пациенту принятого экспертного заключения
Конфликтная ситуация, спровоцированная неэтичным поведением специалистов МРЭК	Повышение психологической компетентности специалистов МРЭК для соблюдения норм этики и деонтологии, технологий общения и бесконфликтного поведения. Создание в учреждении качественной экспертной среды с учетом психологических факторов, влияющих на психоэмоциональный комфорт граждан, явившихся в МРЭК
Конфликтная ситуация, обусловленная некомпетентностью врачей лечебного учреждения, направившего пациента на МРЭК	Аргументированное, этическое разъяснение пациенту принятого экспертного решения. Разъяснительная работа со специалистами лечебных учреждений о соблюдении границ профессиональной компетентности и недопустимости формирования у пациентов завышенных, ложных ожиданий в отношении экспертного решения
Конфликтная ситуация, обусловленная динамическими изменениями статуса инвалида	Этичное, грамотное и убедительное разъяснение вопросов динамики инвалидности с нормативно-правовым обоснованием принятого экспертного решения, лично-ориентированным подходом к жизненной ситуации конкретного пациента. Разъяснение вопросов, касающихся реабилитации, процентов утраты профессиональной трудоспособности, причины инвалидности, группы инвалидности (степени утраты здоровья)
Конфликтная ситуация, вызванная особенностями процедуры освидетельствования (ограниченный фактор времени, доминирующая позиция эксперта)	Устранение причин, обостряющих недовольство граждан при посещении МРЭК. Исключение грубого и неэтичного отношения к пациенту. Повышение психологической компетентности специалистов. Мониторинг и профилактика эмоционального выгорания специалистов
Конфликтная ситуация, вызванная неэффективностью организации доступной, качественной экспертной среды: наличие барьеров окружающей среды, отсутствие пандусов, лифтов, информационных указателей и др.	Организация безбарьерной окружающей среды, эффективной экспертной среды с учетом психологических факторов, влияющих на психоэмоциональный комфорт человека. Организация наличия разъяснительной и справочной информации. Повышение компетентности персонала в вопросах этики и деонтологии, технологий общения и бесконфликтного поведения
Конфликтная ситуация, обусловленная агривантным поведением пациента	Высокая профессиональная компетентность специалистов, тактичное, сдержанное взаимодействие с освидетельствуемым, внимательное отношение к пациенту, разъяснение вопросов, касающихся инвалидности и реабилитации. Повышение профессиональности и социально-психологической компетентности специалистов по вопросам объективизации агривантного поведения
Конфликтная ситуация, обусловленная несоблюдением письменного этикета	Повышение профессиональной компетентности специалистов в области делового этикета, устранение случаев небрежности в написании домашнего адреса, фамилии, имени, отчества, года рождения, описок, опечаток и т. п.
Конфликтная ситуация, обусловленная телефонным этикетом	Повышение профессиональной компетентности специалистов в области делового этикета (ведение телефонных разговоров). Исключение грубости, небрежности в разговоре, нечеткости, непоследовательности в изложении сути дела. Доходчиво объяснять схемы проезда, необходимого перечня документов, обследований и т. д.
Конфликтная ситуация, обусловленная противоправными действиями граждан (обвинения, попытка подкупа, хулиганские действия)	Соблюдение нормативно-правовой процедуры освидетельствования, владение техникой общения в конфликтной ситуации, действия строго в нормативно-правовом поле. Мониторинг и профилактика эмоционального выгорания специалистов

пациенту, так как перед нами прежде всего человек, личность. Нужно помнить, что индивидуально-психологические особенности (уровень интеллекта, характер и жизненный опыт пациентов) разные, как, впрочем, у всех людей. Пациент может иметь свое мнение. Его видение ситуации, скорее всего, отличается от видения врача-эксперта. Нужно выразить уважение к точке зрения пациента, деликатно поправить, не унизив чувство его достоинства. Необходимо уметь общаться с каждым.

3. Нужно стараться понять и осознать чувства и мысли пациента с тяжелым инфекционным (либо наркологическим) заболеванием, находящегося в сложных условиях адаптации к жизни. Нельзя осуждать его, строить догматические суждения о природе возникновения данных заболеваний. Нужно стараться абстрагироваться, мыслить позитивно, действовать в рамках отведенных компетенций.

Таким образом, соблюдение правил этики и деонтологии в значительной степени зависит не только от профессиональной подготовки врача-эксперта, но и от его воспитания, способности к сопереживанию, культуры, образованности, деликатности, интеллигентности, устойчивой профессиональной мотивации (в том числе в отношении выполнения своего профессионального долга). Это не только будет способствовать принятию правильного экспертного решения, но и поможет избежать многих конфликтов как в общении с пациентом и его родственниками, так и внутри коллектива специалистов-экспертов, улучшит эмоционально-психологическую обстановку в экспертном учреждении.

#### Контактная информация:

Смычек Василий Борисович — д. м. н., профессор, директор РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации. Д. Юхновка, с/с Колодищанский, 93, 223027, Минский р-н, Минская обл.  
Сл. тел. +375 17 516-69-18.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. Б. С., И. А. К.  
Сбор и обработка материала: В. Б. С., И. А. К.  
Написание текста: В. Б. С., И. А. К.  
Редактирование: В. Б. С.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Смычек В. Б. Оценка ограничений жизнедеятельности при определении инвалидности: инструкция по применению. Минск; 2010. 104 с.
2. Разин А. В. Этика: учебник для вузов. Москва: Академический проспект; 2006. 624 с.
3. Билибин Д. Ф. Горизонты деонтологии. Вести АМН СССР. 1979; 8. 35 с.

4. Петровский Б. В. Деонтология в медицине. В 2 т. Москва; 1988.

5. Морозова Е. В., Дымочка М. А., Козлов С. И. и др. Этика и деонтология в практической деятельности специалистов учреждений медико-социальной экспертизы, тактика бесконфликтного поведения: методическое пособие. 2013. 126 с.

6. Макшанов И. Я. Врачебная деонтология: учебное пособие для медицинских институтов. Москва; 1998.

7. Морозова Е. В. Внутренняя картина инвалидности (генез, структура, функции, свойства). Сборник научных статей «Медико-социальная экспертиза и реабилитация». 2008; 1: 42—6.

8. Морозова Е. В. Внутренняя картина инвалидности. Психология инвалидности: хрестоматия. Воронеж: МОДЭК; 2011: 133—46.

9. Морозова Е. В. Роль и значение психологической реабилитации личности в экспертно-реабилитационном процессе. Сборник научных статей «Медико-социальная экспертиза и реабилитация». 2010; 1: 54—7.

10. Морозова Е. В. Субъективное отношение к инвалидности как основной фактор социально-психологической адаптации личности. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2009; 2: 144—50.

11. Войтенко Р. М. Клинико-экспертная психология: руководство для клинических психологов. СПб.: Фолиант; 2016. 260 с.

12. Войтенко Р. М. Основы реабилитации и социальной медицины. СПб.; 2011. 104 с.

13. Войтенко Р. М. Социальная психиатрия с основами медико-социальной экспертизы и реабилитации. СПб.; 2015. 192 с.

14. Смычек В. Б. Симуляция и аггравация в экспертной практике. Минск: Колоград; 2019. 42 с.

15. Смычек В. Б. К вопросу медицинского осмотра пациентов с установочным поведением при проведении медико-социальной экспертизы, медицинского освидетельствования. Сборник научных статей «Медико-социальная экспертиза и реабилитация». 2018; 20: 107—11.

16. Авдеев М. И. Пособие по судебной медицине для военных юристов и военных врачей. Москва: Юриздат Медгиз; 1943. 44 с.

17. Авдеев М. И. Судебно-медицинская экспертиза. Симуляция и членовредительство. Пособие по судебной медицине для военных юристов и военных врачей. 1943. Режим доступа: <http://stomfaq.ru/odnim-iz-istochnikov-geroizma-krasnoj-armii-geroizma-sovetskog/index13.html#pages>

## REFERENCES

1. Smychek V. B. Assessment of life limitations in determining disability: instructions for use. Minsk; 2010. 104 s. [(in Russian)]
2. Razin A. V. Ethics: textbook for universities. Moscow: Akademicheskij Prospekt; 2006. 624 s. [(in Russian)]
3. Bilibin D. F. Horizons of deontology. Vesti AMN USSR. 1979; 8. 35 s. [(in Russian)]
4. Petrovsky B. V. Deontology in medicine. In 2 volumes. Moscow; 1988. [(in Russian)]

5. Morozova E. V., Dymochka M. A., Kozlov S. I. *i dr. Ethics and deontology in the practical activities of specialists of institutions of medical and social assessment, tactics of conflict-free behavior: a methodological guide*. 2013. 126 s. [(in Russian)]
6. Makshanov I. Ya. *Medical deontology: a textbook for medical institutes*. Moscow; 1998. [(in Russian)]
7. Morozova E. V. *Internal picture of disability (genesis, structure, functions, properties)*. Collection of scientific articles «Medical and social expertise and rehabilitation». 2008; 1: 42—6. [(in Russian)]
8. Morozova E. V. *Internal picture of disability. Psychology of disability: a textbook*. Voronezh: MODEK; 2011: 133—46. [(in Russian)]
9. Morozova E. V. *The role and importance of psychological rehabilitation of the individual in the expert rehabilitation process: Collection of scientific articles «Medical and social expertise and rehabilitation»*. 2010; 1: 54—7. [(in Russian)]
10. Morozova E. V. *Subjective attitude to disability as the main factor of social and psychological adaptation of the individual*. Vestnik Vserossiyskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsialnoy ekspertize, reabilitatsii i reabilitatsionnoy industrii. 2009; 2: 144—50. [(in Russian)]
11. Voitenko R. M. *Clinical and expert psychology: a guide for clinical psychologists*. SPb.: Foliant; 2016. 260 s. [(in Russian)]
12. Voitenko R. M. *Fundamentals of rehabilitation and social medicine*. SPb.; 2011. 104 s. [(in Russian)]
13. Voitenko R. M. *Social psychiatry with the basics of medical and social expertise and rehabilitation*. SPb.; 2015. 192 s. [(in Russian)]
14. Smychek V. B. *Simulation and aggravation in expert practice*. Minsk: Kolograd; 2019. 42 s. [(in Russian)]
15. Smychek V. B. *On the issue of medical assessment of patients with attitude behavior during medical and social assessment, medical assessment*. Collection of scientific articles «Medical and social expertise and rehabilitation». 2018; 20: 107—11. [(in Russian)]
16. Avdeev M. I. *Handbook of forensic medicine for military lawyers and military doctors*. Moscow: Yurizdat Medgiz; 1943. 44 s. [(in Russian)]
17. Avdeev M. I. *Forensic medical assessment. Simulation and self-mutilation. A manual on forensic medicine for military lawyers and military doctors*. 1943. Rezhim dostupa: <http://stomfaq.ru/odnim-iz-istochnikov-geroizma-krasnoj-armii-geroizma-sovetskog/indexl3.html#pages> (20 December 2018). [(in Russian)]

Поступила 28.01.2022.

Принята к печати 25.02.2022.



Каждый научный работник, наряду с сугубо профессиональной компетенцией, должен уметь выступать публично. А. П. Чехов писал: «В сущности, ведь для интеллигентного человека дурно говорить можно бы считать таким же неприличием, как не уметь читать и писать, и в деле образования и воспитания — обучение красноречию следовало бы считать неизбежным». Существует мнение: как человек мыслит, так он и говорит, однако это не так. Далеко не каждый в состоянии увлекательно и ярко выразить свои мысли в устной речи. Умение говорить образно и красиво – ценнейший дар, который помогает адаптироваться к любой ситуации, произвести впечатление, добиться поставленной цели. К сожалению, владение искусством устной речи встречается все реже.

Деятельность специалистов, профессия которых связана с произнесением речей, чтением лекций, выступлением с докладами, немыслима без знания принципов и правил риторики. Достигается это изучением лучших образцов ораторского искусства и постоянным совершенствованием личного мастерства. Иногда говорят, что публичное выступление ценится не за форму, а за содержание. Несомненно, речь требует прежде всего мыслей и идей, однако верно и другое — выступление не произведет впечатления и не будет иметь успеха, если речь произнесена невыразительно, вяло и скучно. Не все это понимают, отчего выступления, даже безупречные по содержанию, страдают бедностью языка, не вызывают интереса, а порой и просто усыпляют.

Уметь говорить — это одновременно и уметь слушать, адаптировать слова и манеру выражаться к эмоциям и ожиданиям слушателей. По форме выступление представляет собой монолог, однако, по сути, это мысленный диалог. Аудитория не едина, а состоит из отдельных личностей, с которыми нужно быть готовым вступить в общение, уловить вопросы, которые могут быть заданы, возражения и контраргументы. Чтобы вызвать расположение, оставить в памяти яркий след, надо подчинить слушателей своему интеллекту, а для этого нужно владеть речевой культурой, эмоциональным настроением, способностью заинтересовать и удерживать внимание.

Надеемся, статья «Секреты лекторского мастерства» поможет нашим читателям освоить приемы общения со слушателями при чтении лекций.

*Редколлегия*

Ю. К. АБАЕВ

## СЕКРЕТЫ ЛЕКТОРСКОГО МАСТЕРСТВА

Редакция журнала «Здравоохранение», Минск, Беларусь

В статье рассмотрено значение навыков публичного выступления как одного из важных условий успеха в профессиональной карьере. Дана оценка публичного выступления, раскрыты особенности устной речи, ее отличие от звучащей письменной речи. Обозначены трудности в процессе выступления, представлены приемы удержания внимания слушателей. Подчеркнута важность использования художественных средств языка для достижения выразительности речи. Систематизированы основные «секреты» выступления, применение которых способствует повышению уровня лекторского мастерства.

**Ключевые слова:** лекция, лектор, устная речь, публичное выступление, мастерство.

The article discusses the importance of public speech skills, as one of the important conditions for success in a professional career. An assessment of a public speech is given, the features of oral speech disclosed, its difference from the sounding written speech. The difficulties in the process of speech are indicated, the receptions of the attention of listeners are presented. The importance of using artistic means of language to achieve expressiveness of speech is emphasized. The main “secrets” of the public speech have been systematized, the use of which contributes to increasing the level of lecture skills.

**Key words:** lecture, lecturer, oral speech, public speech, skill.

Если слушатели смотрят на часы, это еще ничего.  
Хуже, когда они начинают трясти часы,  
чтобы проверить, не остановились ли они.

*У. Биркетт*

Речь — один из важнейших факторов, по которым воспринимается и оценивается человек. Речь можно сравнить с игрой на инструменте. Сколько людей, столько и исполнителей. Культура речи — это владение словом, языком, и дело не только во впечатлении, которое производит речь. Слова — это оболочка мыслей. Если слова выбраны неудачно, самые ценные мысли так и останутся у их владельца. Культура устной речи заключается в сознательном отборе и использовании тех языковых средств, которые помогают общению [1—4].

Выступление только тогда производит благоприятное впечатление, когда оратор говорит живым языком и учитывает реакцию слушателей. Устная речь отличается от письменной более короткими предложениями, простотой построения фраз, употреблением разговорной лексики, некоторым отступлением от грамматических и стилистических норм, включением междометий, эмоциональной окрашенностью. Не случайно И. Гете считал напечатанную речь только бледным отражением той жизни, которая в ней горела, когда речь творилась [5—7].

Желательно, чтобы язык лектора был образным и доступным. «Настоящая мудрость всегда выражается просто, — говорил А. М. Горький, — чем проще язык, чем образнее язык, тем лучше вы будете поняты». Яркость и выразительность речи повышается при введении в текст лекции обращений, вопросов, восклицаний, прямой речи. Чтобы лекция была более впечатляющей прибегают к цитатам, афоризмам, пословицам, поговоркам [8—11].

Для устной речи характерны вопросительные предложения, обращения, диалогизация, вопросно-ответный ход, вводные слова, использование личных местоимений и глаголов в побудительном наклонении («мы видим, что...», «как вы знаете...», «подумаем...», «вспомните...» и др.). И, конечно, устную речь сопровождают внеязыковые средства: интонация, жесты, мимика, которые дополняют, а порой изменяют значение слов или делают их более выразительными. Хорошая устная речь обладает достоинствами, которых нет у звучащей письменной речи: она понятна, ее содержание усваивается сразу же, она побуждает

мысль и запоминается. Небрежная, с грамматическими ошибками и неправильно построенными фразами речь вызывает ощущение болота, в котором тонут мысли, в то время как чистая речь воспринимается как журчащий ручей, который их несет [12—14].

Соблюдение грамматических правил — недостаточное условие хорошей речи. Секрет в том, чтобы из всего многообразия «правильных» слов и выражений выбрать самое точное, уместное и выразительное. Сравним слова: кушать, питаться, есть, насыщаться, лопать, принимать пищу. Они обозначают одно и то же, но уместность того или другого определяется речевой ситуацией. Подбирая слова для выступления необходимо все время иметь в виду основную цель своей речи: передать информацию аудитории и воздействовать на нее. И, конечно, помнить о том, что без общения со слушателями никакая цель не будет достигнута [15—17]. Таким образом, в ораторской речи воплощаются три функции языка: 1) общение; 2) сообщение; 3) воздействие.

Выразительно звучащая речь способна произвести завораживающее впечатление на слушателей. В воспоминаниях о выдающихся лекторах всегда присутствует рассказ о том, как звучал их голос [1]. Каждый человек обладает не только индивидуальной внешностью, но и своим речевым портретом, слагаемыми которого являются: 1) звучание голоса (сила, высота, темп речи, дикция, произношения слов, тембр, интонация); 2) язык (особенности лексики, построение фраз, стиль речи, способ выражения мыслей); 3) манеры (поза, жесты, мимика, взгляд) [14].

Особую выразительность речи придает использование художественных средств языка. Они делают доступными самые сложные мысли, украшают речь и вкуче с выразительно звучащим голосом способны доставить истинное наслаждение слушателям, даря удивительное и прекрасное ощущение истинного искусства. К таким средствам относятся синонимы. Использование сравнений — прекрасный способ сделать речь интересной, доходчивой, запоминающейся. Например, «лектор без плана подобен слепому, который ведет другого слепого»

(Д. Карнеги). Украшают речь, пробуждают чувства слушателей тропы — слова в переносном значении. Эпитет — образное определение, передающее отношение говорящего к предмету. Метафора — скрытое сравнение. Метонимия — слово, которое заменяет название предмета. Гипербола — непомерное увеличение каких-либо качеств явления. Литота — чрезмерное уменьшение каких-то качеств. Ирония — слово или выражение, употребляемое в смысле обратном буквальному, для высмеивания какого-либо явления. Олицетворение — перенесение свойств человека на неодушевленные предметы и отвлеченные понятия. Многие ораторы любят использовать пословицы, поговорки, крылатые выражения. Они не только украшают речь, но, главное, способны точно, кратко и выразительно передать самый сложный смысл [5, 18].

Как развивать выразительность речи? Для этого нужно много читать, учиться у мастеров слова. Но главное все же не в этом. Н. М. Карамзин писал: «Богатство языка есть богатство мыслей». Аналогичное мнение у С. Я. Маршак: «Для того чтобы родились своеобразные и оригинальные обороты речи, нужны оригинальные и своеобразные мысли и чувства». Нельзя чувствовать и знать слово, если не чувствуешь и не знаешь действительности [11, 19].

Хорошая подготовка к выступлению избавляет лектора от многих проблем. Как заметил выдающийся судебный оратор А. Ф. Кони: «Размер волнения обратно пропорционален затраченному на подготовку труду или, вернее, результату подготовки» [16]. Чтобы выступление достигло цели, задайте себе три вопроса: 1) кому я буду говорить? 2) для чего? 3) что должны уяснить слушатели? «Чтобы дойти до сердца слушателей, нужно выйти из футляра своих представлений и взглянуть на тему ее (аудитории) глазами» (Р. Хофф) [11].

Традиционное обучение использует объяснительно-иллюстративный метод, при этом лектор сообщает готовые знания, а слушатели в той или иной мере усваивают их. Однако этого недостаточно. Лекция должна ставить проблемы, стимулировать мышление. «Лекция — это не “громкое долбление”, а громкое мышление» (Б. Ц. Бадмаев) [11]. При проблемном способе изложения лекционного материала оратор ставит слушателей в ситуацию поиска новых знаний, то есть создает ситуацию интеллектуального затруднения. Такую ситуацию называ-

ют проблемной. Ее основным признаком является противоречие между уже известным и неизвестным. Если проблема затрагивает жизненно важные интересы слушателей, возникает познавательная потребность и аудитория начинает активно искать выход из ситуации интеллектуального затруднения. Проблемный способ изложения лекционного материала формирует творческое мышление. Способы решения проблемы, найденные самостоятельно, гораздо лучше усваиваются и запоминаются, чем самые авторитетные рекомендации [5, 6, 9,].

Чтобы ситуация предстала перед слушателями как проблемная, нужно задать вопрос, который создает интеллектуальное затруднение. Чтобы получить ответ на вопрос, нужно проанализировать ситуацию и сформулировать проблему в виде задачи, которая требует от конкретного человека проявления новых знаний или способа действия. Самое сложное в этом методе — это сформулировать проблемный вопрос. Мастером таких вопросов был Сократ, который заставлял собеседников увидеть новое в привычном, побуждая к новому знанию. Чтобы задать проблемный вопрос нужно рассмотреть ситуацию как следствие. Вопрос будет касаться причины возникновения этой ситуации. Другой вариант вопроса — возможные последствия какого-либо события. Еще один — обобщение, поиск общих признаков явления данного рода [1, 20]. Лектор создает проблемную ситуацию с помощью вопросов, помогает сформулировать проблему в виде задачи и управляет поисковой деятельностью слушателей.

**Композиция выступления.** Психологически и логически оправдана трехкомпонентная структура лекции: 1) вступление; 2) основная часть; 3) заключение. Вступление необходимо для установления контакта с аудиторией и подготовки слушателей к восприятию темы. Ему отводится 5—10% времени всего выступления. В нем говорится о проблеме, которой посвящена лекция, может прозвучать ее задача, дается определение понятий, сообщается план выступления и т.д.

В основной части излагается сама тема. Композиция основной части должна отвечать логичному требованию последовательности. Второе требование композиции — усиление воздействия. Материал должен располагаться так, чтобы интерес слушателей постоянно нарастал. Третье требование композиции — экономия



средств — достичь цели выступления за минимальное время, привлекая лишь самый необходимый материал. Монолог лектора легче воспринимается, если в нем используются различные приемы речи: пересказ, повествование, размышление, пример, цитирование, обоснование и т.д. Особенно ценны приемы изложения, которые позволяют взаимодействовать со слушателями: прямые и риторические вопросы, обращение к собравшимся, когда оратор задает вопросы, на которые сам же отвечает [8, 12, 14].

Один из показателей удачного построения выступления — сам характер лекционного материала. Если оратор говорит о чем-то совершенно новом для слушателей, такую речь будет трудно воспринимать и осмысливать. Д. И. Менделеев говорил: «Лекция, перегруженная фактами, напоминает очаг до того заваленный дровами, что он начинает затухать» [21]. Одним словом, важно соблюдать композиционную соразмерность материала — разумно сочетать старое и новое, теоретический и практический материал, позитивную и негативную информацию, рациональное и эмоциональное в выступлении. Заключение придает завершенность повествованию. В нем делается обобщение сказанного, формулируются частные и общие выводы. Заключение занимает примерно 5% времени всей лекции.

Хорошая подготовка к выступлению в значительной мере определяет его успех, но не гарантирует его. Многое зависит от конкретной ситуации, в которой окажется лектор. Например, реакция эмоционального заражения происходит быстрее, если слушатели сидят ближе друг к другу. В большой аудитории связь между сидящими то тут, то там людьми вообще не образуется. Имеет значение выбор дистанции, отделяющий от слушателей. На слушателей, сидящих далеко друг от друга, воздействие лектора ослабевает, тогда как сокращение дистанции приводит к доверительности общения [3, 14].

Кроме того, следует решить, нужен ли вам микрофон. Лучше обойтись без него. Он затрудняет контакт с аудиторией, искажает голос. Костюм для выступления не должен привлекать особого внимания слушателей, но отличаться некоторой торжественностью, что подчеркивает уважение к аудитории. Успех выступления будет определяться не тем, смог ли оратор «все рассказать», а способностью найти подход к слушателям, завоевать внимание, вызвать

интерес, работу мысли, эмоциональный отклик. Если этого не произойдет, речь прозвучит «для себя», что вряд ли удовлетворит лектора. Об успехе выступления можно говорить лишь тогда, когда у оратора есть контакт с аудиторией [6, 17].

**Как установить контакт с аудиторией.** Чтобы почувствовать радость от общения с аудиторией, «встречный ток», как говорил К. С. Станиславский, удовлетворение от того, что сказанные слова возымели действие, нужно не только иметь, что сказать и знать, как строить выступление. Главное — это желание общаться со слушателями и уверенность в том, что это получится. Тогда и речь будет доходчивой, и глаза будут искать ответный отклик в глазах, устремленных навстречу, и доводы найдутся именно те, которые необходимы в данный момент [4, 7].

Важнейшее условие контакта с аудиторией — это интерес к теме выступления. Интерес инициирует внимание и тем самым контакт с оратором. «Внимание — ворота познания, а открывает их ключик по имени интерес» (К. Д. Ушинский) [22]. Чтобы пробудить внимание, начинают с заранее продуманного введения в тему, стараясь установить личностный и эмоциональный контакт с аудиторией. Задача оратора — внимательно следить за сигналами обратной связи, добываясь заинтересованности, поэтому ни одно хорошее выступление не воспроизводит подготовленный текст. Оно творится на глазах у слушателей, вместе с ними. Весь секрет успеха выступления — говорить со слушателями, а не при них. Для того чтобы вызвать интерес и к себе, и к теме выступления, надо постараться с первых минут завладеть вниманием слушателей [23].

**Начало выступления.** Уверенной походкой, выйдя к месту выступления, следует сделать начальную паузу. Пауза позволяет собрать взгляды слушателей и служит приглашением к разговору. Первая фраза всегда содержит приветствие. Оно не должно быть формальным. «Первые слова лектора, — говорил А. Ф. Кони, — должны быть чрезвычайно просты, доступны, понятны и интересны, должны “зацепить внимание”». Причем произносить их надо не в пустоту, а глядя на какого-нибудь симпатичного вам слушателя. Этих своеобразных зацепляющих «крючков», как называл их А. Ф. Кони, существует множество: «что-нибудь из жизни, что-нибудь неожиданное, какой-нибудь парадокс, какая-нибудь

странность, как будто не идущая к делу (но на самом деле связанная со всей речью), неожиданный вопрос и т.п.» [3, 11, 16].

Люди всегда восприимчивы к тому, что им близко и знакомо. Случаи и примеры из жизни могут служить материалом для зачина-сопереживания. Парадоксальное начало — один из любимых приемов ораторов. Можно начать выступление с неожиданного вопроса или интригующего описания. Еще один вариант — интересный, необычно поданный факт, впечатляющая цифра или оригинальная цитата. Для привлечения внимания можно использовать предмет или наглядное пособие. Зачином могут служить шутка или остроумное замечание. Если чувствуете, что внимание слушателей завоевано, можно переходить к введению в тему. Обычно введение состоит из одного или нескольких блоков: 1) сообщение о задаче выступления; 2) разъяснение актуальности и значимости проблемы, которой посвящено выступление; 3) история вопроса; 4) план предстоящего выступления.

Вступление в искусстве публичного слова всегда трудно. Оно — своеобразный камертон, настраивающий аудиторию на восприятие того, что затем последует в речи. Вступление — это программа, предвещающая нечто интересное и важное, а также своеобразная характеристика говорящего, которая выявится в ходе публичной речи [8, 10, 20].

**Способы удержания внимания.** Вступление способно захватить слушателей, но как сохранить и удержать их внимание в течение всего выступления? Прежде всего этому способствует логическая организация речи (последовательность, непротиворечивость, обоснованность), при этом оратор ведет мысль аудитории за собой. Слушателей привлекает такое построение изложения, по ходу которого возникают вопросы, а ответы на них рождаются в процессе совместного поиска или последующего изложения. Поддержанию внимания аудитории способствует проблемная ситуация в речи, подача фактов или идей в противоположном направлении. Слушатели с напряженным вниманием следят за таким выступлением, когда все время раскрывается новое содержание. Если выступление не содержит ничего нового, оно не только остается без внимания, но и вызывает ощущение досады и раздражения. Поэтому важнейшее условие поддержания внимания к выступлению — его содержательность, то есть новая, неизвестная

слушателям информация или оригинальная интерпретация известных фактов, свежие идеи, анализ проблемы.

Изложение должно быть доступным, что во многом обусловлено культурой речи оратора. «Чем значительнее и сложнее то, о чем говорится, тем проще и свободней должна быть манера изложения» (Стендаль). Сделать выступление понятным и доходчивым помогает использование примеров и наглядных пособий, художественных средств языка, рациональное сочетание теоретических положений с фактами, паузы для осмысления услышанного [6, 24].

Способна заморозить выразительность речи оратора — меняющаяся интонация, красочные словесные образы, оригинальные сравнения, меткие выражения. Кроме того, поддерживают внимание разнообразные приемы изложения, рассмотренные ранее. Они произносятся с разной интонацией, и это тоже оживляет речь. Диалогизация речи, вопросно-ответный ход, обращение к слушателям настолько эффективны, что способны спасти положение, когда аудитория начинает засыпать. Полезно применить и драматизацию речи — эмоциональное и наглядное изображение относящихся к теме событий. Опытные ораторы, прекрасно владеющие темой, иногда прибегают к провокации — заявляют нечто, что вызывает несогласие аудитории и, следовательно, привлекает внимание, а затем вместе с ней приходят к конструктивным выводам [2].

Поддерживает внимание сопереживание, возникающее, когда оратор увлеченно описывает события затрагивающие чувства и интересы аудитории. В аудитории при этом возникает заинтересованная тишина. Не остаются равнодушными слушатели к доверительности, когда оратору удается связать предмет речи с личным опытом и собственными размышлениями. Разговорная речь обычно сочетается с естественной, непринужденной манерой изложения, которая хорошо действует на слушателей, приглашает к совместному разговору [12].

Манера изложения проявляется в позе, жестике, выражении лица, звучании голоса. Экспрессия привлекает внимание, делает выступление зрелищным, доставляет эстетическое удовольствие. Жесты хороши, когда они естественны. Если человеку не свойственна жестикация, форсировать ее не следует. Кроме того, выражение мыслей лектором

в научных сообщениях, академических лекциях, как правило, не требует жестов. Заинтересованное трепетное отношение оратора к предмету речи слышно в его голосе, светится во взгляде. Это побуждает следить за работой мысли и производит сильнейшее впечатление [5, 25].

Наконец, очень важны убежденность и эмоциональность оратора. Если он искренен, эти качества не только удерживают внимание слушателей, но и позволяют ему заразить собравшихся своим отношением к ней. Восточная мудрость гласит: «Ты говорящий, никого не убедишь, когда нет в сердце у тебя того, что сходит с языка твоего». Необходим умеренный темп речи, чтобы слушатели успевали следить за ходом мыслей оратора, усваивать сказанное, записывать, если есть необходимость. В речи обязательны паузы. Именно во время пауз идет осмысление сказанного, появляется возможность задать вопрос, мобилизуется внимание.

Оратору, обладающему чувством юмора, не приходится прибегать к специальным приемам для поддержания внимания. Юмористическая окраска эпизодов, остроумные замечания в процессе содержательного выступления позволяют долго слушать такого оратора. Постоянный зрительный контакт позволяет следить за реакцией слушателей и управлять их вниманием. Если чувствуется непонимание или равнодушие в ответном взгляде, есть возможность спасти положение, пояснив сказанное или сказав нечто, что заденет слушателей за живое. Если же лектор смотрит куда-то вдаль или уткнулся в свои записи, он заметит, что слушатели «отключились» и его выступлению грозит провал [1, 9].

Говорить и смотреть на слушателей не трудно при условии, если вы свободно владеете материалом и хотите, чтобы вас поняли и вам поверили. Если контакт установлен с какой-то частью зала, по закону эмоционального заражения он охватывает всех. А контакт без взгляда не устанавливается. Поэтому из всех перечисленных компонентов хорошего выступления, пожалуй, именно он больше всего «держит» аудиторию. «Ваши глаза должны помочь в претворении в жизнь главной цели: ваши мысли должны достичь слушателей, ваши глаза должны соединиться с глазами слушателей, как твердое рукопожатие друзей», — советует Ф. Снелл [11].

Во время выступления нередко наступает момент, когда внимание слушателей ослабевает. А. Ф. Кони образно назвал невнимание утом-

ленным вниманием. Для мобилизации внимания существует целый арсенал приемов. При первых признаках утомления аудитории следует воспользоваться приемами стимулирующими внимание. Проще всего изменить звучание голоса: интонацию, темп речи, силу звука. Этой же цели служит пауза. Можно привести пример, затрагивающий интересы слушателей, или рассказать короткую забавную историю. Так называемые «освежающие отступления» звучат неожиданно и потому позволяют слушателям отдохнуть [3, 13, 16].

Полезно время от времени переключать внимание слушателей, это мобилизует его, оно как бы получает толчок. Переключение внимания происходит, например, когда оратор умело завершает один вопрос и называет следующий. Еще больший эффект дает показ наглядных пособий, а также предложение что-то записать, ответить на вопрос, сделать несложное вычисление, сопоставить два мнения — словом, любая работа слушателей. Диалог с аудиторией инициирует все виды внимания. В некоторых случаях помогает прямое указание на то, что рассматриваемый вопрос очень важен и пригодится в дальнейшем. [7].

**О жестах и позе оратора.** На первый взгляд, хорошего оратора от плохого отличает свободная манера держаться, выразительное звучание голоса, уместная жестикация. Начинающие ораторы свои беды обычно связывают с манерой исполнения: «некуда деть руки», «не знаю, как стоять», «голос звучит как деревянный». Действительно, именно неуверенность и страх вызывают неестественную позу, сцепленные руки или бурную жестикацию, голосовые зажимы. Вспомните себя во время разговора с другом: приходит ли вам в голову думать о позе и жестах, звучании голоса? Таких проблем просто не существует. Не будет их и у лектора, который относится к аудитории доброжелательно, с доверием, как к коллективному собеседнику. Безусловно, человеку открытому, экспрессивному, жаждущему поделиться своими знаниями и чувствами с аудиторией, легче воспринимать собравшихся как друзей, однако и начинающий лектор вполне может достичь уверенности и желаемого контакта с аудиторией [25].

Одна из проблем выступающего — избавление от лишних жестов. Ими являются самоподдерживающие жесты: касание носа, волос, сцепленные впереди руки и так называемые

жесты-паразиты, когда лектор время от времени потирает пальцы, теребит галстук, играет своей ручкой или очками. Такие жесты помогают снимать нервное напряжение, но раздражают аудиторию. Кроме того, волнение и неуверенность оратора выдают аффективные жесты [2, 5, 11].

Что же представляют собой ораторские жесты, которые обогащают речь, делают выступление зрелищным? Ораторским жестом называют любое телодвижение с целью подчеркнуть значение произносимых слов, воздействовать на аудиторию. В повествовательных, описательных и объяснительных выступлениях допускается использовать иллюстративные жесты: подражательные, описательные и указательные. К ним прибегают только для того, чтобы сделать иллюстрацию ярче. Особо следует сказать о жестах, помогающих выразить смысл слов. Порой без них просто не обойтись. О том, почему это так, великолепно сказал более двухсот лет назад русский государственный деятель и мыслитель М. М. Сперанский: «Нетрудно заметить, что есть тысяча тонких оттенков в разуме, коих никаким словом выразить не можно. Наши мысли бегут несравненно быстрее, нежели наш язык. Итак, оратор должен призвать на помощь другой язык — язык движения, тона и внешнего вида. Он должен дополнить лицом, рукой и наклоном голоса, чего не может выразить словом» [23].

Наконец, сильные чувства, переживаемые оратором, могут вызвать к жизни выразительные жесты, способные заразить аудиторию его настроением. Жесты, вызванные чувствами и желанием дополнить мысль, так естественны и органичны, что их не замечают. Они усиливают воздействие речи, в то время как жесты «ради жеста» создают ощущение искусственности, мешают, вызывают усмешку. «Движение руки тогда только необходимо, когда оратор больше чувствует, нежели может сказать, когда сердце его нагрето страстью и когда язык его не может следовать за быстротой его чувств ... холодный разум не имеет права к ней прикасаться... рука двигается только тогда, когда ударит в нее сердце, то есть в местах страстных, жарких и живых. Во все прочее время она может лежать спокойно» (М. М. Сперанский) [23].

У выступающих с научными сообщениями жесты, как правило, отсутствуют. Если же выступающий на научной конференции помогает

себе выразить мысль руками, все понимают, что такой оратор недостаточно владеет словом и его жесты мешают воспринимать сообщение. Можно утверждать, что в определенных видах ораторского искусства именно отсутствие жестов говорит о мастерстве [13, 24].

**Как завершить выступление.** Опытные лекторы знают — лучше закончить выступление на минуту раньше, чем позже. В конце выступления слушатели, как правило, проявляют признаки утомления и лучше их не «взбадривать» различными приемами, а подумать о завершении выступления. Пауза, слова «итак...», «заканчивая выступление...» и т.п. переключают внимание, оно получает дополнительный импульс и в зале обычно устанавливается тишина. «Обязательно возвещай о том, что скоро закончишь, иначе со слушателями может случиться удар от неожиданной радости», — писал юморист [6]. Бывает, стремясь сказать как можно больше, оратор увлекается, доводя слушателей до изнеможения и протеста. В этом случае помогает такой прием. Нужно осведомиться у аудитории: «Сколько у меня осталось времени? Если скажут правду, значит еще не все потеряно, можно продолжить и красиво завершить выступление. Если вы услышите: «1 минута!», что ж, придется «закругляться» досрочно и в таком случае выступление лучше завершить каким-нибудь пожеланием аудитории. Примером неудачного окончания лекции является неожиданное заявление «ну, у меня все», а также извинения за то, что выступление задержалось и т.п. Подобные заключения создают негативное впечатление от всего выступления. Хорошо воспринимается лекция, конец которой перекликается с началом [3].

Достаточно типично для информационных речей заключение, в котором подводится итог сказанному. Это может быть заключение-вывод. Краткое повторение сказанного используется обычно в обучающем выступлении. Концовка — последние слова выступления, придает законченность речи. «Конец — разрешение всей речи... конец должен быть таким, чтобы слушатели почувствовали, что дальше говорить нечего» — говорил А. Ф. Кони [16]. Последнее впечатление самое сильное, при этом лектор старается сформулировать главную идею своего выступления так кратко и выразительно, чтобы это надолго осталось в памяти, запало в душу, побудило к действиям. Концовкой может служить

яркое афористичное высказывание, призыв, пожелание. Главное — заключение должно быть непосредственно связано с основной идеей выступления, быть естественным, подчеркивать связь оратора с аудиторией, быть оптимистичным по духу.

#### Контактная информация:

Абаев Юрий Кафарович — д. м. н., профессор, и. о. главного редактора.  
Учреждение «Редакция журнала «Здравоохранение»  
Ул. Фабрициуса, 28-402, 22007, г. Минск.  
Сл. тел. +375 17 368 86 82.

Конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Введенская Л. А., Павлова Л. Г. *Культура и искусство речи: Современная риторика*. Ростов н/Д: Феникс, 1999. 576 с.
2. Галь Н. Я. *Слово живое и мертвое*. Москва: Книга, 1987. 272 с.
3. Ножин Е. А. *Мастерство устного выступления*. Москва: Политиздат, 1989. 254 с.
4. Скворцов Л. И. *Культура русской речи: Словарь-справочник*. Москва: Знание, 1995. 255 с.
5. Аксенов В. Н. *Искусство художественного слова*. Москва: Изд-во АПН РСФСР, 1962. 176 с.
6. Леммерман Х. *Учебник риторики: Тренировка речи с упражнениями*. Пер. с нем. Москва: АО Интерэкспорт, 1998. 255 с.
7. Сопер П. Л. *Основы искусства речи*. Пер. с англ. Москва: Прогресс, 1992. 415 с.
8. Баранов А. Н. *Что нас убеждает*. Москва: Знание, 1990. 64 с.
9. Голуб И. Б., Розенталь Д. Э. *Секреты хорошей речи*. Москва: Международные отношения, 1993. 279 с.
10. Карнеги Д. *Как овладеть навыками ораторского искусства*. Москва: Панпринт, 1997. 235 с.
11. *Мастера красноречия*. Москва: Знание, 1991. 144 с.
12. Берков В. Ф. *Взаимодействие лектора и слушателей*. Москва: Знание, 1986. 61 с.
13. Львов М. Р. *Риторика. Культура речи*. Москва: Академия, 2004. 272 с.
14. Никольская С. Т. *Техника речи*. Москва: Знание, 1978. 80 с.
15. Демиденко Л. П. *Речевые ошибки*. Минск: Вышэйшая школа, 1986. 336 с.
16. Кони А. Ф. *Советы лекторам. Об ораторском искусстве. Из статей разных лет*. Москва: Политиздат, 1973. С.159–178.
17. Стернин И. А. *Практическая риторика*. Воронеж: ВИПКРО, 1996. 140 с.
18. Розенталь Д. Э. *Культура речи*. Москва: Изд-во МГУ, 1964. 140 с.
19. Адамов Е. А. *Личность лектора*. Москва: Знание, 1985. 62 с.
20. Худолеев Ю. Ф. *Активизация внимания аудитории*. Москва: Знание, 1983. 64 с.
21. Косарев И. *Высшая школа глазами Д. И. Менделеева*. Врач. 2000; 10: 40–41.
22. Ушинский К. Д. *Собрание сочинений в 11 т*. Москва-Ленинград: Изд-во АПН РСФСР, 1950. Т. 10. 668 с.
23. Чаклин А. В. *Методика чтения научно-популярных лекций по медицине*. Москва: Знание, 1978. 80 с.
24. Брэгг У. Л. *Искусство научной беседы. Наука и жизнь*. 1968; 17: 85–89.
25. Леонтьев А. А. *Психологический портрет лектора*. Москва: Знание, 1981. 43 с.

### REFERENCES

1. Vvedenskaya L. A., Pavlova L. G. *Culture and art of speech: Modern rhetoric*. Rostov n/D: Feniks, 1999. 576 s.
2. Gal N. Ya. *Word live and dead*. Moskva: Kniga, 1987. 272 s.
3. Nozhin E. A. *The skill of oral presentation*. Moskva: Politizdat, 1989. 254 s.
4. Skvortsov L. I. *Culture of Russian speech: Dictionary-Directory*. Moskva: Znanie, 1995. 255 s.
5. Aksenov V. N. *Art of the art word*. Moskva: Izd-vo APN RSFSR, 1962. 176 s.
6. Lemmerman Kh. *Rhetoric textbook: Speech training with exercises*. Per. s nem. Moskva: AO Interehksport, 1998. 255 s.
7. Soper P. L. *Fundamentals of art of speech*. Per. s angl. Moskva: Progress, 1992. 415 s.
8. Baranov A. N. *What convinces us*. Moskva: Znanie, 1990. 64 s.
9. Golub I. B., Rozental D. E. *Secrets of good speech*. Moskva: Mezhdunarodnye otnosheniya, 1993. 279 s.
10. Karnegi D. *How to master the skills of oratory art*. Moskva: Panprint, 1997. 235 s.
11. *Masters of eloquence*. Moskva: Znanie, 1991. 144 s.
12. Berkov V. F. *The interaction of the lecturer and listeners*. Moskva: Znanie, 1986. 61 s.
13. Lvov M. R. *Rhetoric. A culture of speech*. Moskva: Akademiya, 2004. 272 s.
14. Nikolskaya S. T. *Speech technique*. Moskva: Znanie, 1978. 80 s.
15. Demidenko L. P. *Speech errors*. Minsk: Vyshehyshaya shkola, 1986. 336 s.
16. Koni A. F. *Tips lecturers. About oratorical art. From articles of different years*. Moskva: Politizdat, 1973. С.159–178.
17. Sternin I. A. *Practical rhetoric*. Voronezh: VIPKRO, 1996. 140 s.
18. Rozental D. E. *A culture of speech*. Moskva: Izd-vo MGU, 1964. 140 s.
19. Adamov E. A. *The identity of the lecturer*. Moskva: Znanie, 1985. 62 s.
20. Khudoleev Yu. F. *Intensifying the attention of the audience*. Moskva: Znanie, 1983. 64 s.
21. Kosarev I. *Higher school with the eyes of D. I. Mendeleev*. Vrach. 2000; 10: 40–41.
22. Ushinskiy K. D. *Collected Works in 11 t*. Moskva-Leningrad: Izd-vo APN RSFSR, 1950. T. 10. 668 s.
23. Tcaklin A. B. *Methods of reading scientific and popular lectures on medicine*. Moskva: Znanie, 1978. 80 s.
24. Brehgg U. L. *The art of scientific conversation*. Nauka i zhizn. 1968; 17: 85–89.
25. Leontev A. A. *Psychological portrait of a lecturer*. Moskva: Znanie, 1981. 43 s.

Поступила 01.02.2022.

Принята к печати 25.02.2022.



## ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА КЛАРЫ ИВАНОВНЫ ЧВЯЛЕВОЙ

6 февраля 2022 г. ушла из жизни замечательная женщина и прекрасный специалист в области офтальмологии профессор Клара Ивановна Чвялева.

Родилась Клара Ивановна 11 ноября 1930 г. в г. Гомеле в семье педагогов. Отец был учителем белорусского и русского языков, играл на многих музыкальных инструментах. Маленькая Клара с 6 лет училась музыке, как и другие дети в семье. В 1938 г. отец был репрессирован и на плечи мамы легли заботы о пятерых детях. А потом началась война. Клара Ивановна с тремя сестрами была отправлена в тыл последним эшелонам. В годы войны девочки были в детском доме в г. Чкалове (ныне Оренбург), часто выступали с детскими концертами в госпиталях перед ранеными, помогали им писать письма родным.

В 1949 г. К. И. Чвялева окончила среднюю школу № 28 в г. Минске, куда переехала семья, с серебряной медалью. В школе Кларе Ивановне особенно хорошо давались точные науки, но поступила она в 1949 г. в Минский медицинский институт. Все годы учебы она занималась общественной работой, была активным участником художественной самодеятельности. После окончания с отличием института в 1955—1961 гг. работала врачом-офтальмологом медсанчасти Минского автомобильного завода, одновременно преподавала в медицинском училище № 2, на курсах медсестер Общества Красного Креста.

С мая по август 1957 г. по приказу Министерства здравоохранения СССР Клара Ивановна была командирована в составе Всесоюзной экспедиции в Таджикскую ССР для борьбы с трахомой. Это была большая, полная драматизма работа, во время которой ею лично было осмотрено около 5000 пациентов, проведена большая организационно-методическая работа, в том числе по обучению местных специалистов. В 1957 г. за работу во Всесоюзной

антитрахомической экспедиции К. И. Чвялевой объявлена благодарность Министра здравоохранения СССР с занесением в личное дело.

С 1961 по 1964 г. К. И. Чвялева работала заместителем главного врача по медицинской части, офтальмологом-консультантом в 5-й ГКБ г. Минска. В 1964—1966 гг. она обучалась в клинической ординатуре при кафедре глазных болезней Белорусского института усовершенствования врачей. В 1966—1968 гг. Клара Ивановна работала врачом глазного отделения Минской областной клинической больницы.

С 1968 г. Чвялева К. И. — ведущий лаборант и заочный аспирант кафедры глазных болезней Белорусского института усовершенствования врачей. С 1971 г. она стала ассистентом кафедры, а в 1973 г. была избрана доцентом кафедры глазных болезней БелГИУВа. В эти годы кафедрой глазных болезней заведовала профессор М. М. Золотарева, одной из лучших учениц которой и стала Клара Ивановна Чвялева.

В 1979 г. Чвялева К.И. избрана на должность заведующего кафедрой глазных болезней БелГИУВа, которой руководила до 1993 г. С 1993 по 1999 г. работала профессором кафедры офтальмологии БелГИУВа, затем ушла на заслуженный отдых.

Диапазон научно-практических интересов Клары Ивановны Чвялевой охватывал различные аспекты офтальмологии: травмы органа зрения, криобиология и криотерапия, нейроофтальмология, патология органа зрения при общесоматической патологии, нетрадиционные методы диагностики и лечения (иридодиагностика, иглорефлексотерапия), офтальмоонкология, лечение глаукомы, катаракты, микрохирургия глаза и др.

В 1970 г. К. И. Чвялевой по результатам защиты диссертации на тему «Криотерапия в офтальмологии при травмах глаза» присуждена ученая степень кандидата медицинских наук. В 1991 г. Чвялевой К. И.

присвоено ученое звание профессора по совокупности научных трудов. Она являлась автором более 180 научных работ, справочников, 2 изобретений, учебных пособий, в том числе монографий: «Гипотермия при глазных заболеваниях» (1978 г.), «Неотложные состояния в офтальмологии» (1996 г.) и др. Под руководством К. И. Чвялевой были защищены 5 кандидатских диссертаций, установлены тесные научные контакты с кафедрами офтальмологии других союзных республик, в том числе с Военно-медицинской академией, Московским НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Одесским НИИ глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова.

К. И. Чвялева обладала огромным клиническим опытом, глубокими теоретическими и практически знаниями в своей специальности, владела широким диапазоном оперативных вмешательств и манипуляций при лечении офтальмологических заболеваний.

Профессор Чвялева К. И. отличалась большим педагогическим талантом. Ее лекции привлекали врачей-слушателей насыщенностью современной информации, яркостью и наглядностью изложения материала. На клинических обходах, клинических конференциях и разборах ее мнение всегда было высокоавторитетным.

Клара Ивановна Чвялева была награждена нагрудным знаком «Отличнику здравоохранения» (1977), Почетной грамотой Верховного Совета БССР (1982), медалью «Ветеран труда» (1986). Имеет более 15 поощрений и благодарностей Министерства здравоохранения БССР и БелГИУВ.

*Коллектив кафедры офтальмологии БелМАПО, вся белорусская офтальмологическая общественность скорбят в связи с уходом из жизни профессора Клары Ивановны Чвялевой и выражают глубокие соболезнования родным и близким.*



## Мудрые мысли знаменитых врачей

### Врачевание. Врачебное искусство

♦ *Способный врач не тот, кто много знает, а тот, кто чувствует, как ему лечить, блуждая в потемках.*

♦ *Врачи древности о многом догадывались, современные врачи много знают, а врачи будущего должны много понимать.*

♦ *«Ходячие копилки» информации, из которых сведения сыплются, словно из рога изобилия, нередко готовы научить окружающих и наставлять их на путь истинный, но... «многознание не научает быть умным» (Гекраклит). В справедливости этого афоризма мы постоянно убеждаемся.*

♦ *Клиническая работа содержит творческое начало, поэтому она должна рассматриваться в связи с историей медицины. В медицине, как и в искусстве и культуре, прошлое не должно исчезнуть. Нужно лишь уделять внимание правильному соотношению традиции и новаторства.*

♦ *Мудрость врачевания – это интеллектуальный процесс или акция, которые способны вести к правильному выбору и принятию правильного решения. Медицина становится тем более наукой, чем больше в ней искусства.*

А. Ф. Билибин

♦ *Нелегко дается применение знаний к индивидуальным случаям, и каждый из нас проходит через ряд мучительных сомнений и ошибок, прежде чем достигнет умения правильно применять с гуманной целью свои теоретические врачебные сведения со спокойной совестью, без последующих нравственных пыток.*

♦ *Можно быть знакомым и с физиологией, и с патологией, и со средствами, которыми мы пользуемся при лечении больного организма, – и все-таки без умения приложить эти знания к отдельным индивидуумам не быть в состоянии разрешить представившуюся задачу, если даже решение ее не переходит за пределы возможного. Это умение применять естествознание к отдельным случаям и составляет собственно искусство лечить.*

С. П. Боткин

♦ *Сотни воителей стоит один врачеватель искусный.*

Гомер

♦ *Знание само по себе еще не делает врача, как бы оно ни было глубоко и обширно! Недаром еще Платон ставил врача Гипократа рядом с Фидием и Поликлетом как представителями искусства.*

В. Я. Данилевский

♦ *Нельзя исследовать больного как попало... единственно верный, хотя более медленный и тяжелый путь, есть соблюдение полноты и известного, однажды принятого порядка в исследовании.*

Г. А. Захарьин

♦ *Клиническая школа – это неустанно бьющий ключ, из которого нужно пить родниковую воду, но которому нельзя бесконтрольно разлиться так, чтобы получилось наводнение и, следовательно, хаос, отсутствие системы, порядка и дисциплины знаний.*

♦ *Школа, пройденная врачом, несомненно, сказывается в лечении больного, в воспитании у врача определенных принципов лечения.*

♦ *Записи врача в истории болезни должны быть четкими, живыми, они должны отражать все существенное, важное, качественное, не упускать индивидуальной окраски симптомов и внутренней картины болезни, характерных для данного больного.*

♦ *Часто в докладе о больном... преобладает описательная, симптоматологическая сторона, – нет синтеза, яркости эпикриза. Это недопустимо. Врач должен уметь толково и ясно излагать свои мысли.*

И. А. Кассирский

♦ *Надо признать, что научная медицина нанесла вред определенному кругу врачей, которые стали наподобие механизмов по ремонту автомобилей холодными и бездушными.*

♦ *Врача, который не заглядывает в книгу, следует остерегаться больше болезни.*

Т. Келановски

♦ *Учиться надо всегда, врач должен постоянно совершенствоваться.*

*А. А. Кисель*

♦ *Пребывание в сильном коллективе, проникнутом общим энтузиазмом, где врачи учатся медицине друг у друга, – лучший путь укрепления самостоятельности клинициста.*

♦ *Задача клинической школы сводится к тому, чтобы научить клинически мыслить, думать и видеть, а не к тому, чтобы выпустить учеников, уложивших в своих мозгах множество знаний по типу справочника.*

*И. А. Кончаловский*

♦ *Врач посредственный более вреден, нежели полезен: больные, оставленные без медицинской помощи, могут выздороветь, а использованные этим врачом умрут.*

♦ *История болезни должна иметь достоинство точного повествования о случившемся, следовательно, должна быть справедлива... Историю болезни должно писать рачительно... подобно живописцу, малейшие черты и тени изображающему на лице человека.*

♦ *Врач без книг, что рабочий без рук... Во врачебном искусстве нет врачей, окончивших свою науку.*

*М. Я. Мудров*

♦ *Врач никогда не перестает учиться; каждый больной, которого он наблюдает, представляет для врача предмет научного исследования.*

*А. А. Остроумов*

♦ *«Лабораторные клиницисты» мало-помалу начали отходить от принципов старой клиники Боткина, Захарьина, Остроумова и др. – от клинического наблюдения, сопоставления субъективных и объективных симптомов, клинического анализа и синтеза, столь нужных для понимания сложных болезненных состояний.*

*Н. Д. Стражеско*

♦ *При клиническом обходе больных всякий признак ухудшения не надо комментировать, зато всякий признак улучшения надо подчеркнуть.*

*Б. С. Шкляр*

♦ *Пока врач не утратил способности к умственному развитию, ему открыт неиссякаемый источник наслаждений в этом непрерывном развитии медицинских знаний.*

*Н. Я. Чистович*

♦ *Имеются врачи, которые постоянно ставят только «интересные диагнозы»... Противоположность им составляют врачи, которые редко выходят за пределы избитых диагнозов и для которых все случаи всегда ясны. Для больных одинаково опасны оба типа врачей.*

*Р. Хегглин*

♦ *Все больше становится врачей-диспетчеров, отсылающих пациентов от консультанта к консультанту... Приходится сталкиваться в лечебных учреждениях и с равнодушием, грубостью, организационной неразберихой.*

*З. И. Янушкевичус*

**Подготовил Ю. К. Абаев**

**Адрес редакции:**

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402

220007, г. Минск

Телефоны: +375 17 368-21-66, +375 17 368-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться

на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

**Подписные индексы:**

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

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

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. К. Свирская

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 01.04.2022. Тираж 1062 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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