

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

№ 5(902)/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

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

Смычек В. Б., Козлова С. В. Современные критерии установления инвалидности у пациентов с последствиями заболеваний органа слуха 5

Smychok V. B., Kozlova S. V. Contemporary criteria for disability confirmation in patients with consequences of hearing diseases

Оригинальные исследования

Original Researches

Рябцева Т. В., Таганович А. Д., Макаревич Д. А. Эффективность иммобилизованных олигопептидов для снижения концентрации провоспалительных цитокинов в крови *in vitro* 15

Ryabtseva T. V., Taganovich A. D., Makarevich D. A. Efficacy of immobilized oligopeptides for concentration reducing the pro-inflammatory cytokines in blood *in vitro*

Лекции и обзоры

Lectures and Reviews

Хаджи Исмаил И. А. Классификация дивертикулярной болезни ободочной кишки 21

Hadji Ismail I. A. Classification of diverticular disease of the colon

Михневич Э. А. Covid-ассоциированные артриты 29

Mikhnevich E. A. COVID-associated arthritis

Гаврусев А. А., Бабенко А. С., Малаева Е. Г., Строцкий А. В. Микробиом мочеполовой системы мужчин 36

Gavrusev A. A., Babenko A. S., Maleva E. G., Strotsky A. V. Microbiome of male urogenital system

Фундаментальная наука — клинической медицине

Fundamental Science to Clinical Medicine

Кубарко А. И. Системный анализ энергетических и клеточно-молекулярных основ работы сердца и некоторых ее нарушений I. Энергетические и клеточно-молекулярные основы возникновения электрических потенциалов водителя ритма сердца 46

Kubarko A. I. System analyses of the energetic and cellular-molecular basis of the heart work and some of its disorders I. The energetic and cellular-molecular basis of the bioelectric cardiac pacemaker potentials

Книжные новинки

The Latest Books

Рецензия на монографию доктора биологических наук, профессора Института физиологии им. И. П. Павлова РАН О. С. Сотникова «Объединенная нейронно-ретикулярная теория». Санкт-Петербург: «Наука», 2019. 239 с., ил. 65

The review on monography by the Doctor of Biological sciences, the Professor of the Institution of Physiology after I. M. Pavlova RAS O. S. Sotnikov «The combined neurononic and reticular theory». St. Petersburg: «Science», 2019. 239 p., ill.

Случаи из практики

Cases From Practice

Дойлидо Р. А., Дойлидо А. К., Цыркунов В. М. Успешное лечение столбняка у пациента старческого возраста 66

Doilido R. A., Doilido A. K., Tsyркunov V. M. The case of successful treatment of tetanus in older patient

Срочные публикации

Urgent Publications

Емельянцева Т. А., Смычек В. Б. Комплексная оценка состояния здоровья детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности: выход за рамки традиционной модели оказания медицинской помощи 73

Yemelyantsava T. A., Smychek V. B. Comprehensive assessment of the health condition of children with attention deficit hyperactivity disorder: moving beyond the traditional model of medical care

Дорогие коллеги!

Совесть и Справедливость — великие этические категории, загадки человеческого сознания и миро-восприятия. Вокруг этих понятий сложился «заговор» молчания, лишь иногда встречаются упоминания как о неких фантомах, которым в реальности мало что соответствует. Однако сейчас, когда глобальный кризис, взрывающий привычный уклад жизни чудовищным насилием, всерьёз обеспокоил правительства и население многих стран, уместно вспомнить древнюю мудрость: «Спокойствие страны — в справедливости».

Свобода, Равенство, Братство — давняя цель человечества, но говорить об этом можно лишь применительно к Справедливости. Свобода — это независимость от угнетения, которое несправедливо. Равенство — это равноправие всех перед Справедливостью. Братство — всего лишь навязанные рождением узы, высшее братство в Справедливости. Справедливость — это свобода от угнетения, мир без нищеты и унижительной тирании, это праведный суд, решение которого одобрено Совестью. Всякому что заслужил — достойную награду или справедливую кару. «Каждому по делам его» (Мф. 16:27). Справедливость облачается в законы Совести, главный среди них — «... чтобы не делали другим того, чего не хотят себе» (Деян. 15:20).

В Городе Солнца, построенном фантазией Т. Кампанеллы, читали одну книгу под названием «Мудрость», где сжато и доступно излагались все науки. В Городе Солнца будущего должна быть Конституция, в которой будет одно слово — Справедливость. Можно добавить Совесть или ещё какие-то немногие слова. Но немногие! Чем больше слов, тем труднее понять главный принцип. Современное законо-творчество с бесчисленными указами и подзаконными актами — наглядное свидетельство того, как далеко можно уйти от Справедливости. Это хорошо понимали в древности. «Когда множатся законы и приказы, растёт число воров и разбойников» (Лао-цзы). Мудрый Конфуций пессимистично смотрел на возможность утверждения принципа Справедливости. Правда, неясно, считал ли он это печальной особенностью тогдашней жизни или же несбыточностью на все времена. Увы, и сейчас в это трудно поверить. В конституциях разных стран много умных слов, не препятствующих, однако, несправедливости врать мир на части.

Библейская заповедь гласит: «Не убий!». Народы, которые не могут договориться, как жить без зла, ненавидящие друг друга, идущие разрушать и убивать, по сути, дикари. Пока человек видит в «другом» конкурента, потенциального врага, готового покуситься на его «пространство», он будет воевать, а нужно учиться радоваться тому, что есть другие люди вместе с которыми можно решить проблемы, не решаемые в одиночку. Другой — это, прежде всего, помощник в созидании. Утрата каждого — потеря для всех. Так должны воспринимать друг друга люди, связанные необходимостью жить на одной планете.

Никто не свободен от общества, происходящее вокруг нельзя не заметить. Сейчас это противостояние Добра и Зла. Общество давно и глубоко травмировано. Сбит прицел нравственности двойными стандартами, безразличием, самодурством и беззаконием. Подорвано доверие к политическим институтам, разрушаются мораль и право. Как быть, на что опереться? На совесть! Совесть не ошибается, не бывает ложной. Поступок, совершенный по совести, — всегда свободный поступок, он не приводит к разочарованию.

Иногда Совесть кажется чем-то иллюзорным, с чем не очень-то надо считаться. Это глубокое и опасное заблуждение. Каждому обществу присуща своя мораль, однако нравственность индивида способна оказаться сильнее общественной морали. В советское время низкий нравственный уровень можно было оправдать страхом, идеологией, насилием. Сейчас принципиально иное отношение к совести. Быть бессовестным значит «быть как все», «что мы можем», «ничего не поделаешь», «иначе не прожить». Можно сказать, общество унаследовало советскую мораль, когда никто не каялся, участвуя в репрессиях, когда поощряли доносчиков и стукачей. Но причем тут совесть? Она относится к личности и принадлежит душе, той единственной, неповторимой, что взывает пронзительным голосом, когда нас судит. Есть общая ответственность, но нет коллективной совести.

Совесть — одно из самых загадочных чувств. Она не взвешивает, не рассчитывает, не заботится о выгоде, не позволяет впадать в грех высокомерия и суеверности. Чувство это иррационально, в этом его сила и одновременно слабость перед холодным соображением эгоизма. Единственное объяснение — совесть есть божественное начало, данное человеку свыше, его судья и надзор, что может возрасти, а может и погибнуть. Быть может только согласие с совестью даёт удовлетворение в итоге земной жизни. Однако полагаться на Одну Совесть преждевременно, нужно чтобы Совестьливый Разум превратился в доминанту общественного сознания. Если этого не произойдет, человечество обречено на исчезновение.

С уважением,
профессор



Ю. К. Абаев



В. Б. СМЫЧЕК, С. В. КОЗЛОВА

СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ УСТАНОВЛЕНИЯ ИНВАЛИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНА СЛУХА

РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации, Минск, Беларусь

Цель исследования. Разработать критерии определения инвалидности у пациентов с последствиями заболеваний органа слуха с позиций Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) в зависимости от степени выраженности выявленных у них ограничений жизнедеятельности, возникающих вследствие стойких нарушений функций слуха.

Материал и методы. Сформирована репрезентативная выборка из 129 пациентов трудоспособного возраста (от 17 до 56 (61) лет) с нарушениями слуха различной степени выраженности, проходивших освидетельствование в медико-реабилитационных экспертных комиссиях и РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации за период с 2016 по 2018 г. С целью выполнения программы дополнительного обследования все пациенты направлены врачами-экспертами в РНПЦ оториноларингологии, где им было проведено аудиологическое обследование для уточнения степени выраженности имеющихся у них слуховых нарушений и оценена эффективность слухопротезирования.

Результаты. Для обобщения показателей оценки нарушений, ограничений активности и возможности участия у пациентов со слуховыми нарушениями с учетом влияния факторов окружающей среды введен новый термин «категориальный индекс дефицита функционирования» (КИДФ). Проведено сопоставление клинико-функциональной характеристики слуховых нарушений и соответствующей степени выраженности вызванных ими ограничений жизнедеятельности через КИДФ. Разработаны современные критерии определения инвалидности у пациентов с последствиями заболеваний органа слуха с позиций МКФ в зависимости от величины проблем, возникающих при их функционировании в условиях слухоречевой среды.

Заключение. Разработаны критерии установления инвалидности лицам с последствиями заболеваний органа слуха на основе новой теоретической базы, использующей коды МКФ. Они основаны на результатах оценки взаимодействия индивидуума с различной степенью выраженности ограничений жизнедеятельности, вызванных стойкими слуховыми нарушениями, с одной стороны, и фактором окружающей среды, представленным звукоусиливающими устройствами, — с другой. Применение новых критериев инвалидности в медико-социальной экспертизе обеспечит объективность ее проведения и минимизацию вариабельности выносимого экспертного решения, вызываемой человеческим фактором.

Ключевые слова: пациенты с последствиями заболеваний органа слуха, медико-социальная экспертиза, Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, категориальный индекс дефицита функционирования, критерии установления инвалидности.

Objective. To develop criteria for disability confirmation in patients with the consequences of diseases of the hearing organ from the standpoint of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) depending on the severity of the identified disability resulting from persistent disorders of hearing functions.

Materials and methods. The representative selection was formed of 129 patients of working age (from 17 to 56 (61) years) with hearing impairments of varying severity who were examined by medical and rehabilitation expert commissions and the Republican Scientific and Practical Center for Medical Assessment and Rehabilitation for the period from 2016 to 2018. In order to realize the program of additional examination all patients were referred by proficient doctors to the Republican Center for Research and Practice in Otolaryngology, where they underwent audiological examination to clarify the degree of their hearing impairments and the effectiveness of hearing aids was evaluated.

Results. The new term “Categorical Index of Deficit Functioning” (CIDF) was introduced to summarize the measures of impairments, restrict activity, and participation ability in patients with aural disorders taking into account the influence of environmental factors. A comparison was made between the clinical and functional characteristics of aural disorders and the corresponding severity of the disabilities caused by them through the CIDF. Contemporary criteria of disability confirmation in patients with the consequences of hearing diseases from the standpoint of the ICF depending on the degree of problems arising during their functioning in the auditory-speech environment were worked out.

Conclusions. The criteria for disability confirmation in persons with consequences of hearing diseases were developed on the basis of a new theoretical framework using ICF codes. They are based on the results of an assessment of the interaction of an individual with varying degrees of disability caused by persistent aural disorders, on the one hand, and the environmental factor represented by audio-amplifying devices, on the other hand. The application of new disability criteria in the medical and social evaluation will ensure its objectivity and minimization the variability of the expert decision, caused by the human factor.

Key words: *patients with the consequences of hearing diseases, medical and social evaluation, International Classification of Functioning, Disability and Health, Categorical Index of Deficit Functioning, criteria for disability confirmation.*

HEALTHCARE. 2022; 5: 5—14.

CONTEMPORARY CRITERIA FOR DISABILITY CONFIRMATION IN PATIENTS WITH CONSEQUENCES OF HEARING DISEASES

V. B. Smychok, S. W. Kozłowa

В настоящее время в Республике Беларусь одним из критериев для установления инвалидности освидетельствуемому лицу при проведении медико-социальной экспертизы (МСЭ) является результат определения степени выраженности выявленных у него ограничений жизнедеятельности, возникающих вследствие стойких нарушений функций органов и систем организма [1, 2]. При этом их оценка основана на модели Международной номенклатуры нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности (МКН), имеющей концептуальную идейную недостаточность и не отражающей современное представление о последствиях болезни [3—5].

Нами была разработана новая методическая база системы МСЭ пациентов с последствиями заболеваний органа слуха, которая включает методику экспертно-реабилитационной диагностики данного контингента с позиций Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) [6—8]. При этом она в полном объеме соответствует требованиям современной концепции инвалидности, которая рассматривает ее как взаимодействие между человеком, имеющим нарушения здоровья, и средовыми барьерами, результат которого отрицательно влияет на полное и эффективное участие индивидуума в жизни общества наравне с другими [9, 10].

Так как некоторые критерии установления инвалидности у лиц с тугоухостью включают данные определения степени выраженности ограничений, возникших вследствие слухового дефицита [1], в одной из таких базовых категорий жизнедеятельности, как способность к общению или ориентации, очевидным становится тот факт, что применение созданной новой теоретической основы при проведении МСЭ данной категории граждан требует разработки для них новых критериев инвалидности, которые должны в полной мере соответствовать действующему законодательству, что явилось целью данного исследования.

Материал и методы

Для реализации поставленной цели сформирована репрезентативная выборка, объем которой составил 129 пациентов (69 (53,49 %) женщин и 60 (46,51 %) мужчин) трудоспособного возраста (от 17 до 56 (61) лет) с нарушениями слуха различной степени выраженности, проходивших освидетельствование в медико-реабилитационных экспертных комиссиях и РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации за период с 2016 по 2018 г. С целью выполнения программы дополнительного обследования все пациенты направлены врачами-экспертами в РНПЦ оториноларингологии, где им были проведены аудиологическое обследование для уточнения имеющейся степени снижения слуха и оценка эффективности слухопротезирования.

Оценку функциональных нарушений и ограничений активности и возможности участия у лиц, включенных в научное исследование, проводили с применением разработанной нами методики экспертно-реабилитационной диагностики этого контингента, теоретической основой которой явилась МКФ [8, 11].

МКФ принадлежит к международным классификациям, она была принята экспертами ВОЗ в 2001 г. Применение МКФ в практической деятельности обеспечивает комплексный подход к оценке показателей здоровья и показателей, связанных со здоровьем, учетом влияния на них факторов окружающей среды, которые ограничивают или улучшают функционирование индивидуума во внешних условиях [12, 13].

МКФ состоит из 2 частей, каждая из которых включает две составляющие [6]:

Часть 1. Функционирование и ограничение жизнедеятельности:

- a) функции и структуры организма;
- b) активность и участие.

Часть 2. Контекстные факторы:

- a) факторы окружающей среды;
- b) личностные факторы.

Каждая составляющая представляет собой различные домены, внутри каждого домена —

категории, которые являются единицами классификации.

МКФ использует буквенно-цифровую систему, где b — функции организма; s — структуры организма; d — активность и участие; e — факторы окружающей среды. За буквами следует числовой код, который начинается с порядкового номера раздела — домен 1-го уровня (одна цифра, например: b2), далее следует числовое обозначение домена 2-го уровня (две цифры, например: b230), а затем категории — это четыре цифры и более (например: b2300).

После формирования кода домена ставится точка для обозначения выраженности проблемы или знак «+» для облегчающих факторов окружающей среды, а затем добавляются определители, которые кодируются одним, двумя или большим количеством чисел. Первый определитель является общим для всех составляющих классификации. Для оценки степени выраженности проблемы (нарушений функций, ограниченной активности и участия, барьеров со стороны факторов окружающей среды) используют следующие значения: 0 — нет нарушений, барьеров (0—4 %); 1 — легкие (незначительные) нарушения, барьеры (5—24 %); 2 — умеренные (25—49 %); 3 — тяжелые (выраженные) (50—95 %); 4 — абсолютные (96—100 %); 8 — не определено (неуточненный барьер); 9 — не применимо. Соответственно, облегчающий факторы окружающей среды обозначают следующим образом: +0 — нет облегчающих факторов (0—4 %); +1 — незначительные облегчающие факторы (5—24 %); +2 — умеренные (25—49 %); +3 — выраженные (50—95 %); +4 — абсолютные (96—100 %); +8 — неуточненный облегчающий фактор; 9 — неприменимо.

Математическую обработку результатов исследования проводили с применением стандартного пакета статистического и математического анализа программного приложения Microsoft Excel и StatSoft Statistica.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования с целью комплексной оценки ограничений жизнедеятельности человека (нарушений, ограничений активности и возможности участия) с позиций МКФ нами введен новый термин «категориальный индекс дефицита функционирования» (КИДФ), который включает различные категории доменов и характеризует степень выраженности

выявленных проблем с учетом их компенсации облегчающими факторами окружающей среды. При этом градация его показателей соответствует правилам ранжирования определителей в МКФ [6]:

КИДФ 0 (0—4 %) — отсутствие проблем в функционировании;

КИДФ 1 (5—24 %) — наличие легких проблем в функционировании;

КИДФ 2 (25—49 %) — наличие умеренных проблем в функционировании;

КИДФ 3 (50—95 %) — наличие выраженных проблем в функционировании;

КИДФ 4 (96—100 %) — наличие резко выраженных проблем в функционировании.

КИДФ в способности к ориентации или общению, равный 3, предложено разделить на два показателя по величине выявленных проблем в функционировании: 3а — средневыраженные (50—75 %); 3б — значительно выраженные (76—95 %).

В настоящее время при проведении МСЭ ограничения жизнедеятельности оценивают по каждому критерию в отдельности, учитывая возможность компенсации с помощью технических средств социальной реабилитации [1], которые для лиц с нарушениями слуха представлены различными звукоусиливающими устройствами. Поэтому код e1251 (вспомогательные средства и технологии коммуникации, включающий результат оценки эффективности акустической коррекции слуха) явился основой разработки КИДФ.

В результате нами сформированы значения показателей КИДФ при слуховых нарушениях, в способности к ориентации, общению, обучению, трудовой деятельности, которые представлены буквенно-цифровыми кодами МКФ. Так, например, КИДФ 2 в способности к общению включает следующие категории доменов с определителями: d330.1 (легкие нарушения речи), d330.2 (умеренные нарушения речи), d3351.0 (отсутствуют нарушения в составлении и изложении сообщений посредством знаков и символов); d3351.1 (легкие нарушения в составлении и изложении сообщений посредством знаков и символов), d3351.2 (умеренные нарушения в составлении и изложении сообщений посредством знаков и символов); d350.2 (умеренные нарушения в разговоре), d350.3 (тяжелые нарушения в разговоре); d3600.1 (легкие нарушения в использовании телекоммуникационных устройств),

d3600.2 (умеренные нарушения в использовании телекоммуникационных устройств), d3600.3 (тяжелые нарушения в использовании телекоммуникационных устройств); d3602.1 (легкие нарушения в использовании техник общения), d3602.2 (умеренные нарушения в использовании техник общения); d750.1 (легкие нарушения в неформальных социальных отношениях), d750.2 (умеренные нарушения в неформальных социальных отношениях); e1251+1 (незначительные облегчающие факторы со стороны вспомогательных средств и технологий коммуникации).

Следует отметить, что в соответствии с действующим законодательством установлен ряд заболеваний, наличие которых у пациентов с нарушениями слуха является ограничением для использования ими звукоусиливающего устройства [14]. В таком случае определение величины проблем, возникающих при функционировании данной категории граждан, при проведении МСЭ осуществляется без учета компенсации имеющейся у них тугоухости слуховым протезом.

Все вышеизложенное послужило основанием для установления характерных клинко-функциональных признаков слухового дефекта как с учетом его компенсации акустическими техническими средствами социальной реабилитации, так и без них. При этом градацию нарушений функций слуха осуществляли по степени их выраженности в соответствии с действующим законодательством: незначительные нарушения, легкие, умеренные, выраженные, резко выраженные, полная утрата функций [1]. Кроме того, для оценки «речевого слуха» как социальной категории у пациентов с противопоказаниями к слухопротезированию нами предложено использовать такие же аудиологические методы, которые применяются для оценки эффективности коррекции слуховых нарушений со слуховым протезом, а именно:

— упрощенная традиционная речевая аудиометрия в свободном звуковом поле в тишине при предъявлении входного сигнала (многосложные слова) интенсивностью 65 дБ относительно исходного уровня звукового давления (дБ УЗД);

— Русский речевой аудиометрический экспресс-тест с предъявлением многосложных слов в свободном звуковом поле на фоне шума многоголосия при отношении сигнал/шум (SNR)=+6 дБ.

Количественной характеристикой величины проблем в нарушенных функциях слуха являются показатели КИДФ при слуховых нарушениях с соответствующими им буквенно-цифровыми кодами, а также результаты вышеуказанных методов речевой аудиометрии, проведенных у пациентов с противопоказаниями к слухопротезированию, значения которых аналогичны данным разборчивости речи, лежащим в основе кодирования по степени выраженности облегчающего фактора e1251 (вспомогательные средства и технологии коммуникации). При этом к незначительным нарушениям функций слуха отнесен показатель КИДФ 1, к легким — КИДФ 2, к умеренным — КИДФ 3, к выраженным — КИДФ 4. Невозможность компенсации тугоухости адекватными способами вследствие множественных физических и (или) психических расстройств расценивали как полную утрату функций слуха. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Так как способность локализовать источник звука в горизонтальной плоскости зависит от асимметрии слуха по порогам ($r_s = 1,00$, $p < 0,001$) [8], одностороннюю потерю слуха нормальным слухом на противоположном ухе, при которой пороги слуха на противоположном ухе превышают пороги слуха с нормальным слухом более чем на 40 дБ на частоте 1000 Гц, предложено расценивать как незначительные нарушения функций слуха.

На втором этапе исследования проведено сопоставление клинко-функциональной характеристики степени выраженности слуховых нарушений и соответствующих им показателей КИДФ в способностях к ориентации и общению. Результаты их соотношения выведены с помощью таблиц сопряженности, отражающих взаимное распределение их значений. При этом все показатели КИДФ в вышеуказанных категориях жизнедеятельности имели исключительно сильную связь с установленной величиной выявленных проблем в нарушенных функциях слуха, и во всех случаях коэффициенты корреляции были статистически значимы.

Полученные данные по сопряженности степени выраженности слуховых нарушений и показателей КИДФ в способности к ориентации приведены в табл. 2.

Данные по сопряженности степени выраженности слуховых нарушений и показателей КИДФ в способности к общению приведены в табл. 3.

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика нарушений функций слуха по степени их выраженности с позиций МКФ

Степень выраженности слуховых нарушений	Клинико-функциональная характеристика слуховых нарушений		
	Показатель КИДФ	МКФ-коды	Показатели речевой аудиометрии без слухового протеза
Незначительные	КИДФ 0	b2300.1 b2300.2 b2300.3 b2300.4 ¹ b2304.1 b2304.2 b2304.4 ¹ e1251+4	Процент разборчивости многосложных слов в свободном звуковом поле в тишине при входном сигнале 65 дБ УЗД — не менее 70 %; процент разборчивости многосложных слов в свободном звуковом поле на фоне шума (многоголосие) при отношении SNR=+6 дБ — не менее 60 %
Легкие	КИДФ 1	b2300.1 ² b2300.2 ² b2300.3 b2300.4 ¹ b2304.2 b2304.4 ¹ e1251+3	Процент разборчивости многосложных слов в свободном звуковом поле в тишине при входном сигнале 65 дБ УЗД — не менее 70 %; процент разборчивости многосложных слов в свободном звуковом поле на фоне шума (многоголосие) при отношении SNR=+6 дБ — 55 % и менее
Умеренные	КИДФ 2	b2300.1 ² b2300.2 ² b2300.3 b2300.4 ^{3,4} b2304.2 b2304.3 b2304.4 e1251+2	Процент разборчивости многосложных слов в свободном звуковом поле в тишине при входном сигнале 65 дБ УЗД — 45—65 %; процент разборчивости многосложных слов в свободном звуковом поле на фоне шума (многоголосие) при отношении SNR=+6 дБ — 55 % и менее
Выраженные	КИДФ 3	b2300.3 b2300.4 ^{3,4} b2304.3 b2304.4 e1251+1	Процент разборчивости многосложных слов в свободном звуковом поле в тишине при входном сигнале 65 дБ УЗД — 40 % и менее; процент разборчивости в свободном звуковом поле на фоне шума (многоголосие) при отношении SNR=+6 дБ — 20 % и менее
Резко выраженные	КИДФ 4	b2300.4 ⁴ b2304.4 e1251+0	Процент разборчивости многосложных слов в свободном звуковом поле в тишине при входном сигнале 65 дБ УЗД — 0 %; процент разборчивости в свободном звуковом поле на фоне шума (многоголосие) при отношении SNR=+6 дБ — 0 %
Полная утрата функций слуха	КИДФ 4	b2300.4 ⁵ b2304.4 e1251+0	Процент разборчивости многосложных слов в свободном звуковом поле в тишине при входном сигнале 65 дБ УЗД — 0 %; процент разборчивости в свободном звуковом поле на фоне шума (многоголосие) при отношении SNR=+6 дБ — 0 %

Примечания: ¹Носитель кохлеарного импланта.

²Наличие синдрома фонемической регрессии.

³За исключением двусторонне остро наступившей глухоты (средняя потеря слуха >91 дБ).

⁴За исключением невозможности компенсации слуха адекватными способами вследствие множественных физических и (или) психических расстройств.

⁵Невозможность компенсации слуха адекватными способами вследствие множественных физических и (или) психических расстройств.

Анализируя полученные данные (см. табл. 2 и 3), установлено, что незначительные нарушения функций слуха или не вызывают ограниченной жизнедеятельности (КИДФ 0) в таких категориях как способность к общению и ориентации, или приводят к возникновению легких проблем (КИДФ 1) только в восприятии и реагировании на вербально поступающую слухо-

вую информацию. Легкие и умеренные нарушения функций слуха обуславливают появление затруднений в функционировании в вышеуказанных категориях в легкой степени выраженности (КИДФ 1). Выраженные нарушения функций слуха приводят к умеренным ограничениям в способностях к общению и ориентации (КИДФ 2), резко выраженные — к средне (КИДФ

Таблица 2

Результаты сопряженности степени выраженности слуховых нарушений и показателей КИДФ в способности к ориентации

Степень выраженности слуховых нарушений	КИДФ 0	КИДФ 1	КИДФ 2	КИДФ 3а	КИДФ 3б	КИДФ 4	Всего
Незначительные	14	3	0	0	0	0	17
Легкие	0	12	0	0	0	0	12
Умеренные	0	37	0	0	0	0	37
Выраженные	0	0	49	0	0	0	49
Резко выраженные	0	0	0	11	3	0	14
Полная утрата функций слуха	0	0	0	0	0	0	0
Итого	14	52	49	11	3	0	129

Таблица 3

Результаты сопряженности степени выраженности слуховых нарушений и показателей КИДФ в способности к общению

Степень выраженности слуховых нарушений	КИДФ 0	КИДФ 1	КИДФ 2	КИДФ 3а	КИДФ 3б	КИДФ 4	Всего
Незначительные	17	0	0	0	0	0	17
Легкие	0	12	0	0	0	0	12
Умеренные	0	37	0	0	0	0	37
Выраженные	0	0	49	0	0	0	49
Резко выраженные	0	0	0	11	3	0	14
Полная утрата функций слуха	0	0	0	0	0	0	0
Итого	17	49	49	11	3	0	129

3а) или значительно (КИДФ 3б) выраженным. Пациенты с множественными физическими и (или) психическими расстройствами и имеющие полную утрату функций слуха, которые невозможно компенсировать адекватными способами, не являлись предметом научного исследования. Однако можно предположить, что у них будут возникать резко выраженные проблемы в функционировании в условиях слуховой среды (КИДФ 4).

Выведенные нами на предыдущих этапах исследования соотношения клинично-функциональной характеристики степени выраженности слуховых нарушений и соответствующих им показателей КИДФ в способностях к ориентации и общению легли в основу разработки критериев установления инвалидности лицам с последствиями заболеваний органа слуха старше 18 лет.

Основанием для установления III группы инвалидности являются:

— умеренное ограничение способности к ориентации (КИДФ 2), обусловленное ограничением активности и возможности участия в рамках категорий доменов d220 (выполнение многоплановых задач) и d330 (речь), включая

способность локализовать источник звука (b2302 (локализация источника звука)), в результате выраженных стойких нарушений функций слуха (b2300 (восприятие звука), b2304 (распознавание речи)) с учетом их компенсации незначительными облегчающими факторами окружающей среды (e1251+1 (вспомогательные средства и технологии коммуникации)), представленными различными слуховыми протезами;

— умеренное ограничение способности к общению (КИДФ 2), обусловленное ограничением активности и возможности участия в рамках категорий доменов d3 (общение) и d750 (неформальные социальные отношения) в результате выраженных стойких нарушений функций слуха (b2300 (восприятие звука), b2304 (распознавание речи)) с учетом их компенсации незначительными облегчающими факторами окружающей среды (e1251+1 (вспомогательные средства и технологии коммуникации)), представленными различными слуховыми протезами;

— средневыраженное ограничение способности к ориентации (КИДФ 3а), обусловленное ограничением активности и возможности участия в рамках категорий доменов d220 (выполнение

многоплановых задач) и d330 (речь), включая способность локализовать источник звука (b2302 (локализация источника звука)), в результате резко выраженных стойких нарушений функций слуха (b2300 (восприятие звука), b2304 (распознавание речи)) при невозможности их компенсации облегчающими факторами окружающей среды (e1251+0 (вспомогательные средства и технологии коммуникации)), представленными различными слуховыми протезами, в сочетании с недоразвитием речи: фонетико-фонематическое, фонетическое, II, II—III, III уровни речевого развития;

— средневывраженное ограничение способности к общению (КИДФ 3а), обусловленное ограничением активности и возможности участия в рамках категорий доменов d3 (общение) и d750 (неформальные социальные отношения) в результате резко выраженных стойких нарушений функций слуха (b2300 (восприятие звука), b2304 (распознавание речи)) при невозможности их компенсации облегчающими факторами окружающей среды (e1251+0 (вспомогательные средства и технологии коммуникации)), представленными различными слуховыми протезами, в сочетании с недоразвитием речи: фонетико-фонематическое, фонетическое, II, II—III, III уровни речевого развития.

Основанием для установления II группы инвалидности являются:

— значительно выраженное ограничение способности к ориентации (КИДФ 3б), обусловленное ограничением активности и возможности участия в рамках категорий доменов d220 (выполнение многоплановых задач) и d330 (речь), включая способность локализовать источник звука (b2302 (локализация источника звука)), в результате резко выраженных стойких нарушений функций слуха (b2300 (восприятие звука), b2304 (распознавание речи)) при невозможности их компенсации облегчающими факторами окружающей среды (e1251+0 (вспомогательные средства и технологии коммуникации)), представленными различными слуховыми протезами, в сочетании с недоразвитием речи: I, I—II уровни речевого развития, в том числе осложненные варианты;

— значительно выраженное ограничение способности к общению (КИДФ 3б), обусловленное ограничением активности и возможности участия в рамках категорий доменов d3 (общение) и d750 (неформальные социальные отношения) в результате резко выраженных стой-

ких нарушений функций слуха при невозможности их компенсации облегчающими факторами окружающей среды (e1251+0 (вспомогательные средства и технологии коммуникации)), представленными различными слуховыми протезами, в сочетании с недоразвитием речи: I, I—II уровни речевого развития, в том числе осложненные варианты.

Основанием для установления I группы инвалидности являются: наличие резко выраженных ограничений жизнедеятельности (КИДФ 4) в способности к общению и (или) ориентации, обусловленных ограничением активности и возможности участия в рамках категорий доменов d220 (выполнение многоплановых задач) и d330 (речь), включая способность локализовать источник звука (b2302 (локализация источника звука)), и (или) категорий доменов d3 (общение) и d750 (неформальные социальные отношения) в результате стойкой полной утраты функций слуха (b2300 (восприятие звука), b2304 (распознавание речи)) и невозможности их компенсации адекватными способами вследствие множественных физических и (или) психических расстройств.

Нами проведено освидетельствование всех пациентов, включенных в научное исследование, с целью установления (неустановления) одной из групп инвалидности по критериям, разработанным с позиций МКФ, основанным на результатах оценки степени выраженности имеющихся у них ограничений жизнедеятельности (базовых категорий), вызванных стойкими нарушениями функций слуха.

Из 129 человек III группа инвалидности определена у 59 (45,7 % (95 % ДИ (36,9—54,7 %))) пациентов, II группа — у 4 (3,1 % (95 % ДИ (0,9—7,8 %))). У 66 (51,2 % (95 % ДИ (42,2—60,1 %))) человек отсутствовали основания для установления одной из групп инвалидности.

Из 81 пациента с III группой инвалидности 25 (30,9 % (95 % ДИ (21,1—42,1 %))) не были признаны инвалидами в связи с уточнением степени выраженности имеющихся у них ограничений жизнедеятельности. Однако за счет достижения у этой категории лиц социально адекватного слуха современными акустическими средствами коррекции тугоухости расширился перечень показанных для них видов работ, недоступных ранее, и появилась возможность освоения новых профессий на уровне дополнительного образования [15, 16]. У 2 (2,5 % (95 %

ДИ (0,3—8,6%)) человек были основания для повышения группы инвалидности, в результате чего им установлена II группа инвалидности.

Приведем клинический пример результата освидетельствования пациента со слуховыми нарушениями с применением новых разработанных критериев инвалидности.

Пациент Ф., 56 лет. Слух снижен с 37-летнего возраста. Присвоена III группа инвалидности бессрочно. Пользуется постоянно аналоговым слуховым аппаратом на правое ухо со стандартным ушным вкладышем. Проживает в семье лиц с нормальным слухом. На приеме без сопровождения. Образование среднее специальное. Основная профессия — тракторист. В настоящее время не работает, так как не может трудоустроиться по причине наличия медицинских противопоказаний к управлению тракторами категорий А, В, С, D, E, F [16]. От предложенной профессиональной переподготовки (освоения новой профессии) категорически отказывается.

По данным оценки эффективности слухопротезирования с применением тональной пороговой аудиометрии в свободном звуковом поле установлено, что с личным слуховым аппаратом на правое ухо не достигаются пороги слуха, характерные для адекватного слухопротезирования [17]. Пациенту Ф. был подобран и настроен цифровой слуховой аппарат, компенсирующий имеющуюся у него тугоухость до социально адекватного слуха, также рекомендовано изготовить индивидуальный ушной вкладыш.

На основании результатов медицинского осмотра пациента Ф., лабораторных, инструментальных и иных исследований, анализа информации, содержащейся в его медицинских и иных документах, врачи-эксперты МРЭК:

— выставили клинико-функциональный диагноз: двусторонняя хроническая нейросенсорная тугоухость III степени (ВОЗ, 1997), речь в норме (основной); сахарный диабет 2-го типа (сопутствующий); экспертно-реабилитационный диагноз: s2500.003, s2501.003, s2502.003, s2508.003, s260.883, b2300.3, b2302.0, b140.0, b144.1, b1521.1, d330.00, d3351.00, d350.12, d3602.11, d220.12, d750.13, d3600.12, d850.12, e1251+3, e2501.2, e310+3;

— определили нарушения функций: умеренные нарушения функций слуха; ограничения жизнедеятельности: способность к общению

(КИДФ 1), способность к ориентации (КИДФ 1), способность к трудовой деятельности (КИДФ 1); — вынесли решение о неустановлении инвалидности.

Из экспертного заключения следует, что пациент Ф. не был признан инвалидом. В связи с отсутствием медицинских противопоказаний к управлению тракторами категории А, В, С, D, E, F [17] восстановлены его профессионально-квалификационный статус и годность в основной профессии (тракторист) при исключении воздействия вредных (по шуму) условий труда.

В ы в о д ы

1. На основе новой теоретической базы, использующей коды МКФ, разработаны критерии установления инвалидности лицам с последствиями заболеваний органа слуха, которые соответствуют современной концепции инвалидности, подходам и понятийной системе действующего законодательства.

2. Представленная клинико-функциональная характеристика слуховых нарушений по степени их выраженности позволяет оценивать «речевой слух» как социальную категорию, в том числе в случаях наличия противопоказаний к слухопротезированию.

3. При проведении МСЭ следует учитывать, что одна и та же степень тугоухости в зависимости от эффективности ее компенсации акустическими средствами коррекции слуха может приводить к различным уровням ограничений жизнедеятельности.

4. На основе анализа взаимосвязи клинико-функциональной характеристики слуховых нарушений и ограничений жизнедеятельности установлены закономерности, позволяющие определить трудности в общении и ориентации по прямым измерениям таких показателей функций слуха, как слышимость, разборчивость речи и ототопика.

5. Применение новых разработанных критериев инвалидности с позиций МКФ в МСЭ обеспечит объективность ее проведения и минимизацию вариабельности выносимого экспертного решения, вызываемой человеческим фактором.

Контактная информация:

Козлова Светлана Владимировна — зам. директора по клинической работе.

РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации.

Д. Юхновка, с/с Колодищанский, 93, 223027, Минский р-н, Минская обл.

Сл. тел +375 17 516-69-15.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. Б. С., С. В. К.

Сбор информации и обработка материала: С. В. К.

Статистическая обработка данных: С. В. К.

Написание текста: С. В. К.

Редактирование текста: В. Б. С.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. О вопросах проведения медико-социальной экспертизы: постановление Совета Министров Респ. Беларусь от 09.06.2021 № 77. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W22136972>.

2. Инструкция по применению метода оценки ограничений жизнедеятельности при определении инвалидности: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 06.03.2014. Минск: РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации; 2014. 120 с.

3. Руководство по классификации болезней и причин инвалидности. Пересмотр МКН 1989 г. Москва; 1994. 105 с.

4. Смычек В. Б., Хулуп Г. Я., Милькаманович В. К. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. Минск: Юнипак; 2005. 420 с.

5. Смычек В. Б., Козлова С. В. Концептуальное обоснование подходов к модернизации существующей системы медико-социальной экспертизы пациентов с последствиями заболеваний органа слуха. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2020; 2(103): 41—51.

6. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Женева: ВОЗ; 2001. 342 с.

7. Смычек В. Б., Макарина-Кибак Л. Э., Козлова С. В. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья в аудиологической экспертно-реабилитационной диагностике пациентов с последствиями заболеваний органа слуха. Оториноларингология. Восточная Европа. 2016; 2(6). 203—12.

8. Смычек В. Б., Макарина-Кибак Л. Э., Козлова С. В., Мирilenko A. P. Методика экспертно-реабилитационной диагностики пациентов с последствиями заболеваний органа слуха с позиций Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Оториноларингология. Восточная Европа. 2021; 3(11). 298—312.

9. Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей Организации Объединенных Наций № 61/106. Конвенция о правах инвалидов. 13 декабря 2006 г. Режим доступа: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/disability.shtml.

10. Конвенция о правах инвалидов: учеб.-метод. пособие. Нью-Йорк; Женева: ООН; 2014. 175 с.

11. Инструкция по применению метода комплексной оценки и восстановления дефицита функционирования пациентов с последствиями заболеваний органа слуха с позиций Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 28.12.2018. Минск: РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации; 2019. 32 с.

12. Смычек В. Б. Основы МКФ. Минск; 2015. 432 с.

13. Смычек В. Б. Современные аспекты инвалидности. Минск: БГАТУ; 2012. 265 с.

14. Об установлении перечня медицинских показаний и медицинских противопоказаний для обеспечения граждан техническими средствами социальной реабилитации: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 15.06.2016 № 77. Режим доступа: https://pravo.by/upload/docs/op/W21631077_1467838800.pdf.

15. О проведении обязательных и внеочередных медицинских осмотров работающих: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 29.07.2019 № 74 (ред. от 20 сентября 2021 г.). Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W21934675>.

16. Об установлении перечня заболеваний и противопоказаний, препятствующих управлению механическими транспортными средствами, самоходными машинами, а также условий, при соблюдении которых лица допускаются по медицинским показаниям к управлению постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 06.12.2018 № 88. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W21833697>.

17. Королева И. В. Введение в аудиологию и слухопротезирование. СПб.: КАРО; 2012. 400 с.

REFERENCES

1. On issues of conducting medical and social expertise: Decree of the Council of Ministers Resp. Belarus. June 9, 2021 № 77. Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W22136972>. [(in Russian)]

2. Instructions for use of the method of assessing the limitations of life in determining disability: approved by Ministry of Public Health of Belarus on 06.03.2014. Minsk: RNPTs meditsinskoy ekspertizy i reabilitatsii; 2014. 120 s. [(in Russian)]

3. Guide to the classification of diseases and causes of disability. Revision of the 1989 MCS. Moscow; 1994. 105 s. [(in Russian)]

4. Smychek V. B., Khulup G. Ya., Mil'kamanovich V. K. Medico-social expertise and rehabilitation. Minsk: Yunipak; 2005. 420 s. [(in Russian)]

5. Smychek V. B., Kozlova S. V. Conceptual substantiation of approaches to the modernization of the existing system of medical and social expertise of patients with the consequences of diseases of the organ of hearing. Voprosy organizatsii i informatizatsii zdavookhraneniya. 2020; 2(103). 41-51. [(in Russian)]

6. International Classification of Functioning, Disability and Health. Zheneva: VOZ; 2001. 342 s. [(in Russian)]

7. Smychek V. B., Makarina-Kibak L. E., Kozlova S. V. International Classification of Functioning, Disability and Health in audiology expert and diagnosis rehabilitation of patients with consequences of hearing diseases. Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa. 2016; 2(6). 203—12. [(in Russian)]

8. Smychek V. B., Makarina-Kibak L. E., Kozlova S. V., Mirilenko A. P. Method of expert and diagnosis rehabilitation of patients with consequences of hearing diseases from the Position of the International Classification of Functioning, Disability and Health. Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa. 2021; 3(11). 298—312. [(in Russian)]

9. Resolution adopted by the General Assembly of the United Nations № 61/106. Convention on the Rights of Persons with Disabilities. December 13, 2006.

Rezhim dostupa: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/disability.shtml. [(in Russian)]

10. Convention on the Rights of Persons with Disabilities: teaching aid. N'yu-York; Zheneva: OON; 2014. 175 s. [(in Russian)]

11. Instructions for use of the method for integrated assessment and restoration of the deficit in the functioning of patients with the consequences of hearing diseases from the standpoint of the International Classification of Functioning, Disabilities and Health: approved by Ministry of Public Health of Belarus on 28.12.2018. Minsk: RNPTs meditsinskoy ekspertizy i reabilitatsii; 2019. 32 s. [(in Russian)]

12. Smychek V. B. Foundations of ICF. Minsk; 2015. 432 s. [(in Russian)]

13. Smychek V. B. Modern Aspects of Disability. Minsk: BGATU; 2012. 265 s. [(in Russian)]

14. [On establishing a list of medical indications and medical contraindications for providing citizens with technical means of social rehabilitation: Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus June 15, 2016

№ 77. Rezhim dostupa: https://pravo.by/upload/docs/op/W21631077_1467838800.pdf. (in Russian)]

15. On conducting mandatory and extraordinary medical examinations of employees: Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. July 29, 2019 № 74 (edition of September 29, 2021). Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W21934675>. [(in Russian)]

16. On the establishment of a list of diseases and contraindications that prevent the driving of power-driven vehicles, self-propelled machines, as well as the conditions under which persons are allowed to drive for medical reasons: Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. December 6, 2018 № 74. Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W21833697>. [(in Russian)]

17. Koroleva I. V. Introduction to Audiology and Hearing Care. SPb.: KARO; 2012. 400 s. [(in Russian)]

Поступила 28.01.2022.

Принята к печати 25.02.2022.

Читайте в следующих номерах:

Клиническая медицина

- ▼ Козич Ж. М. и соавт. Множественная миелома, моноклональная гаммапатия неуточненного генеза: факторы высокого риска прогрессирования
- ▼ Сорока Н. Ф. и соавт. Качество жизни при поражениях легких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом
- ▼ Царева Н. В. Структурные и иммуногистохимические особенности тонкого эндометрия у пациенток с бесплодием

В помощь практическому врачу

- ▼ Красный С. А. и соавт. Оценка факторов риска остеопатии у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек

Обмен опытом

- ▼ Жук Е. Г. Алгоритм применения лучевой диагностики при оценке распространенности рака шейки матки
- ▼ Шепетько М. Н. и соавт. Анализ влияния основных прогностических факторов на результаты лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого



Т. В. РЯБЦЕВА, А. Д. ТАГАНОВИЧ, Д. А. МАКАРЕВИЧ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММОБИЛИЗОВАННЫХ ОЛИГОПЕПТИДОВ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ *IN VITRO*

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цитокины являются важными регуляторами иммунологических реакций. При выраженном повышении концентрации провоспалительных цитокинов развивается патологическое состояние, известное как цитокиновый шторм. Одним из перспективных методов снижения концентрации цитокинов может быть использование специфических олигопептидных лигандов.

Цель исследования. Оценить *in vitro* эффективность специфических олигопептидов, иммобилизованных на полимерном геле, снижать концентрацию α -ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-8 в плазме крови человека.

Материал и методы. Использовали специфические синтетические олигопептиды, иммобилизованные на полиакриламидном геле методом радикальной полимеризации. Эффективность олигопептидов оценивали по изменению концентрации цитокинов после контакта плазмы с иммобилизованными на геле пептидами. Концентрацию цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Неспецифическая адсорбция цитокинов на полиакриламидном геле без олигопептидов составила для α -ФНО — 30,09 [27,43—30,91] пг/мл, ИЛ-8 — 28,55 [28,02—33,14] пг/мл, ИЛ-6 — 37,63 [29,23—38,84] пг/мл. Показано, что иммобилизованные специфические для α -ФНО пептиды уменьшают концентрацию цитокина в плазме крови на 191,33 [162,51—237,31] пг, или 6,35 [5,40—7,95]·10⁹ молекул на 1 мл геля; специфические для ИЛ-8 пептиды снижают концентрацию цитокина на 184,10 [167,53—223,13] пг, или на 6,15 [5,55—7,45]·10⁹ молекул ИЛ-8 на 1 мл геля; иммобилизованные специфические для ИЛ-6 олигопептиды снижают концентрацию цитокина на 88,64 [71,47—119,99] пг, или на 2,30 [1,85—3,10]·10⁹ молекул ИЛ-6 на 1 мл геля.

Заключение. Иммобилизованные, специфические для провоспалительных цитокинов олигопептиды являются эффективным инструментом снижения концентрации цитокинов в плазме крови *in vitro*. Полученные результаты могут быть использованы для разработки изделий медицинского назначения (гемосорбентов), способных уменьшать концентрацию цитокинов.

Ключевые слова: цитокины, интерлейкин-6, интерлейкин-8, α -фактор некроза опухоли, иммобилизованные олигопептиды.

Cytokines are important immunological regulators. The excessive increase of pro-inflammatory cytokines concentration leads to the pathological condition known as a "cytokine storm". The promising method for the cytokine concentration reducing can be the specific oligopeptide ligands applying.

Objective. To investigate the effectiveness of the oligopeptides immobilized on a polymer gel to reduce concentration of TNF-, IL-6 and IL-8 in human blood plasma.

Materials and methods. We used specific synthetic oligopeptides immobilized on a polyacrylamide gel by radical polymerization. The oligopeptides effectiveness was assessed by the change in the cytokine concentration before and after contact plasma with immobilized peptides. The cytokine concentration was determined by enzyme immunoassay.

Results. The nonspecific cytokines adsorption on polyacrylamide gel without oligopeptides was 30.09 [27.43—30.91] pg/ml for TNF-alpha, 28.55 [28.02—33.14] pg/ml for IL-8, 37.63 [29.23—38.84] pg/ml for IL-6. Experiments showed that immobilized TNF-specific peptides reduce the cytokine concentration by 191.33 [162.51—237.31] pg or 6.35 [5.40—7.95]·10⁹ molecules per 1 ml of gel; peptides specific for IL-8 reduce the cytokine concentration by 184.10 [167.53—223.13] pg or 6.15 [5.55—7.45]·10⁹ IL-8 molecules per 1 ml of gel. The immobilized IL-6-specific oligopeptides reduce the cytokine concentration by 88.64 [71.47—119.99] pg or 2.30 [1.85—3.10]·10⁹ IL-6 molecules per 1 ml of gel.

Conclusions. The interaction of human plasma with immobilized oligopeptides specific for proinflammatory cytokines is an effective way to reduce the cytokine concentration. The data obtained can be used to develop medical devices (hemosorbents) capable of reducing the concentration of cytokines.

Key words: cytokines, interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor- α , immobilized oligopeptides.

HEALTHCARE. 2021; 5: 15—20.

EFFICACY OF IMMOBILIZED OLIGOPEPTIDES FOR CONCENTRATION REDUCING THE PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN BLOOD IN VITRO

T. V. Ryabtseva, A. D. Taganovich, D. A. Makarevich

Цитокины — низкомолекулярные белки (менее 50 кДа), участвующие в регуляции всех иммунологических реакций, в частности реакции воспаления [1]. С чрезмерной, неуправляемой продукцией цитокинов связывают такое патологическое состояние, как цитокиновый шторм, сопровождающий многие инфекционные (вирусные и бактериальные) и неинфекционные (аутоиммунные и реакции отторжения трансплантата) заболевания [2]. При выраженном повышении концентрации провоспалительных цитокинов (α -ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-8) в клетках и межклеточном пространстве увеличивается проницаемость капилляров, повреждаются эндотелий сосудов, что приводит к возникновению внутрисосудистого тромбоза. Одновременно изменяется метаболизм углеводов (гипергликемия), костной ткани (резорбция костей), питания (кахексия) [3, 4]. Основная терапия цитокинового шторма направлена на поддержание функций органа-мишени (почки, легкие, сердце), а также на лечение основного заболевания. Дополнительная терапия направлена на снижение концентрации и ингибирование провоспалительных цитокинов в плазме крови. С этой целью могут быть использованы специфические моноклональные антитела и экстракорпоральные методы очищения крови [5—7].

Низкомолекулярные вещества типа цитокинов можно удалить из плазмы крови по принципу из большей концентрации в меньшую и путем адсорбции. Исследования динамики концентрации цитокинов при проведении продленной заместительной терапии и сорбции с использованием известных полимеров (полиметилметакрилат, поливиниловый спирт, полиакрилонитрил, декстран-сульфат и полисульфон) показали, что в плазме крови она снижается, но недостаточно эффективно и не специфично [8, 9]. Таким образом, разработка специфических лигандов, которые могут быть иммобилизованы на полимерную матрицу для повышения специфичности сорбции цитокинов, является актуальной задачей в области разработки изделий медицинского назначения для экстракорпорального очищения крови.

Пептиды являются перспективными лигандами для повышения специфичности сорбции цитокинов ввиду их химической стабильности и возможности иммобилизации на полимерном носителе, низкой иммуногенности и доступности для скрининга *in silico* [10, 11].

Целью данного исследования являлась оценка *in vitro* эффективности специфических олигопептидов, иммобилизованных на полимерном геле, снижать концентрацию α -ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-8 в плазме крови человека.

Материал и методы

Исследовали олигопептиды производства Changzhou Xuanming Chemical Co. Ltd. (Чанчжоу, Цзянсу, Китай). Олигопептиды для α -ФНО: α -ФНО-Trp-Val-Pro (WVP, M=400,00 Да), Trp-Asn-Trp-Val (WNWV, M=604,00 Да), Trp-Asn-Trp (WNW, M=505,00 Да); олигопептиды для ИЛ-8: Trp-Asp-Phe-Asp (WDFD, M=582,25 Да), Trp-Asp-Phe-Phe (WDFP, M=613,66 Да); олигопептиды для ИЛ-6: Tyr-Phe-Val (YFV, M=428,20 Да), Ser-Phe-Tyr-Arg (SFYR, M=571,62 Да).

Химическую иммобилизацию олигопептидов осуществляли с помощью реакции радикальной полимеризации [12] акриламида и метиленабис-акриламида (общий объем реакционной смеси — 10 мл) с раствором олигопептидов (10 мМ). Для повышения эффективности иммобилизации перед реакцией полимеризации проводили N-ацилирование олигопептидов хлорангидридом акриловой кислоты по методу Шоттена — Баумана [13, 14]. В результате получили 10 мг полиакриламидного гидрогеля, содержащего 1 мМ олигопептидов. Полученные сополимеры очищали от остаточных мономеров с помощью многократного промывания, чередуя для промывки дистиллированную воду (0,2 л) и физиологический раствор (0,2 л).

Для получения плазмы крови с высокой концентрацией α -ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-8 кровь практически здоровых доноров активировали липополисахаридом *E. coli* [15]. Концентрация цитокинов после активации для α -ФНО — 1302,68 [1228,26—1363,81] пг/мл, ИЛ-8 — 357,76 [330,01—385,90] пг/мл, ИЛ-6 — 642,41 [619,00—701,84] пг/мл.

Возможность иммобилизованных олигопептидов сорбировать цитокины оценивали, применяя модифицированный метод, описанный S. Oda и соавт. [9]. Использовали круглодонные пробирки диаметром 10 мм, высотой 100 мм и общим объемом заполнения 7 мл. В пробирки загружали 2,0 г полимера, что соответствует 3 мл полимера в виде нитей и 1,5 мл полимера исходного после полимеризации, для обеспечения объемного соотношения плазма/сорбент — 1 : 3. В каждую пробирку добавляли

4,5 мл плазмы (при необходимости предварительно разводили). Несколько раз пробирку переворачивали для равномерного распределения полимера по всему объему пробирки. Инкубировали 60 мин при температуре 25 °С. Центрифугировали 15 мин на скорости 3000 об/мин. Собирали супернатант (2,0 мл) для определения концентрации целевых молекул.

Концентрацию α -ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-8 до и после контакта плазмы с иммобилизованными олигопептидами определяли иммуноферментным методом (тест-системы «Вектор-Бест», Россия).

Эффективность сорбции оценивали как разницу исходной и после эксперимента концентрации цитокинов на 1 мл геля по формуле (1), где Сисх. — концентрация цитокина до контакта с гелем, Скон. — концентрация цитокина после контакта с гелем, Vгеля — объем геля, контактирующий с плазмой:

$$\Theta = \frac{(\text{Сисх.} - \text{Скон.})}{V_{\text{геля}}} \quad (1)$$

Статистический анализ полученных данных проводили непараметрическими методами. Оценивали медиану и интерквартильные интервалы (Ме ([25 %—75 %])). Для сравнительной характеристики независимых выборок использовали медианный тест и критерий Краскелла — Уоллиса. Сравнительную характеристику зависимых выборок проводили с использованием U-критерия Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение

Сорбционная активность гемосорбентов складывается из сорбционной активности носителя (биополимера) и специфических лигандов. Сорбционные свойства геля определяет эффективный размер пор [12]. Поэтому с целью определения оптимальной концентрации акриламида для синтеза полиакриламидного геля (ПААГ) и иммобилизации олигопептидов

анализировали влияние концентрации геля на неспецифическую сорбционную активность по отношению к цитокинам.

Исследование неспецифической адсорбции цитокинов на ПААГ с концентрацией акриламида 8, 10, 12, 14 и 15 % показало, что изменение адсорбции цитокинов в зависимости от концентрации ПААГ статистически не значимо. Средние значения адсорбции исследуемых цитокинов гелем составили для α -ФНО 30,09 [27,43—30,91] пг/мл, ИЛ-8 — 28,55 [28,02—33,14] пг/мл, ИЛ-6 — 37,63 [29,23—38,84] пг/мл (табл. 1).

Разница неспецифической адсорбции между определяемыми цитокинами отсутствовала. Для дальнейших экспериментов использовали ПААГ с концентрацией акриламида 15 %, соотношение акриламида/метиленабисакриламида — 29 : 1.

Иммобилизованные на геле специфические синтетические олигопептиды (WVP, WNWV, WNW) способствовали снижению концентрации α -ФНО в плазме крови человека. Об этом свидетельствовала разница концентрации этого цитокина до и после взаимодействия с иммобилизованными олигопептидами (табл. 2).

Эффективность сорбции значительно превышает неспецифическую сорбционную активность ПААГ. Наибольшей сорбционной активностью обладает иммобилизованный трипептид WNW (210,41 [191,19—249,63] пг/мл геля), наименьшую эффективность продемонстрировал трипептид WVP (160,91 [85,61—193,80] пг/мл геля). Разница между трипептидами статистически достоверна. Разница между трипептидом WNW и тетрапептидом WNWV статистически не значима. Таким образом, присоединение аминокислотного остатка Val не повлияло на сорбционную активность трипептида WNW.

Полученные результаты подтвердили данные расчетов свободной энергии связывания *in silico*, с помощью которых было показано, что

Таблица 1

Неспецифическая адсорбция цитокинов ПААГ

Концентрация ПААГ, %	Количество адсорбированного цитокина на 1 мл геля, пг		
	α -ФНО	ИЛ-8	ИЛ-6
8	42,47 [14,42—90,96]	33,14 [11,76—64,54]	37,63 [12,78—48,08]
10	30,09 [24,09—61,18]	23,09 [17,12—63,14]	10,33 [5,38—53,78]
12	15,17 [10,07—26,46]	28,55 [25,83—48,41]	43,68 [13,40—56,75]
14	27,43 [19,14—35,13]	28,02 [8,56—74,88]	38,84 [16,91—52,63]
15	30,91 [19,28—33,31]	41,06 [5,99—53,33]	29,23 [23,89—46,20]
Медиана	30,09 [27,43—30,91]	28,55 [28,02—33,14]	37,63 [29,23—38,84]

Таблица 2

Концентрация α -ФНО после контакта с иммобилизованными на ПААГ специфическими синтетическими олигопептидами

Образец	Концентрация α -ФНО, пг/мл	Эффективность сорбции α -ФНО, пг на 1 мл геля
Исходная плазма	851,43 [813,82—949,63]	—
ПААГ — WVP	740,38 [633,12—805,98]	160,91 [85,61—193,80]**
ПААГ — WNWV	664,75 [608,19—719,97]	198,91 [173,18—254,83]*
ПААГ — WNW	674,97 [579,53—719,78]	210,41 [191,19—249,63]*
ПААГ	832,77 [781,55—907,90]	30,90 [19,28—33,31]

Примечание: * — статистически значимая разница при сравнении с ПААГ без лиганда ($p < 0,05$);

** — статистически значимая разница при сравнении ПААГ — WNW и ПААГ — WNWV ($p < 0,05$), тест Манна — Уитни.

трипептид WNW обладает более эффективной энергией связывания с мономерной формой α -ФНО (-6,50 [6,40—6,62] ккал/моль) по сравнению с трипептидом WVP (-5,60 [5,37—5,80] ккал/моль).

Контакт плазмы крови с иммобилизованными на ПААГ специфическими синтетическими олигопептидами WDFD и WDFF приводил к снижению концентрации ИЛ-8 в плазме крови человека. Оба иммобилизованных олигопептида увеличивали эффективность сорбции ИЛ-8. Об этом свидетельствовала разница концентрации этого цитокина до и после взаимодействия с иммобилизованными олигопептидами по сравнению с ПААГ без лиганда (табл. 3).

Результаты показали одинаковую эффективность сорбции ИЛ-8 иммобилизованными тетрапептидами WDFD и WDFF.

Иммобилизованные специфические для ИЛ-6 олигопептиды YFV и SFYR эффективно снижали концентрацию цитокина в плазме крови. Данный вывод был сделан из-за разницы концентрации этого цитокина до и после взаимодействия с иммобилизованными пептидами по сравнению с ПААГ без лиганда (табл. 4).

Эффективность сорбции цитокина тетрапептидом SFYR и трипептидом YFV одинаковая, с тенденцией к увеличению при повышении количества аминокислотных остатков в олигопептиде.

В научной литературе не существует однозначного мнения об уровне цитокинов при цитокиновом шторме. Многие исследователи придерживаются мнения, что увеличение концентрации ИЛ-6 более чем на 80 пг/мл можно расценивать как цитокиновый шторм [16]. Концентрации ИЛ-8 более 50 пг/мл и α -ФНО

Таблица 3

Концентрация ИЛ-8 после контакта с иммобилизованными на ПААГ специфическими синтетическими олигопептидами

Образец	Концентрация ИЛ-8, пг/мл	Эффективность сорбции ИЛ-8, пг на 1 мл геля
Исходная плазма	675,37 [644,89—701,20]	—
ПААГ — WDFD	491,74 [452,32—525,74]*	176,17 [165,37—198,05]**
ПААГ — WDFF	469,46 [404,42—509,95]*	220,14 [170,02—245,05]*
ПААГ	634,10 [622,03—661,50]	41,06 [5,99—53,33]

Примечание: * — статистически значимая разница при сравнении с ПААГ без лиганда ($p < 0,05$); ** — статистически значимая разница при сравнении ПААГ — WDFD и ПААГ — WDFF ($p < 0,05$), тест Манна — Уитни.

Таблица 4

Концентрация ИЛ-6 после контакта с иммобилизованными специфическими синтетическими олигопептидами

Образец	Концентрация ИЛ-6, пг/мл	Эффективность сорбции ИЛ-6, пг на 1 мл геля
Исходная плазма	556,82 [508,30—570,16]	—
ПААГ — YFV	475,38 [416,89—491,80]	78,73 [68,95—108,10]*
ПААГ — SFYR	419,60 [402,06—457,20]*	100,23 [81,18—153,62]*
ПААГ	536,87 [449,99—545,06]	29,23 [23,89—46,20]

Примечание: * — статистически значимая разница при сравнении с ПААГ без лиганда ($p < 0,05$).

более 30 пг/мл связывают с высоким риском смертности при инфекции COVID-19 [17]. Если принять объем циркулирующей крови за 4000 мл, то абсолютное количество ИЛ-6 при цитокиновом шторме в крови может достигать 320 000 пг, ИЛ-8 — 200 000 пг, α -ФНО — 120 000 пг. Согласно проведенным исследованиям, 1 мл геля с иммобилизованными специфическими для каждого цитокина олигопептидами удаляет 88,64 [71,47—119,99] пг ИЛ-6; 184,10 [167,53—223,13] пг ИЛ-8 и 191,33 [162,51—237,31] пг α -ФНО. Сорбционная колонка объемом 100 мл при концентрации олигопептида 1 мМ/мл сможет удалить 886,40 пг ИЛ-6, 1841,0 пг ИЛ-8 и 1913,3 пг α -ФНО за 1 процедуру гемосорбции. Увеличения объема сорбции цитокина можно добиться путем повышения концентрации лиганда или через увеличение объема сорбционной колонки. Последнее нежелательно, так как это будет приводить к увеличению риска возникновения гиповолемии [18].

Для достижения терапевтического эффекта целесообразно увеличить концентрацию лиганда до 100 мМ/мл. Количество удаляемого ИЛ-6 возрастет до 88 640 пг, ИЛ-8 — до 184 100 пг, α -ФНО — до 191 330 пг, что соответственно составит 27,7, 92,05 и 159,4 % от исходного патологического уровня цитокина. Такая рассчитанная эффективность сорбции аналогична и даже выше, чем у используемого в ряде европейских стран гемосорбента Cytosorb [19].

Полученные результаты свидетельствуют о способности иммобилизованных синтетических олигопептидов к специфическому снижению в плазме крови человека концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и α -ФНО. Наиболее выраженное уменьшение концентрации α -ФНО отмечали при использовании трипептида WNW. Для снижения концентрации ИЛ-8 может быть рекомендован тетрапептид WDFF, а для сорбции ИЛ-6 — тетрапептид SFYR. Они представляются перспективными в разработке отечественных изделий медицинского назначения для экстракорпорального удаления цитокинов из плазмы крови. Необходимы дополнительные исследования для определения эффективной концентрации олигопептида и безопасного объема гемосорбционной колонки.

Контактная информация:

Рябцева Татьяна Владимировна — научный сотрудник научно-исследовательской части, аспирант кафедры биологической химии.

Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 44 793-11-87.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т. В. Р., А. Д. Т., Д. А. М.
Сбор и обработка материала: Т. В. Р., Д. А. М.
Написание текста: Т. В. Р., А. Д. Т.
Редактирование: Т. В. Р., А. Д. Т.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kany S., Vollrath J. T., Reija B. Cytokines in inflammatory disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 1—31.
2. Tisoncik J. R., Korth M. J., Simmons C. P. et al. Into the eye the cytokine storm. *Microbiology and molecular biology reviews.* 2012; 16(1): 16—32.
3. Fajgenbaum D. C., June C. J. Cytokine storm. *N. Engl. J. Med.* 2020; 23(383): 2255—73.
4. Потапнев М. П. Цитокиновый шторм: причины и последствия. *Иммунология.* 2021; 42(2): 175—88.
5. Nakada T., Hirasawa H., Oda S. et al. Blood purification for hypercytokinemia. *Transfusion and apheresis science.* 2006; 35: 253—64.
6. Якубцевич Р. Э. Блокада цитокинового шторма при тяжелом течении инфекции, вызванной SARS-Cov-2: медикаментозная супрессия или экстракорпоральная элиминация? *Журнал ГрГМУ.* 2020; 18(5): 505—12.
7. Якубцевич Р. Э., Спас В. В., Максименко А. В. и др. Возможности элиминации цитокинов у больных сепсисом с помощью экстракорпоральных методов очищения крови. *Журнал ГрГМУ.* 2008; 3: 88—101.
8. Harm S., Schildbock C., Hartmann J. Cytokine removal in extracorporeal blood purification: an in vitro study. *Blood Purif.* 2020; 49 (1—2): 33—43. doi: 10.1159/000502680.
9. Oda S., Hirasawa H., Shiga H. et al. Cytokine adsorptive property of various adsorbents in immunoabsorption columns and a newly developed adsorbent: an in vitro study. *Blood Purif.* 2004; 22: 530—6.
10. Acquah C., Agyei D., Obeng E. M. et al. Aptamers: an emerging class of bioaffinity ligands in bioactive peptide applications. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2020; 60(7): 1195—1206. doi: 10.1080/10408398.2018.1564234
11. Menegatti S., Naik A., Carbonell R. The hidden potential of small synthetic molecules and peptides as affinity ligands for bioseparations. *Pharm. Bioprocess.* 2013; 1(15): 467—85.
12. Chrambach A., Rodbard D. Polyacrylamide Gel Electrophoresis. *Science.* 1971; 172: 440—51.
13. Юровский В. В., Бовин Н. В., Сафонова Н. Г. и др. Искусственные пептидные и углеводные антигены. Иммобилизация гаптенных и адъювантных (МДП) на полиакриламиде. *Биоорганическая химия.* 1986; 12(1): 100—5.
14. Грибовская О. В., Шутова И. В., Цыганова О. В. и др. Новые биоаффинные сорбенты для избирательной элиминации аутоантител к тиреопероксидазе человека при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. *Биомедицинская химия.* 2012; 58(2): 211—19.
15. Wang J. E., Solberg R., Okkenhaug C. et al. Cytokine modulation in experimental endotoxemia: characterization of an ex vivo whole blood model. *Eur. Surg. Res.* 2000; 32: 65—73.
16. Chen L., Hoiland R. L., Stukas S. et al. Confronting the controversy: Interleukin-6 and the COVID-19 cytokine

storm syndrome. *Eur. Respir. J.* 2020; 56(4): 2003006. doi: 10.1183/13993003.03006-2020.

17. Mandela M., Hararib G., Gurevich M. et al. Cytokine prediction of mortality in COVID-19 patients. *Cytokine*. 2020; 134: 155190. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155190.

18. Philip J., Sarkar R. S., Pathak A. Adverse events associated with apheresis procedures: Incidence and relative frequency. *Asian J. Transfus. Sci.* 2013; 7(1): 37—41. doi: 10.4103/0973-6247.106730.

19. Honorel P. M., Hoste E., Molnar Z. et al. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann. Intensive Care.* 2019; 9(56): 2—13. doi: 10.1186/s13613-019-0530-y.

REFERENCES

1. Kany S., Vollrath J. T., Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 1—31.

2. Tisoncik J. R., Korth M. J., Simmons C. P. et al. Into the eye the cytokine storm. *Microbiology and molecular biology reviews*. 2012; 16(1): 16—32.

3. Fajgenbaum D. C., June C. J. Cytokine storm. *N. Engl. J. Med.* 2020; 23(383): 2255—73.

4. Potapnev M. P. Cytokine storm: causes and consequences. *Immunologia*. 2021; 42(2): 175—88. (in Russian)

5. Nakada T., Hirasawa H., Oda S. et al. Blood purification for hypercytokinemia. *Transfusion and apheresis science*. 2006; 35: 253—64.

6. Jakubtsevich R. Je. Blockade of the cytokine storm in severe SARS-COV-2 infection: drug suppression or extracorporeal elimination? *Zhurnal GrGMU*. 2020; 18(5): 505—12. (in Russian)

7. Jakubtsevich R. Je., Spas V. V., Maksimenko A. V. i dr. Possibilities of cytokines elimination in patients with sepsis by extraporal methods of blood purification. *Zhurnal GrGMU*. 2008; 3: 88—101. (in Russian)

8. Harm S., Schildbock C., Hartmann J. Cytokine removal in extracorporeal blood purification: an in vitro study. *Blood Purif.* 2020; 49 (1—2): 33—43. doi: 10.1159/000502680.

9. Oda S., Hirasawa H., Shiga H. et al. Cytokine adsorptive property of various adsorbents in immunoadsorption columns and a newly developed adsorbent: an in vitro study. *Blood Purif.* 2004; 22: 530—6.

10. Acquah C., Agyei D., Obeng E. M. et al. Aptamers: an emerging class of bioaffinity ligands in bioactive peptide applications. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2020; 60(7): 1195—1206. doi: 10.1080/10408398.2018.1564234

11. Menegatti S., Naik A., Carbonell R. The hidden potential of small synthetic molecules and peptides as affinity ligands for bioseparations. *Pharm. Bioprocess.* 2013; 1(15): 467—85.

12. Chrambach A., Rodbard D. Polyacrylamide Gel Electrophoresis. *Science*. 1971; 172: 440—51.

13. Jurovskij V. V., Bovin N. V., Safonova N. G. i dr. Artificial peptide and carbohydrate antigens. Immobilization of haptens and adjuvant (MDP) on polyacrylamide. *Bioorganicheskaja himija*. 1986; 12(1): 100—5. (in Russian)

14. Gribovskaja O. V., Shutova I. V., Cyganova O. V. i dr. New bioaffinity sorbents for selective elimination of autoantibodies to human thyroid peroxidase in autoimmune diseases of the thyroid gland. *Biomedicinskaja himija*. 2012; 58(2): 211—19. (in Russian)

15. Wang J. E., Solberg R., Okkenhaug C. et al. Cytokine modulation in experimental endotoxemia: characterization of an ex vivo whole blood model. *Eur. Surg. Res.* 2000; 32: 65—73.

16. Chen L., Hoiland R. L., Stukas S. et al. Confronting the controversy: Interleukin-6 and the COVID-19 cytokine storm syndrome. *Eur. Respir. J.* 2020; 56(4): 2003006. doi: 10.1183/13993003.03006-2020.

17. Mandela M., Hararib G., Gurevich M. et al. Cytokine prediction of mortality in COVID19 patients. *Cytokine*. 2020; 134: 155190. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155190.

18. Philip J., Sarkar R. S., Pathak A. Adverse events associated with apheresis procedures: Incidence and relative frequency. *Asian J. Transfus. Sci.* 2013; 7(1): 37—41. doi: 10.4103/0973-6247.106730.

19. Honorel P. M., Hoste E., Molnar Z. et al. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann. Intensive Care.* 2019; 9(56): 2—13. doi: 10.1186/s13613-019-0530-y.

Поступила 19.07.2021.

Принята к печати 16.09.2021.



И. А. ХАДЖИ ИСМАИЛ

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Дивертикулярная болезнь ободочной кишки имеет давнюю историю, относящуюся к первой половине XVIII в. Первая попытка ее классификации принадлежит N. S. Painter (1968). С тех пор по сегодняшний день предложено множество вариантов и модификаций. Среди них отсутствует единая классификация, которая могла бы объединить клинические проявления, данные инструментальных и лабораторных методов диагностики и стать всеобъемлющей и удобной для применения в повседневной клинической практике.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, дивертикулит, ободочная кишка, классификация, осложнения.

Diverticular disease of the colon has a long history dating back to the first half of the XVIII century. The first attempt to classify it belongs to N. S. Painter (1968). Since then to date, many variants and modifications have been proposed. There is no single classification among them that could combine clinical manifestations, data from instrumental and laboratory diagnostic methods and become comprehensive and convenient for use in everyday clinical practice.

Key words: diverticular disease, diverticulitis, colon, classification, complications.

HEALTHCARE. 2022; 5: 21—28.

CLASSIFICATION OF DIVERTICULAR DISEASE OF THE COLON

I. A. Hadji Ismail

Классификация (от лат. classis — разряд, класс и facio — делаю, раскладываю) — это необходимый элемент процесса научного познания. Полнота и качество классификаций отражают глубину понимания описываемого объекта, определяют границы его объективного существования, раскрывают логику внутренних связей и закономерностей. При этом классификация должна решать две основные задачи: представлять в надежном и удобном для обозрения и распознавания виде всю эту область знаний и заключать в себе максимально полную информацию о ее объектах [1, 2].

При создании классификаций должны соблюдаться несколько обязательных принципов, выработанных в рамках специальной дисциплины общей теории науки — типологии: 1) полное перечисление всех необходимых элементов (понятий) системы; 2) приводимые понятия не должны пересекаться между собой, то есть должны обязательно отличаться друг от друга по существенным признакам, квалификационным по отношению к системе; 3) понятия в классификации должны быть расположены в таком порядке, чтобы степень их родства и взаимной зависимости выражались в самом расположе-

нии — это так называемый принцип иерархии: подчинение частного общему; 4) должна быть исключена ситуация, когда один клинический случай может быть отнесен к двум и более группам в классификации [2, 3].

История. Дивертикулярная болезнь ободочной кишки (ДБОК) имеет давнюю историю, по крайней мере, относящуюся к первой половине XVIII в. Доказательство тому — описание Littre (1732) вскрытия трупа новорожденного. Он нашел дивертикулярную грыжу в стенке ободочной кишки, которую сегодня называют врожденным дивертикулом [4]. Fleischmann (1815) и Craveilheir (1849) описывали свои находки также при вскрытии трупов в виде изменений стенки ободочной кишки, подобные дивертикулам, и считали это достаточно редким состоянием, связанным с запорами [3—5]. В 1853 г. R. Virchow описал первую клиническую картину дивертикулита. В 1855 г. W. Lane на основании своих клинических наблюдений отметил наличие у пациентов спазма ободочной кишки в зоне дивертикулов, что указывало на роль мышечного фактора и повышения внутрикишечного давления в развитии дивертикулов [3—5].

Требования к классификации дивертикулярной болезни. С тех пор, когда появились упоминания о ДБОК, и по сегодняшний день, несмотря на многочисленность предложенных классификаций, на наш взгляд, отсутствует единая классификация, которая отвечала бы следующим требованиям:

- 1) быть простой в применении;
- 2) давать возможность дифференцировать клинические формы дивертикулярной болезни (бессимптомная форма, симптоматическая неосложненная форма, осложненная форма);
- 3) базироваться на данных объективного обследования пациентов (физикальные, лабораторные, инструментальные);
- 4) улучшить взаимную коммуникацию между врачами различных специальностей.

Также классификация должна учитывать:

- 1) количество осложненных и неосложненных дивертикул, их локализацию и распространенность;
- 2) характер и тяжесть поражения стенки ободочной кишки, брыжейки и других органов брюшной полости;
- 3) выраженность гнойно-воспалительного процесса;
- 4) общее состояние пациентов и степень интоксикации;
- 5) корреляцию симптоматики, лабораторных методов диагностики и инструментальных находок для принятия более правильных клинических решений.

Цель работы — анализ и обсуждение существующих на сегодняшний день вариантов классификации ДБОК.

Статистическая классификация ДБОК. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) 1993 г. упоминает дивертикулярную болезнь с двумя кодами: K57.2 — дивертикулярная болезнь толстой кишки с прободением и абсцессом; K57.3 — дивертикулярная болезнь толстой кишки без прободения или абсцесса.

Клиническая классификация ДБОК. Со времен N. S. Painter (1968) до настоящего времени, по самым скромным подсчетам, предложено более 30 различных вариантов классификаций ДБОК. Из них широко используются около 10. К основным недостаткам этих классификаций следует отнести их искусственность (простое перечисление известных феноменов)

и нарушение принципа чистоты деления (ситуация, когда один и тот же клинический случай может быть отнесен к разным группам) [3].

Между этими классификациями существует принципиальное терминологическое расхождение, относящееся к формам дивертикулярной болезни. В 1914 г. F. de Quervain предложил термин «дивертикулез» для обозначения бессимптомной формы дивертикулярной болезни, которую устанавливают случайно во время проведения диагностики других патологий органов брюшной полости и малого таза разными инструментальными методами. При этом отсутствуют клинические проявления (на момент осмотра и в анамнезе), а также признаки воспалительного процесса [6].

Одной из наименее дифференцируемых форм заболевания является симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь. К этой категории относят лиц с дивертикулами ободочной кишки, предъявляющих какие-либо жалобы (чаще функционального характера), источником которых нельзя не считать ободочную кишку, но без каких-либо прямых или косвенных признаков существующего или ранее перенесенного воспаления. Эта группа обозначалась термином «дивертикулит» до 1968 г., когда N. S. Painter предложил применять более емкий и универсальный термин «дивертикулярная болезнь». По его мнению, термин «дивертикулярная болезнь ободочной кишки» получил признание подтвержденного диагноза при наличии невоспаленных дивертикул в стенке кишки, а термин «дивертикулит» означает воспаление дивертикула, лечение которого в основном хирургическое [7].

В настоящее время не существует общепринятой системы классификации развития ДБОК. Многие авторы говорят ошибочно о дивертикулярной болезни только тогда, когда появляются признаки воспаления дивертикул. На самом деле ДБОК описывает как симптоматическую неосложненную или рецидивирующую, так и осложненную форму заболевания [8—11].

Первый опыт научной классификации ДБОК предпринял N. S. Painter с выделением нозологических единиц по таким признакам, как симптоматика заболевания, острота течения и рецидивирующий дивертикулит. Он предложил оригинальную классификацию дивертикулеза и дивертикулярной болезни, которая имеет фундаментальный подход и, по сравнению

с другими классификациями, полноту перечисления на том этапе развития медицины [7]:

- 1) бессимптомный дивертикулез;
- 2) дивертикулярная болезнь с болевым синдромом, без признаков воспаления;
- 3) острый дивертикулит;
- 4) рецидивирующий или хронический дивертикулит.

Недостаток данной классификации — асимметричность, так как больше внимания уделено пациентам, лечением которых традиционно занимаются гастроэнтерологи. Осложнения дивертикулярной болезни, в том числе жизненно опасные, такие как абсцессы, перфорация с перитонитом, кишечная непроходимость, вообще не представлены.

Общепризнанным обобщением этапов воспалительного процесса в брюшной полости после перфорации дивертикулов ободочной кишки является классификация, разработанная E. J. Hinchey и соавт. [12]:

I стадия — периколический абсцесс или инфильтрат;

II стадия — тазовый, внутрибрюшной или ретроперитонеальный абсцесс;

III стадия — генерализованный гнойный перитонит;

IV стадия — генерализованный каловый перитонит.

Положительной стороной данной классификации является возможность оценить тяжесть течения и распространенность воспалительного процесса при острых осложнениях дивертикулярной болезни, что может иметь решающее значение в выборе правильной тактики лечения для спасения жизни пациента. При этом она не оценивает хронические варианты течения осложнений дивертикулярной болезни.

Классификация E. J. Hinchey и соавт. претерпела множество модификаций в разное время различными исследователями. В 1997 г. M. E. Sher и соавт. предложили свой модифицированный вариант, в котором отслеживается стадийность острого воспалительного процесса и переход его в хронический. Также они предложили метод чрескожного дренирования отдаленных абсцессов для отсрочки или вообще отмены хирургического лечения [13]:

I стадия — параколический абсцесс;

IIA стадия — отдаленный абсцесс, поддающийся чрескожному дренированию;

IIb стадия — сложный абсцесс, связанный со свищом;

III стадия — распространенный гнойный перитонит;

IV стадия — каловый перитонит.

В 1999 г. H. Wasvary и соавт. опубликовали другой вариант модификации классификации E. J. Hinchey, которая в дальнейшем получила широкое распространение. Она основывается на стадийности развития острых осложнений, начиная от клинических проявлений дивертикулита (болевого синдрома и расстройство стула) до генерализованного фекального перитонита [14]:

0 стадия — легкая степень клинических проявлений дивертикулита;

Ia стадия — ограниченное периколическое воспаление или флегмона;

Ib стадия — периколический или мезоколический абсцесс;

II стадия — тазовый, отдаленный внутрибрюшной или забрюшинный абсцесс;

III стадия — генерализованный гнойный перитонит;

IV стадия — генерализованный фекальный перитонит.

Эта модификация расширила первоначальный вариант классификации E. J. Hinchey, не только обратив внимание на возникновение серьезных осложнений, таких как перфорация с абсцессом или перитонитом, но и включив легкие клинические проявления дивертикулита (стадия 0). Кроме того, она разделяет ограниченное периколическое воспаление или флегмону и ограниченный периколический абсцесс (стадия Ia).

На I Всесоюзном колопроктологическом симпозиуме, проходившем в Саратове в 1979 г., основанием для классификации ДБОК стала степень проявления клинических признаков заболевания. Участники симпозиума предложили дифференцировать осложнения дивертикулярной болезни по следующим нозологическим единицам [15]:

1) острый и хронический дивертикулит;

2) перфоративный дивертикулит с отграниченным, гнойным или каловым перитонитами;

3) кишечное кровотечение;

4) кишечная непроходимость;

5) свищ ободочной кишки.

В 1998 г. O. Hansen и соавт. предложили эмпирическую классификацию, которая широко

применяется в немецкой литературе. Она учитывает бессимптомный дивертикулез, а также осложненный дивертикулит на разных стадиях в зависимости от тяжести осложнений. Авторы в качестве основополагающего понятия используют термин «стадийность», который предусматривает наличие закономерных этапов развития процесса от появления дивертикулов до наступления острых осложнений и перехода их в хроническое течение [16]:

стадия 0 — дивертикулез;

стадия I — острый неосложненный дивертикулит;

стадия II — острый осложненный дивертикулит:

— перидивертикулит/флегмонозный дивертикулит;

— дивертикулярный абсцесс (прикрытая перфорация дивертикула);

— свободная перфорация дивертикула;

стадия III — хронический дивертикулит.

В 1999 г. L. Kohler и соавт. опубликовали консенсусное заявление, поддержанное Европейской ассоциацией эндоскопических хирургов, содержащее клиническую классификацию, которая дифференцирует симптоматическую неосложненную, рецидивирующую и осложненную формы дивертикулярной болезни [9]:

1) симптоматическое неосложненное заболевание,

2) рецидивирующее симптоматическое заболевание

3) осложненное заболевание (кровотечение, абсцесс, флегмона, перфорация, гнойный или каловый перитонит, стриктура, свищ, непроходимость тонкой кишки из-за поствоспалительных спаек).

Классификация ДБОК в изложении Американской ассоциации колоректальных хирургов (American society of colon and rectal surgeons — ASCRS) дифференцирует осложнения по их течению на острые и хронические. Последующее разделение осуществляется исходя из степени проявления осложнений, как видят это J. Rafferty, W. D. Wong и соавт., которые выделяют острое и хроническое течение ДБОК [17, 18].

Острые осложнения:

1) острый дивертикулит;

2) паракишечный инфильтрат;

3) перфоративный дивертикулит, ограниченный перитонитом или распространенным гнойным перитонитом;

4) перфоративный дивертикулит с каловым перитонитом;

5) кишечное кровотечение.

Хронические осложнения:

1) свищ ободочной кишки;

2) стеноз ободочной кишки;

3) кишечное кровотечение (кровопотеря не более 50 мл ежедневно).

В. М. Тимербулатов и соавт. предложили следующую рабочую классификацию, основанную на собственном опыте и применяемую ими в собственной клинике [19]:

I. Острый дивертикулит:

1) по распространенности: локальный (единичный), сегментарный, множественный (распространенный);

2) по локализации: правосторонний, левосторонний;

3) по клиническому течению: с выраженными клиническими проявлениями (типичный вариант), без выраженных клинических проявлений (атипичный вариант).

II. Хронический дивертикулит:

1) по распространенности: локальный (единичный), сегментарный, множественный (распространенный);

2) по локализации: правосторонний, левосторонний;

3) по клиническому течению: с клиническими проявлениями, без клинических проявлений.

III. Перидивертикулярный инфильтрат:

1) по распространенности: единичный, множественный;

2) по локализации: правосторонний, левосторонний;

3) по клиническому течению: с нарушением кишечной проходимости, без нарушений кишечной проходимости.

IV. Перидивертикулярный абсцесс:

1) по распространенности: единичный, множественный;

2) по локализации: правосторонний, левосторонний;

3) по топографоанатомическим особенностям: внутрибрюшинный, забрюшинный, внутрибрыжеечный.

V. Дивертикулярные свищи: наружные, внутренние, смешанные.

VI. Дивертикулярные кровотечения: рецидивирующие, массивные.

VII. Дивертикулярная непроходимость кишечника:

- 1) острая;
 - 2) хроническая: функциональная, механическая.
- VIII. Перфорация:

- 1) в свободную брюшную полость с перитонитом;
- 2) в брыжеечную и забрюшинную клетчатку с образованием абсцесса.

Долгое время существовало мнение о том, что развитие более 2 серьезных эпизодов дивертикулита является показанием для хирургического вмешательства. С. Floch и L. Craig на основании проспективных рандомизированных исследований и применения современных технологий, таких как высокоскоростная аксиальная компьютерная томография (КТ), смогли систематизировать стадийность развития ДБОК от случайно выявленных дивертикулов до осложнений. Они выделяют следующие стадии [20]:

стадия 0 — впервые выявленные бессимптомные дивертикулы;

стадия I — бессимптомное течение заболевания;

стадия II — наличие симптоматического течения:

- первый и единственный дивертикул;
- рецидивы;

хронические симптомы: боль, диарея, воспалительные заболевания кишечника;

стадия III — осложнения: абсцесс, флегмона, непроходимость, фистула, кровотечение, сепсис, стриктуры.

A. Tursi на основе классификации N. S. Painter в 2010 г. предложил свою модификацию, в которой выделил 4 формы ДБОК [21]:

1) бессимптомный дивертикулез: пациенты с дивертикулами и отсутствием каких-либо признаков или симптомов воспаления дивертикулов;

2) неосложненная дивертикулярная болезнь с симптомами: пациенты с дивертикулами, у которых имеются симптомы, но без признаков воспаления дивертикулов;

3) рецидивирующая дивертикулярная болезнь с симптомами: пациенты с дивертикулами, у которых имеются рецидивирующие симптомы (более одной атаки в год), но без симптомов воспаления дивертикулов;

4) осложненная дивертикулярная болезнь: пациенты с дивертикулами, у которых имеются симптомы и признаки воспаления дивертикулов с последующими осложнениями (кровотечение, абсцесс, флегмона, перфорация, гнойный и каловый перитонит, стриктуры, свищи).

Всемирной организацией гастроэнтерологов разработаны рекомендации по выделению 3 форм ДБОК: бессимптомные дивертикулы; неосложненная форма ДБОК с клиническими проявлениями; ДБОК с осложнениями.

В 2020 г. Ассоциация колопроктологов России, Российская гастроэнтерологическая ассоциация и Российское общество хирургов утвердили новую классификацию ДБОК, которая во многом сходится с тем, что предлагал A. Tursi в 2010 г.: бессимптомная форма; неосложненная форма; осложненная форма (воспалительные осложнения и кровотечения — острые и рецидивные).

Воспалительные осложнения делят на:

- 1) острые:

- острый дивертикулит;
- острый паракишечный инфильтрат;
- перфоративный дивертикулит (периколическая флегмона, абсцесс, гнойный перитонит, каловый перитонит);

- 2) хронические:

- хронический дивертикулит;
- хронический паракишечный инфильтрат;
- стеноз;
- свищи.

Появление новых методов диагностики, таких как КТ, которую начали широко применять во многих странах мира в середине XX в., послужило основанием для разработки нового типа классификации с учетом компьютерно-томографических градаций течения ДБОК. В 1980 г. С. С. Neff и соавт. предложили новую классификацию, основанную на результатах КТ, которая включает 5 стадий:

стадия 0 — неосложненный дивертикулит; дивертикул, утолщение стенки, повышенная плотность периколического жира;

стадия I — локальное осложнение с местным абсцессом;

стадия II — абсцесс малого таза;

стадия III — наличие отдаленных абсцессов;

стадия IV — наличие других осложнений [22].

P. Ambrosetti и соавт. в 2002 г. также предложили свою классификацию течения острого дивертикулита, исходя из результатов компьютерно-томографических исследований, и выделили две степени тяжести [23]:

первая степень — дивертикулит средней степени тяжести: локализованное утолщение сигмовидной стенки (≥ 5 мм); периколическое скручивание жира;

вторая степень — тяжелое течение дивертикулита: абсцесс; выход газа из просвета кишки, выход контраста из просвета кишки.

В 2005 г. А. М. Kaiser и соавт. модифицировали классификацию E. J. Hinchey в соответствии с конкретными результатами КТ и выделили следующие стадии развития осложнений ДБОК:

стадия 0 — легкий клинический дивертикулит;

стадия Ia — ограниченное периколическое воспаление или флегмона;

стадия Ib — ограниченный периколический абсцесс;

стадия II — тазовый, отдаленный внутрибрюшной или забрюшинный абсцесс;

стадия III — генерализованный гнойный перитонит;

стадия IV — генерализованный фекальный перитонит [24].

На основании диагностического анализа специфичности и чувствительности УЗИ и КТ O. Buckley и соавт. составили свою классификацию с учетом тяжести воспалительного процесса:

1) легкая стадия — утолщение стенки, перераспределение жировой ткани;

2) средняя стадия — стенка >3 мм, флегмоны, абсцесс;

3) тяжелая стадия — стенка >5 мм, перфорация со скоплением воздуха в поддиафрагмальном пространстве, абсцесс >5 см [25].

До недавнего времени отсутствовала единая эндоскопическая классификация, хотя у 0,48—1,75 % пациентов ежегодно при проведении рутинной колоноскопии выявлялись признаки ДБОК. Наиболее удачной из предложенных в настоящее время классификаций считается разработанная итальянскими учеными эндоскопическая классификация дивертикулярной болезни — DICA (Diverticular Inflammation and Complication Assessment — оценка воспаления и осложнений дивертикулеза). В результате проведенного анализа сформулированы четыре основных параметра эндоскопической оценки дивертикулярной болезни:

— место расположения дивертикулов: левая часть толстой кишки (сигмовидная и нисходящая ободочная) или правая (от слепой до поперечной ободочной);

— количество дивертикулов (в каждом сегменте): степень I — 15 и менее; степень II — более 15;

— наличие воспаления (от минимальной до максимальной степени тяжести): отек/гиперемия,

эрозии и сегментарный колит, ассоциированный с дивертикулезом (СКАД) (при воспалении различной степени предлагается регистрировать максимальную степень тяжести);

— наличие осложнений: ригидность ободочной кишки, стеноз, наличие гнойных выделений из дивертикулярного отверстия и кровотечение [26—29].

По мнению авторов классификации, указанные характеристики являются наиболее легкими в оценке и обладают хорошей потенциальной воспроизводимостью. Впоследствии каждому эндоскопическому параметру было присвоено числовое значение в зависимости от его значимости и проведен подсчет суммы полученных баллов. Дивертикулез сигмовидной кишки предложено оценивать в 2 балла, а не в 1 балл, поскольку в западных странах дивертикулез чаще наблюдается в левой, а не в правой части ободочной кишки. Наличие воспаления оценивают в зависимости от степени тяжести. При этом наименее значимым признаком воспаления является отек/гиперемия, наиболее значимым — СКАД. Любое из осложнений оценивают в 4 балла (таблица).

Таким образом, согласно классификации DICA после проведения колоноскопии каждый пациент будет отнесен к одной из 3 групп:

DICA 1 (простая дивертикулярная болезнь, предположительно без риска осложнений) — сумма баллов 3 и менее;

DICA 2 (легкая дивертикулярная болезнь, предположительно с низким риском осложнений) — сумма баллов от 4 до 7;

Числовая оценка параметров эндоскопической классификации DICA

Параметр	Балл
Распространение дивертикулов: левый фланг ободочной кишки; правый фланг ободочной кишки	2 1
Число дивертикулов в каждом сегменте: 15 и менее: степень I; более 15: степень II	0 1
Наличие признаков воспаления: отек/гиперемия; эрозия; сегментарный колит, ассоциированный с дивертикулезом	1 2 3
Наличие осложнений: ригидность ободочной кишки; стеноз; гной; кровотечение	4 4 4 4

DISA 3 (тяжелая дивертикулярная болезнь, предположительно с высоким риском осложнений) — сумма баллов 8 и выше.

Выводы

1. Несмотря на то что проблема ДБОК существует давно, по сей день отсутствует единая классификация с полным описанием клинико-морфологических изменений и стадийности развития ее осложненных и неосложненных форм.

2. Классификация играет важную роль в терминологии, постановке диагноза и определении направления тактики лечения (медикаментозное или хирургическое). Именно через удобную и правильно сформированную классификацию раскрывается схема и наглядно демонстрируются все компоненты процесса развития дивертикулярной болезни на всех ее этапах.

3. При обзоре существующих систем классификаций такого сложного состояния, как ДБОК, встает вопрос о необходимости придумать новую классификацию. На наш взгляд, это может привести к еще большей путанице. Авторы считают, что необходимо объединить существующие классификации, учитывая критерии клинических проявлений, инструментальных и лабораторных методов диагностики, для того, чтобы сделать всеобъемлющую и удобную классификацию для ее применения в повседневной клинической практике.

Контактная информация:

Хаджи Исмаил Исмаил Аббас — к. м. н., доцент кафедры хирургии.
Белорусская медицинская академия последипломного образования
Агр. гор. Лесной, 1, 223041, Минский р-н, Минская обл.
Сл. тел. +375 17 265-22-63.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Классификация. В кн.: Кондаков Н. И. Логический словарь. Москва: Наука; 1971: 214—5.
2. Фролов И. Т., ред. Классификация. Философский словарь. Москва: Политиздат; 1981. 445 с.
3. Шельгин Ю. А., Ачкасов С. И., Москалев А. И. Классификация дивертикулярной болезни. Колопроктология. 2014; 4: 5—13.
4. Matrana M. R., Margolin D. A. Epidemiology and pathophysiology of diverticular disease. Clin. Colon. Rectal. Surg. 2009; 22(3): 141—6. doi: 10.1055/s-0029-1236157.
5. Anatomie pathologique generale. In: Cruveilhier J. Traite de'anatomie pathologique. Paris: J.-B. Balliere; 1849; 1: 592—3.
6. De Quervain F. Zur diagnose der erworbenen dickdarmdivertikel und der sigmoiditis diverticularis. Dtsch. Z. Chir. 1914; 128: 67—85. doi:10.1007/BF02797884.

7. Painter N. S. Diverticular disease of the colon. Br. Med. J. 1968; 3(5616): 475—9. doi: 10.1136/bmj.3.5616.475.

8. Tursi A. Diverticular disease: a therapeutic overview. World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. 2010; 1(1): 27—35. doi: 10.4292/wjgpt.v1.i1.27.

9. Kohler L., Sauerland S., Neugebauer E. Diagnosis and treatment of diverticular disease: results of a consensus development conference. The Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery. Surg. Endosc. 1999; 13(4): 430—6. doi: 10.1007/s004649901007.

10. Tursi A. New physiopathological and therapeutic approaches to diverticular disease of the colon. Expert Opin. Pharmacother. 2007; 8(3): 299—307. doi: 10.1517/14656566.8.3.299.

11. Bishet G., Salama Y., Qayum M., Kannappa L. K. Diverticulitis treatment strategies in a District General Hospital — a Cross-Sectional Study from United Kingdom. Open Access J. Oncol. Med. 2021; 4(4): 451—4. doi: 10.32474/OAJOM.2021.04.000195.

12. Hinchey E. J., Schaal P. G., Richards G. K. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. Adv. Surg. 1978; 12: 85—109.

13. Sher M. E., Agachan F., Bortul M. et al. Laparoscopic surgery for diverticulitis. Surg. Endosc. 1997; 11(3): 264—7. doi: 10.1007/s004649900340.

14. Wasvary H., Turfah F., Kadro O., Beaugard W. Same hospitalization resection for acute diverticulitis. Am. Surg. 1999; 65(7): 632—5.

15. Лопатин Д. В. Дифференцированный подход к выбору метода лечения больных с воспалительными осложнениями дивертикулярной болезни ободочной кишки: дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2019. 175 с.

16. Hansen O., Graupe F., Stock W. Prognostic factors in perforating diverticulitis of the large intestine. Chirurg. 1998; 69(4): 443—9. doi: 10.1007/s001040050436.

17. Rafferty J., Shellito P., Hyman N. H., Buie W. D. Practice parameters for sigmoid diverticulitis. Dis. Colon. Rectum. 2006; 49(7):939—44. doi: 10.1007/s10350-006-0578-2.

18. Wong W. D., Wexner S. D., Lowry A. et al. Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis — supporting documentation. The standards task force. The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Dis. Colon Rectum. 2000; 43(3): 290—7. doi: 10.1007/BF02258291.

19. Тимербулатов В. М., Гайнутдинов Ф. М., Мехдиев Д. И. и др. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Москва: Джангар; 2007. 192 с.

20. Floch C. L. Emergent and elective surgery for diverticulitis. J. Clin. Gastroenterol. 2008; 42(10): 1152—3. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181893648.

21. Tursi A. Diverticular disease: a therapeutic overview. World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. 2010; 1(1): 27—35. doi: 10.4292/wjgpt.v1.i1.27.

22. Neff C. C., van Sonnenberg E. CT of diverticulitis. Diagnosis and treatment. Radiol. Clin. North Am. 1989; 27(4): 743—52.

23. Ambrosetti P., Becker C., Terrier F. Colonic diverticulitis: impact of imaging on surgical management — a prospective study of 542 patients. Eur. Radiol. 2002; 12(5): 1145—9. doi: 10.1007/s00330-001-1143-y.

24. Kaiser A. M., Jiang J. K., Lake J. P. et al. The management of complicated diverticulitis and the role of computed tomography. Am. J. Gastroenterol. 2005; 100(4): 910—7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41154.x.

25. Buckley O., Geoghegan T., McAuley G. et al. Pictorial review: magnetic resonance imaging of colonic diverticulitis. *Eur. Radiol.* 2007; 17(1): 221—7. doi: 10.1007/s00330-006-0236-z.

26. Ghorai S., Ulbright T. M., Rex D. K. Endoscopic findings of diverticular inflammation in colonoscopy patients without clinical acute diverticulitis: prevalence and endoscopic spectrum. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98(4): 802—6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07383.x.

27. Tursi A., Elisei W., Giorgetti G. M. et al. Inflammatory manifestations at colonoscopy in patients with colonic diverticular disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33(3): 358—65. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04530.x.

28. Tursi A., Brandimarte G., Di Mario F. et al. Development and validation of an endoscopic classification of diverticular disease of the colon: the DICA classification. *Dig. Dis.* 2015; 33(1): 68—76. doi: 10.1159/000366039.

29. Сабельникова Е. А., Бордин Д. С. Классификация DICA как эффективный инструмент прогноза и выбора терапии при дивертикулярной болезни. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(28): 66—71. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-28-66-71.

REFERENCES

1. Classification. In: Kondakov N. I. Logical dictionary. Moscow: Nauka; 1971: 214—5. [(in Russian)]
2. Frolov I. T., red. Classification. Philosophical dictionary. Moscow: Politizdat; 1981. 445 s. [(in Russian)]
3. Shelygin Yu. A., Achkasov S. I., Moskalev A. I. Classification of diverticular disease. *Koloproktologia.* 2014; 4: 5—13. [(in Russian)]
4. Matrana M. R., Margolin D. A. Epidemiology and pathophysiology of diverticular disease. *Clin. Colon. Rectal. Surg.* 2009; 22(3): 141—6. doi: 10.1055/s-0029-1236157.
5. Anatomie pathologique generale. In: Cruveilhier J. *Traite de anatomie pathologique.* Paris: J.-B. Bailliere; 1849; 1: 592—3.
6. De Quervain F. Zur diagnose der erworbenen dickdarmdivertikel und der sigmoiditis diverticularis. *Dtsch. Z. Chir.* 1914; 128: 67—85. doi:10.1007/BF02797884.
7. Painter N. S. Diverticular disease of the colon. *Br. Med. J.* 1968; 3(5616): 475—9. doi: 10.1136/bmj.3.5616.475.
8. Tursi A. Diverticular disease: a therapeutic overview. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2010; 1(1): 27—35. doi: 10.4292/wjgpt.v1.i1.27.
9. Kohler L., Sauerland S., Neugebauer E. Diagnosis and treatment of diverticular disease: results of a consensus development conference. *The Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery. Surg. Endosc.* 1999; 13(4): 430—6. doi: 10.1007/s004649901007.
10. Tursi A. New physiopathological and therapeutic approaches to diverticular disease of the colon. *Expert Opin. Pharmacother.* 2007; 8(3): 299—307. doi: 10.1517/14656566.8.3.299.
11. Bishet G., Salama Y., Qayum M., Kannappa L. K. Diverticulitis treatment strategies in a District General Hospital — a Cross-Sectional Study from United Kingdom. *Open Access J. Oncol. Med.* 2021; 4(4): 451—4. doi: 10.32474/OAJOM.2021.04.000195.
12. Hinchey E. J., Schaal P. G., Richards G. K. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv. Surg.* 1978; 12: 85—109.
13. Sher M. E., Agachan F., Bortul M. et al. Laparoscopic surgery for diverticulitis. *Surg. Endosc.* 1997; 11(3): 264—7. doi: 10.1007/s004649900340.
14. Wasvary H., Turfah F., Kadro O., Beaugard W. Same hospitalization resection for acute diverticulitis. *Am. Surg.* 1999; 65(7): 632—5.
15. Lopatin D. V. Differentiated approach to the choice of the method of treatment of patients with inflammatory diseases of diverticular disease of the colon: dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2019. 175 s. [(in Russian)]
16. Hansen O., Graupe F., Stock W. Prognostic factors in perforating diverticulitis of the large intestine. *Chirurg.* 1998; 69(4): 443—9. doi: 10.1007/s001040050436.
17. Rafferty J., Shellito P., Hyman N. H., Buie W. D. Practice parameters for sigmoid diverticulitis. *Dis. Colon. Rectum.* 2006; 49(7):939—44. doi: 10.1007/s10350-006-0578-2.
18. Wong W. D., Wexner S. D., Lowry A. et al. Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis — supporting documentation. The standards task force. *The American Society of Colon and Rectal Surgeons. Dis. Colon. Rectum.* 2000; 43(3): 290—7. doi: 10.1007/BF02258291.
19. Timerbulatov V. M., Gaynutdinov F. M., Mekhdiyev D. I. *i dr. Diverticular disease of the colon.* Moscow: Dzhangar; 2007. 192 s. [(in Russian)].
20. Floch C. L. Emergent and elective surgery for diverticulitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2008; 42(10): 1152—3. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181893648.
21. Tursi A. Diverticular disease: a therapeutic overview. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2010; 1(1): 27—35. doi: 10.4292/wjgpt.v1.i1.27.
22. Neff C. C., vanSonnenberg E. CT of diverticulitis. *Diagnosis and treatment. Radiol. Clin. North Am.* 1989; 27(4): 743—52.
23. Ambrosetti P., Becker C., Terrier F. Colonic diverticulitis: impact of imaging on surgical management — a prospective study of 542 patients. *Eur. Radiol.* 2002; 12(5): 1145—9. doi: 10.1007/s00330-001-1143-y.
24. Kaiser A. M., Jiang J. K., Lake J. P. et al. The management of complicated diverticulitis and the role of computed tomography. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100(4): 910—7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41154.x.
25. Buckley O., Geoghegan T., McAuley G. et al. Pictorial review: magnetic resonance imaging of colonic diverticulitis. *Eur. Radiol.* 2007; 17(1): 221—7. doi: 10.1007/s00330-006-0236-z.
26. Ghorai S., Ulbright T. M., Rex D. K. Endoscopic findings of diverticular inflammation in colonoscopy patients without clinical acute diverticulitis: prevalence and endoscopic spectrum. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98(4): 802—6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07383.x.
27. Tursi A., Elisei W., Giorgetti G. M. et al. Inflammatory manifestations at colonoscopy in patients with colonic diverticular disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33(3): 358—65. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04530.x.
28. Tursi A., Brandimarte G., Di Mario F. et al. Development and validation of an endoscopic classification of diverticular disease of the colon: the DICA classification. *Dig. Dis.* 2015; 33(1): 68—76. doi: 10.1159/000366039.
29. Sabelnikova Ye. A., Bordin D. S. Classification of DICA as an effective tool for prognosis and choice of therapy for diverticular disease. 2019; 15(28): 66—71. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-28-66-71. [(in Russian)]

Поступила 11.01.2022.

Принята к печати 04.02.2022.

Э. А. МИХНЕВИЧ

COVID-АССОЦИИРОВАННЫЕ АРТРИТЫ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Приводится обзор данных литературы об артритах, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией. Проведен анализ терминологии таких артритов. Рассматривается механизм их формирования. Подробно описаны демографические характеристики артритов (возраст, пол пациентов), их клинические особенности (в частности локализация, варианты течения), фенотипические паттерны, проведенные лабораторные и инструментальные методы исследования. Представлены подходы к лечению. Параллельно комментируются описанные случаи COVID-ассоциированных артритов. Подчеркивается важность тщательного обследования пациентов с артритами, возникающими в связи с инфекцией SARS-CoV-2, для исключения альтернативных диагнозов.

Ключевые слова: COVID-ассоциированные артриты, вирус SARS-CoV-2, реактивные артриты.

The article provides a review of literature data on arthritis associated with a new coronavirus infection. The terminology of COVID-associated arthritis are analyzed. Different pathological mechanisms of genesis are considered. The demographic characteristics of arthritis (age, gender), their clinical features (in particular their localization, course options), phenotypic patterns, performed laboratory and instrumental exams are described in detail. Effectiveness of different approaches to treatment are presented. Strategies for treatment are presented. At the same time, commentaries are being made on the described cases of COVID-associated arthritis. The importance of careful examination of patients with COVID-associated arthritis is suspected to rule out alternative diagnoses.

Key words: COVID-associated arthritis, SARS-CoV-2, reactive arthritis.

HEALTHCARE. 2022; 5: 29—35.

COVID-ASSOCIATED ARTHRITIS

E. A. Mikhnevich

Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 по-прежнему остается в объективе внимания медицинской общественности. Врачи практически всех специальностей задействованы в работе с пациентами, сталкиваясь как с проявлениями данной инфекции, так и с ее последствиями. Внимание экспертов сосредоточено на изучении механизмов патогенеза этой инфекции и на ее краткосрочных и, особенно на долгосрочных, иммунных последствиях. Ревматологи изучают влияние COVID-19 на течение и прогноз ревматологической патологии, особенно иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), а также ревматологические проявления этой инфекции. Именно артрологическим проявлениям инфекции посвящен данный обзор.

Вирусные инфекции могут провоцировать развитие артралгий и артритов [1]. Приблизительно 1% от всех случаев острых артритов имеет вирусное происхождение. Среди вирусных агентов известны вирусы гепатитов В и С, парвовирус В19, вирус Эпштейна — Барр, ВИЧ, альфа-вирусы (Chikungunya) и вирус Зика (Zika). Респираторные вирусные инфекции, способные индуцировать артриты, особенно у женщин и людей старшего поколения, считаются

внешнесредовыми факторами риска развития ревматоидного артрита (РА) [2]. Вирус SARS-CoV-2 действует через различные иммунопатогенетические механизмы и структуры организма. Одним из артрогенных механизмов инфекции SARS-CoV-2 является ее взаимодействие с клетками организма с помощью рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), что приводит к его дисфункции и изменению иммунного ответа. Рецепторы АПФ2 располагаются повсеместно: в эпителии ротовой полости, верхних и нижних дыхательных путей, кишечника, почечных нефронов, эндотелии сосудов, что предполагает мультисистемное действие [3]. Через взаимодействие вируса и толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR) поддерживается неадекватный иммунный ответ организма и происходят процессы аутовоспаления [4]. Сигнальные пути, запускаемые TLR4 и TLR5, приводят к активации митоген-активирующей протеинкиназы и нуклеарного фактора κВ, которые, в свою очередь, активируют экспрессию провоспалительных цитокинов. В результате гиперактивации врожденного иммунитета запускается процесс гиперовоспаления с чрезмерной и неконтролируемой цитокиновой реакцией [5].

Иерархическое значение цитокинов пока изучено недостаточно, но увеличение циркулирующих цитокинов с провоспалительным эффектом в отношении суставов (α -ФНО, интерлейкины (ИЛ) — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-21) также отмечается при инфекции SARS-CoV-2. В отличие от других вирусов с артритогенным действием SARS-CoV-2 вызывает дисфункцию регуляторных клеток, в частности, дисфункция Т-хелперов-17 влияет на повышение активности ИЛ-17 [6]. Именно увеличение этого типа цитокинов патогенетически связано с аксиальным поражением при спондилартритах, что делает патогенез COVID-ассоциированных артритов (CAA) более сложным. С другой стороны, структурное сходство протеинов человека и вируса SARS-CoV-2 предполагает перекрестную реактивность между ними, приводя к многочисленным аутоиммунным проявлениям со стороны многих органов и систем. Все это формирует механизм молекулярной мимикрии вирусных и аутоантигенных эпитопов [7]. Так, протеин HSP (heat shock protein) человека имеет сходство с эпитопами вируса SARS-CoV-2, что вызывает патогенную перекрестную реактивность [8]. Это — интрацеллюлярные протеины с иммуногенными свойствами, и в случае, когда воспалительные стимулы доминируют над регуляторными, HSP могут способствовать изменению иммунной толерантности. При воспалении HSP-60 и HSP-90 выходят из-под контроля и стимулируют Т-клеточную активацию и синовиальную пролиферацию. Не последнюю роль в формировании постковидных артритов может играть персистенция вируса SARS-CoV-2 в организме человека, что показано в ряде исследований [9, 10]. В результате длительная активация иммунитета может способствовать аутоиммунности и хронизации артритов.

В связи с разнообразием артритогенных механизмов при COVID-19 можно предполагать следующее: во-первых, артриты могут развиваться на любом этапе инфекции — как в период респираторных проявлений, так и в постковидном периоде; во-вторых, в связи с разнообразием механизмов, лежащих в основе их патогенеза, могут отличаться клинической разнородностью и сочетаться с мультисистемным поражением.

Все артропатии, связанные с COVID-19, можно представить как: артралгии; артриты, возникающие в период острой респираторной инфекции, в составе постковидного синдрома [11]

и/или мультисистемного воспалительного синдрома (MBC) [12]; обострение хронической ревматологической патологии; дебют ревматических заболеваний, в том числе артритов; поствакцинальные артриты.

В обзоре речь пойдет именно об артритах, индуцированных инфекцией SARS-CoV-2, или CAA. В англоязычной научной литературе более подробно описано более 50 случаев CAA. Самое большое сообщение включает характеристику 35 случаев Итальянского регистра аутоиммунных и ревматических заболеваний, связанных с COVID-19, в других случаях описывается по 1 пациенту [13].

Чаще всего в период активной инфекции SARS-CoV-2 наблюдаются различной интенсивности артралгии, достигающие от 31 до 69 % случаев [14, 15]. В большинстве случаев эти боли проходят к концу периода виремии, но могут быть интенсивными и сохраняться дольше в постковидном периоде.

Анамнез и демографические данные. Большинство пациентов до развития у них артрита перенесли вирусную пневмонию средней или чаще тяжелой степени с положительным ПЦР-тестом на SARS-CoV-2, в связи с чем были госпитализированы и получали интенсивную терапию в течение 7—14 сут. Возраст пациентов колебался от 25 до 73 лет, мужчины составили 44,7 % (n=24).

Клинические характеристики артрита. У 6 пациентов артриты возникли в первые дни инфекции SARS-CoV-2, что характеризует их как типично вирусные [16—21]. Остальные пациенты имели промежуток между началом болезни и появлением суставного синдрома, который формировался в разные сроки: от 5 до 90 сут от начала болезни (за начало болезни принимался положительный ПЦР-тест). Начало развития артритов можно трактовать как острое, так как известна точная дата появления симптомов воспаления суставов. Характер поражения суставов отличался разнообразием:

- моноартриты с поражением тазобедренного, коленного, голеностопного и пястно-фалангового суставов [22—27];

- олигоартриты, асимметричные с поражением плечевого, тазобедренного, коленного и голеностопного суставов, а также мелких суставов кистей, включая лучезапястные, пястно-фаланговые, проксимальные и дистальные межфаланговые суставы [26—31];

- полиартриты с симметричным поражением лучезапястных суставов и мелких суставов кистей [32, 33];

- аксиальное поражение в виде спондилитов и сакроилиитов (описывается итальянскими авторами как отдельно, так и в комбинации с поражением периферических суставов [13]).

Как видно, может поражаться практически любой сустав, но в целом преобладает моно- и олигоартикулярный тип поражения с локализацией преимущественно на нижних конечностях и с асимметричным характером поражения. Кроме этого, дополнительно у 6 пациентов описаны гиперемия над суставами, а также энтезиты, псориаз кожи, баланит. Эти описания соответствуют клинике спондилартритов и реактивных артритов (ReA). F. Ursini и соавт. описывают различные фенотипические паттерны САА: кроме ревматоидоподобного выделены аксиальный и полимиалгический варианты с поражением суставов плечевого и тазового поясов [13]. Сочетание случая двустороннего гонита с кожным васкулитом в постковидном периоде предполагает полисистемность, что, с одной стороны, может ориентировать на диагноз МВС, с другой — требует исключения альтернативных диагнозов, а именно дебюта системных заболеваний соединительной ткани или системных васкулитов [34].

Большинство описанных случаев артритов отличаются от клиники известных вирусных артритов, возникающих в период виремии и протекающих как ревматоидоподобные полиартриты с поражением мелких суставов кистей. M. Mukarram и соавт. описывают 5 случаев серонегативного постковидного артрита с симметричным поражением мелких суставов кистей, неэрозивного, развившегося через 6—10 нед от диагноза инфекции SARS-CoV-2 [33]. Единичные случаи развития ревматоидоподобных артритов после респираторной инфекции SARS-CoV-2 описаны S. Alivernini и соавт., R. Talariko и соавт. [20, 21]. Имеющиеся предположения об индукции РА вирусом SARS-CoV-2 разноречивы. A. Drosos и соавт. представили случай развития серонегативного полиартрита мелких суставов кистей через 2 мес после инфекции SARS-CoV-2 у женщины 46 лет [35]. На рентгенографии кистей определялись эрозии, в связи с чем был заподозрен дебют серонегативного РА и начато лечение метатрексатом в комбинации с малыми дозами глюкокортикостерои-

дов (ГКС). V. Derksen и соавт. описали 5 случаев ревматоидоподобных артритов, выявленных в клиниках Голландии у пациентов с SARS-CoV-2 в среднем через 6,6 нед от начала инфекции [36]. При уточнении анамнеза у 1 пациента отмечена ремиссия по поводу серонегативного РА, поэтому подозрение на обострение РА было наиболее вероятно, в других случаях положительные антитела к цитрулинированному пептиду (анти-CCP) в сочетании с характерной клиникой трактовались как дебют постковидного РА. При исследовании анти-CCP у пациентов с ковидной инфекцией не выявлено ассоциации с этими антителами, следовательно, сделан вывод, что развитие РА — это, скорее, совпадение.

В действительности персистирование подобных артритов в сочетании с иммунологическими параметрами или без них должно заставить медиков мониторировать пациентов в отношении дебюта РА и прибегать к более активной лечебной тактике.

Лабораторные и инструментальные методы диагностики. Интересна динамика острофазовых проб: СОЭ и С-реактивный белок снижались после лечения ковидной пневмонии и вновь в различной степени повышались при возникновении артрита. Что касается иммунологических показателей, то содержание в крови ревматоидного фактора (РФ), анти-CCP и антинуклеарных антител было негативным, слабые титры определялись в единичных случаях, что может наблюдаться при вирусассоциированных артритах. Антиген HLA-B27 был положителен в единичных случаях. Не во всех случаях определяли концентрацию мочевой кислоты в крови, ни в одном не было исследования антистрептолизина-О, тиреотропного гормона. В единичных случаях проводили исследование на вирусные гепатиты, HIV, триггерные инфекции ReA.

При проведении артроцентеза у 8 пациентов только у 3 из них проводили рутинный анализ синовиальной жидкости: цитоз в 1 мм³ достигал от 11 000 до 18—20 000 клеток, из которых 80—94 % приходилось на нейтрофилы, что предполагает умеренное или выраженное воспаление [24, 29, 30]. Ни в одном случае не были обнаружены кристаллы, посева также были отрицательными. Отрицательными оказались и проведенные тесты ПЦР на инфекцию SARS-CoV-2 в синовиальной жидкости. Это согласуется

с данными другого исследования, доказавшего отсутствие инфекции в тканях суставов [37]. Более того, у умерших от SARS-CoV-2 при поиске вируса в синовиальной жидкости, капсуле сустава и субхондральной кости он обнаружен не был [38]. Отсутствие вируса в суставе косвенно указывает на иммунный механизм артритов, а не на прямое вирусное поражение.

Методы инструментальной диагностики включали рентгенографию, при которой отмечали изменение объема мягких тканей пораженного сустава, а ультрасонография и МРТ подтверждали наличие артрита с выпотом в суставах без эрозий.

В лечении описанных случаев пероральные НПВС оказывали быстрый и полный эффект в половине случаев. Из-за быстрого саморазрешения артрита коленного сустава в 1 случае лечение не назначали. При отсутствии эффекта от НПВС добавляли ГКС: пролонгированные вводили внутрисуставно при моно- и олигоартритах или назначали *per os* в дозе 10—25 мг преднизолона в сутки. В большинстве случаев отмечали исчезновение симптомов артрита. Длительность течения артритов составила от 10 сут до 4 мес. На сегодняшний день максимальное по сроку наблюдение — 6 мес. В то же время можно выделить пациентов, не достигших ремиссии, несмотря на лечение. Развитие хронического артрита наблюдали у 45-летнего мужчины, был хороший эффект от преднизолона [21]. S. Alivernini и соавт. применили сарилумаб у 50-летней женщины с ремиссией РА при развитии у нее САА, резистентного к НПВС, с полным купированием признаков артрита на момент выписки [20]. Эти же авторы в лечении пациента с ревматоидоподобным САА в отсутствие эффекта от НПВС использовали барицитиниб (4 мг/сут) в сочетании с преднизолоном (10 мг/сут) со значительным клинико-лабораторным улучшением [17]. Итальянские ревматологи отмечали хронизацию артритов, их рецидивирование, что требовало в 6 случаях назначения метатрексата, сульфасалазина и гидроксихлорохина. Разный ответ на терапию также может свидетельствовать в пользу различных патогенетических механизмов, лежащих в основе САА.

Таким образом, течение артритов может быть острым и, как видно из практики, хроническим. Недостаток времени наблюдения не позволяет ответить на вопросы, как долго бу-

дет длиться артрит, будет ли при отмене лекарственных средств рецидив. Очень часто артриты, индуцированные инфекцией, РеА могут персистировать, часто рецидивирова и принимая хронический характер течения.

Что касается терминологии, то описанные варианты артритов, возникающих в период или после перенесенной инфекции SARS-CoV-2, были названы частью авторов *реактивными*, частью — *постковидными*. Действительно, называть артрит постковидным можно в контексте постковидного синдрома с учетом сроков его возникновения. Использование термина РеА вызывало у некоторых ревматологов вопросы. По определению РеА принадлежат к группе спондилартритов и могут ассоциироваться с наличием HLA-B27 [39]. Негнойное воспаление суставов при классических РеА развивается преимущественно у лиц в возрасте 20—40 лет в хронологической связи с триггерной инфекцией, как правило, урогенитальной или кишечной, возникает в период от 1 до 4 нед после проявлений инфекции. Триггерные микробы персистируют в эпителии, лимфоидной ткани, печени и селезенке. Как только микробы и антигены попадают в ткани суставов, запускается локальный иммунный ответ с активацией CD4+ Т-клеточного ответа и формированием артрита. Перекрестная реактивность HLA-B27 с антигенами благоприятствует этому. Приблизительно 12 % пациентов с ковидной инфекцией имеют гастроинтестинальные симптомы [40]. Желудочно-кишечный тракт служит вторым местом для инфекции SARS-CoV-2 в связи с экспрессией рецептора АПФ2 в эпителии кишечника. Потенциальный артритогенный механизм взаимодействия рецептора АПФ2 и вируса заключается в изменении иммунного и микробного гомеостаза в кишечнике. У генетически предрасположенных лиц дисрегуляция кишечной микробиоты играет определенную роль в патогенезе спондилартритов, в частности РеА [41]. Поэтому дисбиоз — еще одна гипотеза артритогенного генеза вируса SARS-CoV-2, тем более показана ассоциация между дисбиозом и ее тяжелыми респираторными формами [42]. Дополнительно гиперпродукция ИЛ-17 не только способствует поражению легких при SARS-CoV-2, но играет важную роль в патогенезе спондилартритов, в частности псориатического артрита. Кроме классических гастроинтестинальных и урогенитальных

РеА, другие инфекционные агенты могут быть триггерами неклассических РеА, например менее часто описываемые в литературе респираторные бактериальные инфекции, такие как *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia* и *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, и даже вирусы. Клинически РеА характеризуются асимметричными моно- или олигоартритами суставов нижних конечностей, чаще с поражением коленных и голеностопных, суставов пальцев кистей и стоп, энтезисами [43]. В связи с этим появление артритов в подобные сроки после COVID-19 с клиническими проявлениями, схожими с РеА, позволило авторам трактовать их как РеА. В то же время S. Kobayashi и соавт. считают САА, скорее, вирусными, чем реактивными [44]. M. Gasparotto и соавт. также критикуют термин РеА в отношении САА, полагая, что наиболее подходящими терминами могут быть «вирусиндуцированные артриты», «вирусассоциированные артриты» (related) [30]. Авторы полагают, что в большинстве описываемых случаев РеА при SARS-CoV-2 проведенное обследование было ограниченным и не позволяло исключить другие артриты, в том числе типичные РеА или микрокристаллические [30, 44]. Например, K. Оно, E. Saricoaglu и другие авторы пишут о развившихся после острой респираторной инфекции SARS-CoV-2 артритах как о реактивных [18, 19, 22—24, 28, 29, 31]. Действительно, в описываемых случаях олигоартриты с поражением голеностопных суставов сопровождаются гиперемией и ахиллобурситом [18]. Клиника схожа с РеА, но обследование минимально, без поиска возможной триггерной инфекции. Если предположить, что COVID-19 может индуцировать развитие РеА, активируя процессы иммунореактивности латентно протекающей триггерной инфекции, то развитие РеА вполне объяснимо. Что касается быстрого эффекта лечения, то в начальном периоде РеА противовоспалительные средства могут быть эффективны. Примечательно, что в 6 случаях описана гиперемия кожи над припухшими суставами [18, 19, 23, 24, 27, 28]. С одной стороны, исключения требуют септические артриты и все формы РеА, с другой стороны, микрокристаллические артриты также могут иметь место, ведь, как известно, инфекция может быть провоцирующим фактором подагрической атаки. Так, M. D. Lopez-Gonzalez и соавт. описали

4 пациентов, у которых после тяжелой респираторной инфекции SARS-CoV-2 уже после госпитализации и выписки развились моноартриты и олигоартриты с поражением 1-го плюснефалангового, локтевых и коленных суставов [45]. В анамнезе пациенты описывали приступы острых атак артрита с поражением таких же суставов, 1 пациенту поставили диагноз подагры. Исследование синовиальной жидкости во всех случаях показало наличие кристаллов моноурата натрия и пирофосфата кальция и позволило диагностировать микрокристаллические артриты у этих пациентов. Поэтому назначенное рационально лечение колхицином и кортикостероидами способствовало быстрому исчезновению симптомов артрита у этих пациентов. Все эти случаи подтверждают вероятность развития других артритов под маской САА и направляют к активному диагностическому поиску.

Ревматологи нашей страны наблюдают пациентов с артритами, ассоциированными с COVID-19, с весны 2020 г. Здесь следует правильно оценивать ситуацию. Чем дольше период между началом инфекции и развитием артрита, тем более тщательный диагностический поиск должен проводиться. Наша задача разобраться, связан ли определенный артрит именно с этой инфекцией, или она сама стала триггером для возникновения нового ревматического заболевания или хронического обострения. Так, данные F. Fayed и соавт. позволяют в целом оценить ситуацию с САА [15]. Из 241 госпитализированного пациента с острой респираторной инфекцией SARS-CoV-2 36,9 % имели различные ревматические заболевания. У 39 % пациентов в последующие недели после выписки развились различные скелетные проявления, из которых артралгии достигали более 69 %, артриты составили 10,8 %. Распределение артритов выглядело следующим образом: дебют новых ревматических заболеваний занял ведущую позицию — 39,7 %, обострение хронических артритов — 24,5 %, лишь 2,1 % пациентов поставлен диагноз САА, преимущественно (69 %) представленного моноартритом голеностопного сустава.

Данное исследование демонстрирует, что вирусассоциированные артриты при COVID-19 остаются, как правило, довольно редкой патологией суставов и их следует рассматривать как диагнозы исключения. Отсюда понятна

важность выполнения всех необходимых исследований для исключения возможных альтернативных диагнозов.

Таким образом, поражение суставов при SARS-CoV-2 отличается разнородностью с различными фенотипическими вариантами и может включать артралгии, острые артриты в разные периоды инфекции и хронические артриты. Такие артриты могут быть типично вирусными или ранними, а также постковидными в соответствии со сроками возникновения. Кроме этого, они могут быть составляющей МВС. Изучение данной темы только в самом начале, более длительное наблюдение за такими пациентами позволит сделать более конкретные выводы и выработать единую тактику в долгосрочной перспективе.

Контактная информация:

Михневич Элеонора Анатольевна — к. м. н., доцент 1-й кафедры внутренних болезней. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 340-42-33.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Marks M., Marks J. *Viral arthritis*. *Clin. Med.* 2016; 16: 129—34.
- Joo Y., Lim Y., Kim K. et al. *Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Res. Ther.* 2019; 21(1): 199.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. 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—80.
- Mukherjee S., Huda S., Sinha Babu S. P. *TLR polymorphism in host immune response to infectious diseases: a review*. *Scand. J. Immunol.* 2019; 90: e12771.
- Azar M., Shin J., Kang I., Landry M. *Diagnosis of SARS-CoV-2 infection in the setting of cytokine release syndrome*. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2020; 20: 1087—97.
- Schett G., Sticherling M., Neurath M. F. *COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases?* *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20: 271—2.
- Angileri F., Legare S., Marino Gammazza A. et al. *Molecular mimicry may explain multi-organ damage in COVID-19*. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19(8): 102591. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102591.
- Lucchese G., Floel A. *SARS-CoV-2 and Guillain-Barre syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism*. *Cell Stress Chaperones*. 2020; 25: 731—5.
- Kipkorir V., Cheruiyot I., Ngure B. et al. *Prolonged SARS-CoV-2 RNA detection in anal/rectal swabs and stool specimens in COVID-19 patients after negative conversion in nasopharyngeal RT-PCR test*. *J. Med. Virol.* 2020; 92: 2328—31.
- Kang H., Wang Y., Tong Z., Liu X. *Retest positive for SARS-CoV-2 RNA of “recovered” patients with COVID-19: persistence, sampling issues, or re-infection?* *J. Med. Virol.* 2020; 92: 2263—5.
- World Health Organisation (WHO). *A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021*. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
- Morris S., Schwartz N., Patel P. et al. *Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated With SARS-CoV-2 Infection*. *Morb. Mortal Weekly Rep.* 2020; 69(49): 1450—6.
- Ursini F., Ruscitti P., D’Angel S. et al. *Broad clinical spectrum of SARS-CoV-2-associated inflammatory joint disease in adults; a report of 35 cases from the COVID-19 & Autoimmune Systemic Disease Italian study group*. *Letter. Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80(11): 1438—41.
- Joob B., Wiwanitkit V. *Arthralgia as an initial presentation of COVID-19: observation*. *Rheumatol. Int.* 2020; 40: 823.
- Fayed F., Abdelkarim E. *Post covid arthritis; reactive arthritis or rheumatic diseases flare or both*. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80(suppl. 1): 871.
- Yokogawa N., Minematsu N., Katano H., Suzuki T. *Case of acute arthritis following SARS-CoV2 infection*. *Ann. Rheum. Dis.* 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218281. Online ahead of print.
- Liew I. Y., Mak T. M., Cui L. et al. *A case of reactive arthritis secondary to coronaravirus disease 2019 infection*. *J. Clin. Rheumatol.* 2020; 26: 233.
- Ono K., Kishimoto M., Shimasaki T. et al. *Reactive arthritis after COVID-19 infection*. *RMD Open*. 2020; 6: e001350.
- Saricoaglu E. M., Hasanoglu I., Guner R. *The first reactive arthritis case associated with COVID-19*. *J. Med. Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.26296.
- Alivernini S., Cingolani A., Gessi M. et al. *Comparative analysis of synovial inflammation after SARS-CoV-2 infection*. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 0(0): 2—3.
- Talarico R., Stagnaro C., Ferro F. et al. *Symmetric peripheral polyarthritis developed during SARS-CoV-2 infection*. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2(9): e518—e519.
- Shokraee K., Moradi S., Eftekhan T. et al. *Reactive arthritis in the right hip following COVID-19 infection: a case report*. *Tropic. Med, Travel Med. and Vac.* 2021; 7: 18. Doi.org/10.1186/s40794-021-00142-6.
- Ghauri M., Mukarram M., Urooj Riaz K. *Post covid-19 reactive arthritis: An emerging existence in the spectrum of musculoskeletal complications of SARS-CoV-2 infection*. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2020; 15(6): 198—200.
- Kocyigit B., Akyol A. *Reactive arthritis after COVID-19: a case-based review*. *Rheumatol. International.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04998-x>.
- Parisi S., Borrelli R., Bianchi S., Fusaro E. *Viral arthritis and COVID-19*. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2(11): e655—e657.
- Di Carlo M., Tardella M., Salaffi F. *Can SARS-CoV-2 induce reactive arthritis?* *Clin. Exp. Rheumatol.* 2021; 39(suppl.128): 25—6.
- Cincinelli G., Di Taranto R., Orsini F. et al. *A case report of monoarthritis in a COVID-19 patients and literature review*. *Medecine.* 2021; 100(23): 1—5.
- Jali I. *Reactive Arthritis After COVID-19 Infection*. *Cureus*. 2020; 12(11): e1178. doi:10.7759/cureus.11781.

29. Ouedraogo F., Navara F., Thapa R., Patel K. Reactive Arthritis Post-SARS-CoV-2. *Cureus*. 2021. Doi: 10.7759/cureus.18139.
30. Gasparotto M., Framba V., Piovella C. et al. Post-COVID-19 arthritis. A case report and literature review. *Clin. Rheumatol.* 2021; 40: 3357—62.
31. Honge B. L., Hermansen M. L., Storgaard M. Reactive arthritis after COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2021; 14: e241375.
32. Danssaert Z., Raum G., Hemtasilpa S. Reactive arthritis in a 37-year-old female with SARS-CoV2 infection. *Cureus*. 2020; 12: e9698.
33. Mukarram M., Ghauri M., Sethar R. et al. COVID-19; An Emerging Culprit of Inflammatory Arthritis. *Case Reports in Rheumatology*. 2021. doi.org/10.1155/2021/6610340.
34. Schenker H. Reactive arthritis and cutaneous vasculitis after SARS-CoV-2 infection. *Rheumatology*. 2020; 1—2. Doi: 10.1093/rheumatology/keaa689.
35. Drosos A, Pelechas E., Voulgarl P. Seronegative Erosive Arthritis Following SARS-CoV-2 Infection. *Rheumatol. Ther.* 2021; 6. doi.org/10.1007/s41744-00395-9.
36. Derksen V., Kissel F., Lamers-Karnebeek F. et al. The onset of rheumatoid arthritis after COVID-19 coincidence or connected? *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80(suppl. 1): 1366.
37. Baldanti F., Novazzi F., Cassaniti I. et al. Detection of the SARS-CoV-2 in different biologic specimens from positive patients with COVID-19, in Northern Italy. *Authorea*. 2020. doi: 10.22541/au.159724509.93056098.
38. Maiese A., Manetti A. C., La Russa R. et al. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review. *Forensic Sci Med Pathol*. 2020. doi:10.1007/s12024-020-00310-8.
39. Schmidt S. K. Reactive arthritis. *Infect. Dis. Clin. North.* 2017; 31: 265—77.
40. Parasa S., Desai M., Thoguluva C. et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with coronavirus disease 2019. *JAMA. Network*. 2020; Jun 11. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11335.
41. Asquith M., Rosenbaum J. The interaction between host genetics and the microbiome in the pathogenesis in the spondyloarthropathies. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2016; 28: 405—12.
42. Yeoh Y., Zuo T., Lui G. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. 2021; 70(4): 698—706.
43. Selmi C., Gershwin M. E. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 546—9.
44. Kobayashi S., Tanigushi Y., Kida I., Tamuro N. SARS-CoV-2-triggered acute arthritis: Viral arthritis rather than reactive arthritis. *J. Med. Vir.* 2021. doi: 10.1002/jmv.27229.
45. Lypez-Gonzalez M. D., Peral-Garrido M. L., Calabuig I. et al. Case series of acute arthritis during COVID-19 admission. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80(4): 1—2.

Поступила 28.01.2022.

Принята к печати 25.02.2022.

ПОДПИСКА 2022

Уважаемые читатели и руководители учреждений здравоохранения!

Началась подписка
на журнал “Здравоохранение” на 2-е полугодие 2022 года.

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

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

Подписные индексы:

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

Не забудьте своевременно оформить подписку!

¹А. А. ГАВРУСЕВ, ¹А. С. БАБЕНКО, ²Е. Г. МАЛАЕВА, ¹А. В. СТРОЦКИЙ**МИКРОБИОМ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ МУЖЧИН**¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,²Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Рассмотрены современные методы исследования микробиома мочеполовой системы мужчин, их преимущества и недостатки. Представлены некоторые данные о составе микробиоты в норме и при различной патологии мужских половых органов. Обсуждаются перспективы использования микробиома в практической урологии.

Ключевые слова: микробиота, микробиом, уретрит, простатит, методы исследования мочевого микробиома.

The review considers modern methods of studying of the microbiome of the male urogenital organs, the advantages and disadvantages of these methods. Some data on the composition of the microbiota content in health and in various pathologies of the male genital organs are presented. The prospects of using the microbiome for practical urology are discussed.

Key words: microbiota, microbiome, urethritis, prostatitis, methods of studying the urinary microbiome.

HEALTHCARE. 2022; 5: 36—45.

MICROBIOME OF MALE UROGENITAL SYSTEM

A. A. Gavrusev, A. S. Babenko, E. G. Malaeva, A. V. Strotsky

Исследование микробиома — одно из наиболее динамично развивающихся направлений в медицине и науке о человеке в целом. В настоящее время термины «микробиом» и «микробиота» прочно вошли в лексикон не только исследователей, но и практических врачей. Под микробиотой понимают сообщество микроорганизмов, обитающее в определенном локусе тела человека. В состав микробиоты входят бактерии, вирусы, археи, грибы, простейшие, которые взаимодействуют между собой и оказывают влияние на здоровье организма. Микробиом — широкое понятие, включающее сами микроорганизмы, их геном, а также метаболиты — различные продукты жизнедеятельности и взаимодействия микроорганизмов [1].

Проект «Микробиом человека» (The Human Microbiome Project) создавался в 2007 г. для подробного изучения совокупности микроорганизмов тела человека. К 2012 г. описан состав микробиоты пяти биотопов человеческого организма: кишечника, кожи, носовой полости, полости рта, влагалища. Научные публикации о мочевом микробиоме (urinary microbiome) появились в 2010 г., когда D. E. Nelson и соавт. привели результаты исследований уретрального микробиома у мужчин [2]. Позже опубликованы результаты современных методов исследований микробиоты мочевого тракта, которые опровергли представления о стерильности мочи здорового человека [3, 4]. В публикациях

последних лет появился термин «уробиом», который в широком смысле относится как к микробиому, так и к микробиоте мочевыводящих путей [5].

Результаты исследования мочевого микробиома позволили установить его связь со многими урологическими заболеваниями [6]. Видовой и количественный состав микроорганизмов, колонизирующих мочевые пути, различается у пациентов с такой урологической патологией, как недержание мочи, рак мочевого пузыря и предстательной железы, нейрогенный мочевой пузырь, интерстициальный цистит, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ). Однако, несмотря на проведенные исследования, микробиота мочеполовой системы мужчин изучена недостаточно, а опубликованные данные различаются, что связано со многими факторами [7,8]. Не определены видовое разнообразие микробиоты в норме и при патологии, функции многих микроорганизмов, взаимодействие бактерий, вирусов, грибов между собой и с организмом хозяина [9]. В данном обзоре будут представлены некоторые последние результаты исследований микробиома у мужчин с заболеваниями нижних мочевых и половых органов, преимущества, недостатки методов исследования микробиома и перспективы их внедрения в практическую урологию.

Методы исследования мочевого микробиома

Для исследования микробиома применяют культуральные и некультуральные методы. К **культуральным** относят бактериологические посевы, которые проводят в 3 вариантах (протоколах).

Стандартный бактериологический посев.

До недавнего времени методы исследования инфекций мочевых путей (ИМП) включали только стандартный бактериологический посев. Для его проведения используют 1 мл средней порции мочи, средой служат 5 % кровяной агар и агар МакКонки (MacConkey). Агар МакКонки является селективной питательной средой для грамотрицательных бактерий, дифференциация которых основана на их свойстве ферментировать лактозу. Время инкубации в аэробных условиях — 24 ч. Данное исследование ограничено в своих возможностях и позволяет обнаружить только незначительную часть (около 10 %) из всего спектра микроорганизмов [4]. В основном это аэробные, быстрорастущие бактерии, такие как *Escherichia coli*. Ограничения в применении метода обусловлены наличием труднокультивируемых и некультивируемых патогенов, гибелью их в присутствии кислорода и другими причинами. Кроме того, стандартный бактериологический посев имеет низкую чувствительность для бактерий, количество которых меньше порогового значения 10 000 КОЕ/мл. Стандартный бактериологический посев неприменим при подозрении на мочевые инфекции, вызванные атипичными возбудителями, такими как кандиды, микобактерии туберкулеза, анаэробы, уреоплазмы и микоплазмы.

Улучшенный или модифицированный (enhanced or modified culture) бактериологический посев разработан для детекции некоторых атипичных микроорганизмов. Для выявления грибов (*Candida spp.*) дополнительно к стандартному кровяному агару используют среду с декстрозой Сабуро. При необходимости идентифицировать микобактерии туберкулеза применяют посев на среду Левенштейна — Йенсена. А7 агар позволяет селективно культивировать урогенитальные микоплазмы (*Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*).

Значительному расширению знаний о микробиоме способствовало появление новых, углуб-

ленных микробиологических методов исследований. Одним из них является **расширенное культуральное количественное исследование мочи** (expanded quantitative urine culture, EQUC). Протокол EQUC был разработан в 2014 г. В исследованиях используют больший объем мочи (10—100 мл вместо 1 мл для стандартного посева), несколько питательных сред (5 % кровяной агар, агар МакКонки, шоколадный агар, агар с колистин-налидиксовой кислотой), более длительное время инкубации (до 48 ч), а также применяют анаэробное культивирование бактерий. При расширенном количественном посеве выявляют живые микроорганизмы, которые не обнаруживаются стандартным методом посева. В 92 % случаев, когда стандартный посев давал отрицательный результат, методом EQUC был выявлен бактериальный рост в образцах мочи [4]. Исследования показали, что метод EQUC также идентифицирует уропатогены, продуцирующие бета-лактамазу расширенного спектра и микроорганизмы с множественной и широкой лекарственной устойчивостью [10]. Данный метод позволяет также обнаружить присутствие бактерий до 10 КОЕ/мл, что является его преимуществом перед стандартным посевом. В то же время метод не позволяет обнаружить анаэробы типа *Actinobacteria* (*Propionimicrobium*, *Varibaculum* и *Atopobium*), *Firmicutes* (*Peptoniphilus*, *Megasphaera*, *Fingoldia*) и *Bacteroidetes* (*Prevotella*) [11].

К **некультуральным методам** исследования микробиома относят следующие.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Молекулярно-генетический метод диагностики, основанный на амплификации нуклеиновых кислот. Недорогой, относительно быстрый и простой метод за последние 20 лет прочно закрепился на позициях инструмента для рутинных клинических анализов. Для многих возбудителей инфекционных заболеваний именно ПЦР считается золотым стандартом диагностики. Метод позволяет с высокой точностью идентифицировать инфекционные агенты (РНК и/или ДНК), имеет высокую чувствительность и специфичность. Кроме того, с помощью ПЦР можно выявлять не один, а несколько различных возбудителей одновременно, что имеет большое значение, так как в 30—39 % случаев урогенитальная инфекция является полимикробной [12]. ПЦР является количественным

методом, позволяющим определять титр ДНК микроорганизмов, что важно при диагностике хронических форм заболеваний.

Как и любой метод, ПЦР имеет некоторые недостатки и ограничения в применении. Причин этому несколько. Во-первых, геном бактерий и грибов склонен к изменчивости. Известно, что ряд изолятов микроорганизмов одного вида, выделенных в разных природных очагах, могут различаться. Пусть эти различия и не позволяют выделять их в отдельные виды, но порой все же являются маркерами определенных штаммов и могут затруднять выявление ДНК таких микроорганизмов с помощью одного и того же набора реагентов. Иными словами, набор реагентов для выявления, например, *Ureaplasma urealyticum*, произведенный в Германии или США, может быть не на 100 % эффективен в Китае или Беларуси и наоборот. К сожалению, далеко не все специалисты клинической лабораторной диагностики принимают этот факт во внимание. В отношении вирусных инфекций ситуация обстоит иногда намного хуже. Классическим примером является диагностика вируса гепатита Е (ВГЕ), вариабельность генома которого настолько велика, что без применения специальных техник (вырожденные олигонуклеотиды) невозможно создать адекватную тест-систему на основе ПЦР. Показатели диагностической чувствительности и специфичности многих коммерческих тест-систем (для диагностики ВГЕ), одобренных для клиник США и стран западной Европы, в реальной жизни оказываются далекими от идеала. Разумеется, геном бактерий куда более стабилен, однако за 5, 10, 20 лет многие, казалось бы, очень качественные тест-системы требуют пересмотра соответствия последовательностей анализируемых участков генома бактерий используемым наборам олигонуклеотидных праймеров и зондов.

Во-вторых, ПЦР позволяет одновременно определять не так много параметров (ДНК/РНК), как этого требуют современные стандарты диагностики. В отношении мультимикробных процессов, в частности инфекций мочеполовых путей, на первичном этапе — при диагностике — требуется получение информации о наличии 5—7, а лучше 12 микроорганизмов, некоторых видов грибов, вирусов. Метод ПЦР может предоставить требуемую информацию, но временные или финансовые затраты, а чаще

оба этих параметра будут ощутимо больше, нежели в случае работы с конкретными единичными или сдвоенными, строенными (мультиплекс) тест-системами. Чисто технически различить в рамках одного анализа более 4—5 микроорганизмов практически невозможно, при этом страдает и точность количественного анализа. Поэтому чаще всего используют системы для определения одного-двух микроорганизмов в рамках одной реакции.

В-третьих, несмотря на не раз подтвержденный факт высокой чувствительности ПЦР — способность определить 1 копию молекулы ДНК в образце — на практике мы сталкиваемся с тем, что при низком содержании ДНК микроорганизма в образце, например, 100 копий в 100 мкл, использование на анализ 5—10 мкл образца порой не позволит его распознать. Это связано с тем, что иногда по теории вероятности ни одна копия ДНК из объема не попадет в пробирку. С другой стороны, проведение анализа образцов, содержащих миллионы копий ДНК микроорганизма, может при недостаточно аккуратной работе привести к загрязнению соседних образцов 100, 10 и даже одной копией ДНК, что впоследствии может привести к ложноположительному результату.

В итоге стоит сказать, что ПЦР — это флагманская методика, один из важнейших инструментов врача лабораторной диагностики при работе с острыми инфекциями, но имеющая ряд технических ограничений, которые нужно учитывать и анализировать в каждом конкретном случае. В случае с хроническими, скрытыми и вялотекущими инфекциями возможности ПЦР снижаются, однако в руках специалиста этот метод по-прежнему остается чрезвычайно эффективным. Кажущаяся простота метода расслабляет умы и руки его пользователей, особенно работающих в клинических подразделениях на потоке, что в ряде случаев может приводить к негативным последствиям и снижению доверия к ПЦР.

Молекулярный метод «**секвенирование нового поколения**» (next generation sequencing, NGS). Еще одним некультуральным методом является секвенирование. Принципиальная разница этого подхода и ПЦР состоит в том, что при секвенировании в результате анализа становится доступна последовательность нуклеотидов ДНК/РНК целевой области. ПЦР не способна предоставить данные о последовательности,

она может лишь распознать некий ее участок. Кроме этого, длина анализируемого фрагмента в ПЦР обычно ограничена 65—150 нуклеотидами, а даже самые базовые подходы к секвенированию позволяют получать информацию о последовательности в среднем 300—500 нуклеотидов. Примечательно, что секвенирование практически невозможно провести без той или иной разновидности амплификации (наработки, усиления, увеличения количества, обогащения) целевых участков ДНК/РНК, для чего часто используется ПЦР как промежуточный этап анализа. В настоящее время секвенирование является более трудоемким и дорогим методом анализа, тем не менее обладающим рядом преимуществ перед ПЦР.

Прежде чем остановиться на плюсах и минусах секвенирования, стоит пояснить, что понятие секвенирования не статично и по мере развития технологий несколько меняет свой смысл, открывает новые грани. Не вполне корректно использовать этот термин для всех его разновидностей. Это может привести к путанице.

Первое, что стоит сделать,— это разделить понятие секвенирования на классическое (метод Сэнгера, относительно малопродуктивный, 1980-е гг.) и высокопродуктивное. Чаще всего именно метод Сэнгера и называют просто секвенированием. В то время как у высокопродуктивного существует ряд названий.

Понятие секвенирования нового (следующего) поколения, или NGS, прочно обосновалось не только в научных кругах, но и в ряде передовых клинических лабораторий (2007—2010). Однако важно помнить, что NGS — это второе поколение методов секвенирования по сравнению с методом Сэнгера. В настоящее время NGS является основным инструментом секвенирования по всему миру (Illumina), однако не стоит смешивать эту группу методов с так называемым секвенированием третьего поколения.

Секвенирование третьего поколения, или TGS (2012—2015), также является высокопродуктивным, но достаточно сильно отличается от NGS. По-прежнему высокая стоимость и трудоемкость метода дополняется недостаточной оптимизацией приборной и реагентной базы. Тем не менее в отдельных случаях методы TGS (нанопоровое секвенирование) остаются незаменимыми, например, при сборке полных геномов патогенных микроорганизмов.

Методы высокопродуктивного секвенирования (NGS и TGS) могут и уже являются чрезвычайно полезными при анализе инфекционной патологии, вызванной комплексом условно-патогенных микроорганизмов, а также комбинированной инфекции.

В качестве основного преимущества использования этих технологий стоит назвать возможность получения гигантского объема информации в рамках однократного исследования. В то время как с помощью ПЦР в штатном режиме удается проанализировать образец по 2—4 параметрам (видам микроорганизмов), высокопродуктивное секвенирование позволяет проанализировать этот же образец по всем параметрам (200—300 видов микроорганизмов в просветных каловых массах толстого кишечника, более 100 видов микроорганизмов в образцах соскобов урогенитального тракта и пр.). При этом качественно проведенный анализ предоставляет информацию о весьма продолжительных последовательностях ДНК/РНК, вплоть до полных геномов вирусов, бактерий, грибов. Иными словами, использование высокопродуктивного секвенирования позволяет выявлять на порядок больше патогенов (условных патогенов, комменсалов, симбионтов и пр.) по сравнению с любым культуральным методом и тем более ПЦР.

Одним из главных недостатков методов высокопродуктивного секвенирования часто называют стоимость анализа (от 50 евро без учета стоимости анализа полученных данных). Реже в качестве недостатка называют время проведения анализа. Как правило, манипуляции с образцами занимают от 2 до 4 сут и примерно столько же длится сам запуск на приборе. Особенность состоит в том, что анализ 1, 12, 24, 48, 96 и порой 384 образцов за один раз стоит одинаково. В силу этих обстоятельств требуется либо собирать образцы месяцами, либо обеспечивать высокий поток образцов, либо выполнять исследования совместно в рамках централизованной лаборатории. Третий, но, пожалуй, самый важный недостаток методов высокопродуктивного секвенирования — это необходимость проведения дополнительной обработки получаемых с приборов данных. Биоинформатика — совокупность методов, инструментов, подходов, позволяющих обрабатывать массивы биологических данных. Сам факт отсутствия такого, пока штучного, специалиста — это уже

большая проблема. Но даже если специалист есть, ему потребуется около недели для проведения анализа.

Учитывая недостатки и преимущества каждого из вышеперечисленных методов, перспективным направлением в исследовании микробиома может быть комбинация культуральных и некультуральных методов, что может дать полную характеристику микробных сообществ в мочевыводящих путях, а также оценить количественные показатели и чувствительность бактерий, что будет востребовано в клинической практике [13].

Исследование мочевого микробиома мужчин: результаты, трудности и перспективы применения на практике

В настоящее время в научной литературе недостаточно исследований об использовании секвенирования нового поколения в качестве метода диагностики ИМП. В то же время имеющиеся работы показали эффективность и перспективность данного метода. Несомненное преимущество метода NGS заключается в возможности идентифицировать широкий спектр возбудителей, которые не определяются методом стандартного посева, что имеет большое значение в клинической практике. Так, в исследовании М. McDonald и соавт. пациенты прошли курсы лечения от ИМП на основании результатов стандартного посева и NGS. Было продемонстрировано, что методом секвенирования 16S рРНК инфекция выявлена у всех пациентов, в то время как при стандартном посеве — только у 30 %. Важно, что эффективность лечения была значительно выше у пациентов, лечение которым назначали по результатам NGS, по сравнению с пациентами, которых лечили только на основе стандартного посева мочи [14].

Нормальный мочевой микробиом. В исследованиях мочеполового микробиома при урологической патологии необходимо прежде всего учитывать состав и характер нормальной микрофлоры мочевых путей у здоровых пациентов. Одна из последних работ в этой области описывает профиль микробиома человека среднего и пожилого возраста без урологической патологии, полученный из средней порции мочи с использованием метода экстракции ДНК и секвенирования. Состав нормальной микробиоты включал 6 доминантных родов, среднее

относительное количество которых было более 5 %: *Prevotella*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Escherichia-Shigella* и *Veillonella*. Дополнительно в пробах мочи мужчин обнаружены другие уротипы, в которых преобладали *Acinetobacter*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Sphingomonas*, *Peptoniphilus*, *Ezakiella* и *Porphyromonas* [15]. Результаты исследований подтвердили гипотезу о том, что лактобациллы являются важными членами нормального микробиома мочи [16]. На состав мочевого микробиома оказывают влияние пол, возраст, характер питания, прием лекарственных препаратов (особенно антибиотиков), уровень физической активности и другие факторы. Важным свойством микробиома человека является связь между микробиотой различных биотопов организма. Исследования продемонстрировали, что мочевой микробиом на 64,1 % идентичен микробиому кишечника, на 31,7 % — микробиому влагалища и на 40 % — микробиому ротовой полости и респираторного тракта [17].

Микробиом при уретрите. Количественный и качественный состав микробиома меняется в зависимости от характера заболевания мочеполовых органов. Одно из первых исследований микробиома при уретритах у мужчин проведено D. Nelson и соавт. в 2010 г. Так, у больных с хламидийными, уреоплазменными, гонорейными и другими уретритами значительно чаще выявлялись такие бактерии, как *Prevotella*, *Sneathia*, *Dialister*, *Gemella*, *Atopobium*, *Aerococcus*, *Veillonella*. У здоровых пациентов без ИППП преобладали *Lactobacillus*, *Corynebacteria*, *Propionibacteria*, *Staphylococcus*, *Streptococci* [2].

ХП/СХТБ. Этиология хронического абактериального простатита (категория III NIH) до настоящего времени остается невыясненной. Диагноз устанавливают после исключения инфекций, аномалий развития, злокачественных новообразований и неврологических заболеваний. Хотя ранее было доказано, что в секрете предстательной железы при простатите определяются различные микроорганизмы, не существует единственного вида возбудителя, который являлся бы причиной ХП/СХТБ.

В исследованиях при использовании секвенирования гена 16s рРНК продемонстрировано, что семенная жидкость содержит полимикробные сообщества, наибольшую долю которых составляют *Firmicutes* (в основном *Lactobacilli*), *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*.

При ХП/СХТБ в отличие от пациентов без простатита наблюдалось большее видовое разнообразие, а также меньшее количество лактобацилл, в частности *Lactobacillus iners* [18]. С использованием метода ПЦР и масс-спектрометрии проведено изучение микробиоты мочи у мужчин с СХТБ и здоровых пациентов. Исследовали первую, среднюю и постмассажную порции мочи. В результате обнаружено, что бактерии *Burkholderia cenocepacia*, *Propionibacterium acnes* и *Staphylococcus capitis/caprae* чаще встречались в начальной порции мочи у пациентов с СХТБ [19]. В другом исследовании показано, что микробиота средней порции мочи у пациентов с хроническим простатитом значительно отличалась от микробиоты в группе здоровых пациентов. Отмечено высокое распространение анаэробных бактерий (*Clostridia* и *Bacteroides*) у больных простатитом. Кроме того, выявлены существенные различия в микробиомах у больных с разной степенью тяжести клинических симптомов [20]. При исследовании спермы пациентов, страдающих хроническим простатитом (категория II NIH), методом ДНК секвенирования в 9 из 17 случаев идентифицировали грамположительные бактерии семейства *Enterococcus*, в 6 случаях — смешанную микрофлору, в 2 случаях — грамотрицательные бактерии и грибы [21].

В исследованиях ведущего канадского уролога J. Nickel и соавт. изучен микробиом мочи больных хроническим простатитом в сравнении с микробиомом при остром цистите и у здоровых людей. Всего был выделен 531 род бактерий, из которых самыми распространенными оказались *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Streptococcus*, *Enterococcus* и *Corynebacterium*. Значительная часть микробного состава совпала в трех группах испытуемых. Однако было обнаружено, что альфа-разнообразие (видовое разнообразие) было наибольшим у здоровых пациентов, наименьшее — при остром цистите. Разнообразие микробного сообщества при хроническом простатите занимало промежуточное положение между микробиомом при цистите и микробиомом мочи здоровых людей [22].

Микробиом при мужском бесплодии. Применение метода секвенирования нового поколения у пациентов с бесплодием также демонстрирует значительное различие в микробиоме эякулята. Доказано увеличение относительного количества *Lactobacillus* у фертильных

мужчин и увеличение количества бактерий родов *Prevotella* и *Pseudomonas* у бесплодных мужчин [23]. Проведенный в 2020 г. метаанализ исследований микробиома эякулята при мужском бесплодии позволил сделать следующие выводы. Микробиом спермы богат по составу и имеет характерные различия у фертильных и нефертильных мужчин. *Lactobacillus* ассоциированы с улучшением параметров спермограммы. *Prevotella* чаще выявлялась у пациентов с патологическими изменениями в сперме. Не выявлено значительного влияния *C. trachomatis* на основные параметры спермы. *Enterococcus faecalis* негативно влияет на общую подвижность сперматозоидов. *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* ассоциировались со снижением концентрации и нарушениями морфологии сперматозоидов [24].

Микробиом при опухолях предстательной железы. Большой интерес представляют исследования влияния микробиома человека на развитие злокачественных опухолей, в том числе урогенитальных. Результаты нескольких последних исследований показывают, что микробиота оказывает влияние не только на воспаление простаты при простатите, синдроме хронической тазовой боли, доброкачественной гиперплазии, но и на процесс канцерогенеза в предстательной железе [25—28]. Микробное разнообразие микробиома при раке простаты так же, как и при простатите, было ниже, чем у пациентов без опухолевого процесса. Количество представителей родов *Alkaliphilus*, *Enterobacter*, *Lactococcus*, *Cronobacter*, *Carnobacterium* и *Streptococcus* по данным РНК секвенирования значительно различалась в обеих группах пациентов [29]. Показано также, что на развитие системного и местного воспаления в предстательной железе оказывает влияние не только состав мочевого микробиома, но и характер микробиома желудочно-кишечного тракта [30, 31]. Интерес представляют исследования влияния микробиома на уровни андрогенов и эстрогенов, которые участвуют в канцерогенезе рака простаты [32, 33].

Понятие микробиоты человека при различных патологических состояниях тесно связано с понятием **микробных пленок**. Известно, что бактерии, возбудители мочевой инфекции существуют в двух состояниях: свободно плавающим, или планктонном, состоянии и в виде

био пленок, фиксированных к тканям. Микроорганизмы, существующие в виде био пленок, труднее выявляются, устойчивы к антибактериальной терапии и являются ответственными за хроническое, рецидивирующее течение воспалительных заболеваний. Роль био пленок в развитии острого и хронического простатита активно дискутируется в последнее время [34]. Исследуется роль микробных пленок в формировании кальцинатов простаты, влияние их на клиническую симптоматику простатита и эффективность лечения [35]. Идентификация био пленок возможна при анализе образцов ткани с помощью электронной микроскопии или ПЦР и секвенирования.

Результаты нескольких исследований показывают, что бактериальное разнообразие микробиома простаты является решающим фактором в предотвращении заболеваний железы. Для описания понятия «разнообразие бактерий» используют термин «оперативная таксономическая единица (operational taxonomic unit, OTU)». За одну единицу принимается несколько схожих между собой микроорганизмов, сгруппированных по сходству последовательности ДНК конкретных таксономических маркерных генов малых субъединиц 16S (для прокариот) или 18S рРНК (для эукариот). В исследованиях показано, что бактериальное разнообразие в моче у больных простатитом было на 17,6 %, а в сперме — на 67,5 % меньше, чем у здоровых пациентов. Авторы статьи сделали вывод, что повышенное бактериальное разнообразие мочевого микробиома может быть одним из защитных факторов от инфекционного процесса в простате [36].

При изучении мочевого микробиома исследователи сталкиваются с различными трудностями. Одной из проблем является сложность интерпретации результатов исследований из-за контаминации микроорганизмами уретры при заборе биологического материала. Было продемонстрировано, что в моче, собранной при мочеиспускании, инфекция выявлена у 98 % пациентов, в то время как в моче, собранной при катетеризации, рост бактерий получен в 22—57 % случаев, причем количество микроорганизмов коррелировало с тяжестью инфекции нижних мочевых путей [37]. Автор сделал вывод, что результаты исследования мочи при мочеиспускании не могут адекватно характеризовать микробиом мужского мочевого пузыря.

Существенно осложняет оценку нормального и патологического микробиома различный состав микробных сообществ, выделенных из первой или средней порции мочи, из эякулята или биопсийного материала. В микробиоме мочи и спермы здоровых мужчин и больных хроническим простатитом были выявлены как общие микроорганизмы, так и специфические для данной патологии. Характерными для хронического простатита являлись такие таксономические единицы, как *Burkholderiaceae*, *Achromobacter*, *Aerococcus*, *Blautia*, *Burkholderiales*, *Propionibacterium*, *Betaproteobacteria*, *Haemophilus*, *Burkholderia*, *Massilia*, *Rhizobiaceae*, *Neorhizobium*. Данные микроорганизмы не были выявлены у индивидуумов, не страдающих хроническим простатитом [36]. В другом исследовании сравнили состав микробиоты мочи и уретеля, взятого при трансуретральной резекции по поводу опухоли. У части пациентов бактерии *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterobacter* и *Klebsiella* были чаще выявлены в образцах тканей по сравнению с мочой [38].

Как известно, одним из ограничений метода секвенирования 16S рРНК является возможность выявления только прокариот, то есть бактерий. В то же время использование метагеномного секвенирования позволяет кроме бактерий обнаруживать также вирусы и эукариоты, к которым относят простейшие и грибы. Результаты исследования показали, что при применении данного метода в моче выявлены не только бактерии, но и 6 видов вирусов, 13 видов фагов, 8 видов грибов и *Trichomonas vaginalis*. Трихомонады обнаружены в моче у 4 (36 %) из 11 мужчин [39]. Применение комплекса культуральных и некультуральных методов также позволяет расширить спектр выявленных микроорганизмов в составе микробиоты. Результаты исследования секрета простаты у больных ХП NIH IIIa и IIIb с применением ПЦР, секвенирования и культурального метода были следующими: бактерии выявлены в 52—58 % случаев, *U. urealyticum* — в 17—22 %, *C. trachomatis* — в 20—26 %, вирусы (*CMV*, *HSV-2*, *HPV*) — более чем в 50 % случаев простатита. Примечательно, что количество бактерий и вирусов положительно коррелировало с количеством лейкоцитов в секрете простаты [40].

Таким образом, результаты исследований показали, что, несмотря на присутствие мочевого

микробиома у здоровых и больных пациентов, клиническое значение состава микроорганизмов остается плохо определенным. Какие из выявленных бактерий являются этиологическими агентами, как они влияют на течение воспалительного процесса в мочеполовых органах пока не ясно. Роль многих малоизвестных в клинической практике микроорганизмов еще предстоит исследовать в будущем. Дальнейшее развитие метода NGS будет направлено на разработку индивидуализированного подхода к каждому пациенту, проведение «упреждающей» диагностики при бессимптомных состояниях, позволяющей прогнозировать вероятность развития тяжелой ИМП и разработку эффективных мер по терапии, в том числе применению антибиотиков на основе состава микробиома пациента [41]. В данной работе мы не приводим данные литературы о возможностях и перспективах терапии воспалительных заболеваний на основе исследований мочевого микробиома. Это задача следующих публикаций.

В целом можно сделать вывод, что современные методы исследования мочевого микробиома (микробиома мочеполовой системы мужчин в том числе) являются перспективными и востребованными в практической урологии. Для широкого внедрения этих методов необходима дальнейшая стандартизация методов забора и строгий контроль контаминации биологического материала. Культуральные и некультуральные методы целесообразно комбинировать для быстрого получения результатов и определения чувствительности возбудителей, что важно при лечении неотложных состояний, например, сепсиса. Необходимо понимать, что внедрение исследований микробиома в практическую медицину является мультидисциплинарным вопросом. Для этого требуются усилия команды исследователей, в том числе микробиологов, инфекционистов, урологов, гинекологов, онкологов, а также специалистов, которые будут обрабатывать и интерпретировать массивы полученных данных, результатов исследований.

Контактная информация:

Гаврусев Андрей Александрович — к.м.н., доцент кафедры урологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 208-63-59.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. В. С., А. А. Г. Сбор и обработка материалов: А. А. Г.

Написание текста: А. А. Г., А. С. Б., Е. Г. М.

Редактирование: А. В. С.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стома И. О., Карпов И. А. Микробиом человека: монография. Белорус. гос. мед. ун-т, Мин. науч.-практ. центр хирургии, трансплантологии и гематологии. Минск: ДокторДизайн; 2018. 122 с.
2. Nelson D. E., van der Pol B., Dong Q. et al. Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection. 2010; *PLoS One* 5(11): 1—7.
3. Wolfe A. J., Toh E., Shibata N. et al. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50(4): 1376—83.
4. Hilt E. E., McKinley K., Pearce M. M. et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52(3): 871—6.
5. Wolfe A., Brubaker L. Urobiome Updates: Advances in Urinary Microbiome Research. *Nat. Rev. Urol.* 2019; 16(2): 73—4.
6. Li J. K., Chiu P. K., Ng C. F. The impact of microbiome in urological diseases: a systematic review. *Int. Urol. Nephrol.* 2019; 51(10): 1677—97.
7. Lombardo R., Tema G., Cornu J. N. et al. The urothelium, the urinary microbiota and men LUTS: a systematic review. *Minerva Urol. Nefrol.* 2020; 72(6): 712—22.
8. Antunes-Lopes T., Vale L., Coelho A. M. et al. The Role of Urinary Microbiota in Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. *EAU Young Academic Urologists (YAU) Functional Urology Working Group. Eur. Urol. Focus.* 2020; 6(2): 361—9.
9. Малаева Е. Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021; 3: 5—14.
10. Thapaliya J., Khadka P., Thapa S., Gongal C. Enhanced quantitative urine culture technique, a slight modification, in detecting under-diagnosed pediatric urinary tract infection. *BMC Res. Notes.* 2020; 13: 5.
11. Thomas-White K., Forster S. C., Kumar N. et al. Culturing of female bladder bacteria reveals an interconnected urogenital microbiota. *Nat. Commun.* 2018; 9: 1557.
12. Wojno K. J., Baunoch D., Luke N. et al. Multiplex PCR Based Urinary Tract Infection (UTI) Analysis Compared to Traditional Urine Culture in Identifying Significant Pathogens in Symptomatic Patients. *Urology.* 2020; 136: 119—26.
13. Perez-Carrasco V., Soriano-Lerma A., Soriano M. et al. Urinary Microbiome: Yin and Yang of the Urinary Tract. *Front Cell Infect. Microbiol.* 2021; 11: 617002.
14. McDonald M., Kameh D., Johnson M. E. et al. A Head-to-Head Comparative Phase II Study of Standard Urine Culture and Sensitivity Versus DNA Next-generation Sequencing Testing for Urinary Tract Infections. *Rev. Urol.* 2017; 19: 213—20.
15. Qin J., Shi X., Xu J. et al. Characterization of the Genitourinary Microbiome of 1,165 Middle-Aged and Elderly Healthy Individuals. *Front. Microbiol.* 2021; 12: 673969.
16. Pohl H. G., Groah S. L., Perez-Losada M. et al. The urine microbiome of healthy men and women differs by urine collection method. *Int. Neurourol. J.* 2020; 246: 41—51.

17. Dubourg G., Morand A., Mekhalif F. et al. Deciphering the Urinary Microbiota Repertoire by Culturomics Reveals Mostly Anaerobic Bacteria From the Gut. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 513305.
18. Mandar R., Punab M., Korrovits P. et al. Seminal microbiome in men with and without prostatitis. *Int J UrolOff J JpnUrol Assoc.* 2017; 24(3): 211—6.
19. Nickel J. C., Stephens A., Landis J. R. et al. Search for microorganisms in men with urologic chronic pelvic pain syndrome: a culture-independent analysis in the MAPP research network. *J. Urol.* 2015; 194(1): 127—35.
20. Shoskes D. A., Altemus J., Polackwich A. S. et al. The urinary microbiome differs significantly between patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and controls as well as between patients with different clinical phenotypes. *Urology.* 2016; 92: 26—32.
21. Mouraviev V., McDonald M. An implementation of next generation sequencing for prevention and diagnosis of urinary tract infection in urology. *Canadian J. Urol.* 2018; 25(3): 9349—56.
22. Nickel J. C., Tipton C. D., Phillips C. D. et al. Comparative analysis of the microbiome of chronic prostatitis, acute cystitis and asymptomatic healthy subjects: the key to interpretation of next generation sequencing urine reports. *J. Urol.* 2021; 206(3S): e631.
23. Weng S.-L., Chiu C.-M., Lin F.-M. et al. Bacterial Communities in Semen From Men of Infertile Couples: Metagenomic Sequencing Reveals Relationships of Seminal Microbiota to Semen Quality. *PLoS One.* 2014; 9(10): e110152.
24. Farahani L., Tharakan T., Yap T. et al. The semen microbiome and its impact on sperm function and male fertility: A systematic review and meta-analysis. *Andrology.* 2021; 9: 115—44.
25. Markowski M. C., Boorjian S. A., Burton J. P. et al. The Microbiome and Genitourinary Cancer: A Collaborative Review. *Eur. Urol.* 2019; 75(4): 637—46.
26. Javier-DesLoges J., McKay R. R., Swafford A. D. et al. The Microbiome and Prostate Cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021; 232: 1—6.
27. Porter C. M., Shrestha E., Peiffer L. B., Sfanos K. S. The microbiome in prostate inflammation and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018; 21: 345—54.
28. Liu Y., Mikrani R., Xie D. et al. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostate cancer: study of immune cells and cytokines. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2020; 34(2): 160—72.
29. Ma X., Chi C., Fan L. et al. The Microbiome of Prostate Fluid Is Associated With Prostate Cancer. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1664.
30. Joshi N., Bissada N. F., Bodner D. et al. Association between periodontal disease and prostate-specific antigen levels in chronic prostatitis patients. *J. Periodontol.* 2010; 81: 864—9.
31. Estemalik J., Demko C., Bissada N. F. et al. Simultaneous detection of oral pathogens in subgingival plaque and prostatic fluid of men with periodontal and prostatic diseases. *J. Periodontol.* 2017; 88: 823—9.
32. Markle J. G., Frank D. N., Mortin-Toth S. et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science.* 2013; 339: 1084—8.
33. Poutahidis T., Springer A., Levkovich T. et al. Probiotic microbes sustain youthful serum testosterone levels and testicular size in aging mice. *PLoS ONE.* 2014; 9: e84877.
34. Bartoletti R., Cai T., Nesi G. et al. The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study. *World J. Urol.* 2014; 32: 737—42.
35. Cai T., Tessarolo F., Caola I. et al. Prostate calcifications: A case series supporting the microbial biofilm theory. *Investig. Clin. Urol.* 2018; 59: 187—93.
36. Su'arez J., Cardona May W. D. Microbiota, Prostatitis, and Fertility: Bacterial Diversity as a Possible Health Ally. *Advances in Urology.* 2021; 1007366: 8.
37. Bajic P., Van Kuiken M. E., Burge B. K. et al. Male Bladder Microbiome Relates to Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur. Urol. Focus.* 2020; 6: 376—82.
38. Mansour B., Monyok A., Makra N. et al. Bladder cancer-related microbiota: examining differences in urine and tissue samples. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 11042.
39. Moustafa A., Li W., Moncera K. et al. Microbial metagenome of urinary tract infection. *Scientific reports.* 2018; 8: 1—12.
40. Xiao J., Ren L., Lv H. et al. Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study. *Urol. Int.* 2013; 91(4): 410—6.
41. Dixon M., Stefil M., McDonald M. et al. Metagenomics in diagnosis and improved targeted treatment of UTI. *World J. Urol.* 2020; 38: 35—43.

REFERENCES

1. Stoma I. O., Karpov I. A. Human microbiome: monografiya. Belarus. gos. med. un-t, Min. nauch.-prakt. tsentr khirurgii, transplantologii i gematologii. Minsk: Doktor Dizayn; 2018. 122 s. [(in Russian)]
2. Nelson D. E., van der Pol B., Dong Q. et al. Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection. 2010; *PLoS One* 5(11): 1—7.
3. Wolfe A. J., Toh E., Shibata N. et al. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50(4): 1376—83.
4. Hilt E. E., McKinley K., Pearce M. M. et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52(3): 871—6.
5. Wolfe A., Brubaker L. Urobiome Updates: Advances in Urinary Microbiome Research. *Nat. Rev. Urol.* 2019; 16(2): 73—4.
6. Li J. K., Chiu P. K., Ng C. F. The impact of microbiome in urological diseases: a systematic review. *Int. Urol. Nephrol.* 2019; 51(10): 1677—97.
7. Lombardo R., Tema G., Cornu J. N. et al. The urothelium, the urinary microbioma and men LUTS: a systematic review. *Minerva Urol. Nefrol.* 2020; 72(6): 712—22.
8. Antunes-Lopes T., Vale L., Coelho A. M. et al. The Role of Urinary Microbiota in Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. *EAU Young Academic Urologists (YAU) Functional Urology Working Group. Eur. Urol. Focus.* 2020; 6(2): 361—9.
9. Malaeva E. G. Urinary tract infections and microbiota. *Problemy zdorov'ya i ekologii.* 2021; 3: 5—14 [(in Russian)]
10. Thapaliya J., Khadka P., Thapa S., Gongal C. Enhanced quantitative urine culture technique, a slight modification, in detecting under-diagnosed pediatric urinary tract infection. *BMC Res. Notes.* 2020; 13: 5.

11. Thomas-White K., Forster S. C., Kumar N. et al. Culturing of female bladder bacteria reveals an interconnected urogenital microbiota. *Nat. Commun.* 2018; 9: 1557.
12. Wojno K. J., Baunoch D., Luke N. et al. Multiplex PCR Based Urinary Tract Infection (UTI) Analysis Compared to Traditional Urine Culture in Identifying Significant Pathogens in Symptomatic Patients. *Urology.* 2020; 136: 119—26.
13. Perez-Carrasco V., Soriano-Lerma A., Soriano M. Urinary Microbiome: Yin and Yang of the Urinary Tract. *Front Cell Infect. Microbiol.* 2021; 11: 617002.
14. McDonald M., Kameh D., Johnson M. E. et al. A Head-to-Head Comparative Phase II Study of Standard Urine Culture and Sensitivity Versus DNA Next-generation Sequencing Testing for Urinary Tract Infections. *Rev. Urol.* 2017; 19: 213—20.
15. Qin J., Shi X., Xu J. et al. Characterization of the Genitourinary Microbiome of 1,165 Middle-Aged and Elderly Healthy Individuals. *Front. Microbiol.* 2021; 12: 673969.
16. Pohl H. G., Groah S.L., Perez-Losada M. et al. The urine microbiome of healthy men and women differs by urine collection method. *Int. Neurourol. J.* 2020; 246: 41—51.
17. Dubourg G., Morand A., Mekhalif F. et al. Deciphering the Urinary Microbiota Repertoire by Culturomics Reveals Mostly Anaerobic Bacteria From the Gut. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 513305.
18. Mandar R., Punab M., Korrovits P. et al. Seminal microbiome in men with and without prostatitis. *Int J UrolOff J JpnUrol Assoc.* 2017; 24(3): 211—6.
19. Nickel J. C., Stephens A., Landis J. R. et al. Search for microorganisms in men with urologic chronic pelvic pain syndrome: a culture-independent analysis in the MAPP research network. *J. Urol.* 2015; 194(1): 127—35.
20. Shoskes D. A., Altemus J., Polackwich A. S. et al. The urinary microbiome differs significantly between patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and controls as well as between patients with different clinical phenotypes. *Urology.* 2016; 92: 26—32.
21. Mouraviev V., McDonald M. An implementation of next generation sequencing for prevention and diagnosis of urinary tract infection in urology. *Canadian J. Urol.* 2018; 25(3): 9349—56.
22. Nickel J. C., Tipton C. D., Phillips C. D. et al. Comparative analysis of the microbiome of chronic prostatitis, acute cystitis and asymptomatic healthy subjects: the key to interpretation of next generation sequencing urine reports. *J. Urol.* 2021; 206(3S): e631.
23. Weng S.-L., Chiu C.-M., Lin F.-M. et al. Bacterial Communities in Semen From Men of Infertile Couples: Metagenomic Sequencing Reveals Relationships of Seminal Microbiota to Semen Quality. *PLoS One.* 2014; 9(10): e110152.
24. Farahani L., Tharakan T., Yap T. et al. The semen microbiome and its impact on sperm function and male fertility: A systematic review and meta-analysis. *Andrology.* 2021; 9: 115—44.
25. Markowski M. C., Boorjian S. A., Burton J. P. et al. The Microbiome and Genitourinary Cancer: A Collaborative Review. *Eur. Urol.* 2019; 75(4): 637—46.
26. Javier-DesLoges J., McKay R. R., Swafford A. D. et al. The Microbiome and Prostate Cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021; 232: 1—6.
27. Porter C. M., Shrestha E., Peiffer L. B., Sfanos K. S. The microbiome in prostate inflammation and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018; 21: 345—54.
28. Liu Y., Mikrani R., Xie D. et al. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostate cancer: study of immune cells and cytokines. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2020; 34(2): 160—72.
29. Ma X., Chi C., Fan L. et al. The Microbiome of Prostate Fluid Is Associated With Prostate Cancer. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1664.
30. Joshi N., Bissada N. F., Bodner D. et al. Association between periodontal disease and prostate-specific antigen levels in chronic prostatitis patients. *J. Periodontol.* 2010; 81: 864—9.
31. Estemalik J., Demko C., Bissada N. F. et al. Simultaneous detection of oral pathogens in subgingival plaque and prostatic fluid of men with periodontal and prostatic diseases. *J. Periodontol.* 2017; 88: 823—9.
32. Markle J. G., Frank D. N., Mortin-Toth S. et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science.* 2013; 339: 1084—8.
33. Poutahidis T., Springer A., Levkovich T. et al. Probiotic microbes sustain youthful serum testosterone levels and testicular size in aging mice. *PLoS ONE.* 2014; 9: e84877.
34. Bartoletti R., Cai T., Nesi G. et al. The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study. *World J. Urol.* 2014; 32: 737—42.
35. Cai T., Tessarolo F., Caola I. et al. Prostate calcifications: A case series supporting the microbial biofilm theory. *Investig. Clin. Urol.* 2018; 59: 187—93.
36. Su'arez J., Cardona May W. D. Microbiota, Prostatitis, and Fertility: Bacterial Diversity as a Possible Health Ally. *Advances in Urology.* 2021; 1007366: 8.
37. Bajic P., Van Kuiken M. E., Burge B. K. et al. Male Bladder Microbiome Relates to Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur. Urol. Focus.* 2020; 6: 376—82.
38. Mansour B., Monyok A., Makra N. et al. Bladder cancer-related microbiota: examining differences in urine and tissue samples. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 11042.
39. Moustafa A., Li W., Moncera K. et al. Microbial metagenome of urinary tract infection. *Scientific reports.* 2018; 8: 1—12.
40. Xiao J., Ren L., Lv H. et al. Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study. *Urol. Int.* 2013; 91(4): 410—6.
41. Dixon M., Stefil M., McDonald M. et al. Metagenomics in diagnosis and improved targeted treatment of UTI. *World J. Urol.* 2020; 38: 35—43.

Поступила 10.01.2022.

Принята к печати 25.03.2022.



А. И. КУБАРКО

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ И КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОСНОВ РАБОТЫ СЕРДЦА И НЕКОТОРЫХ ЕЕ НАРУШЕНИЙ

I. ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ И КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПОТЕНЦИАЛОВ ВОДИТЕЛЯ РИТМА СЕРДЦА

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Рассматривается энергетическое обеспечение митохондриями процессов формирования миоцитов проводящей системы и сократительного миокарда сердца. Обсуждаются затраты энергии на синтез каналообразующих белков, белков-переносчиков ионов, работу ионных насосов, играющих ключевую роль в придании кардиомиоцитам жизненно важного свойства — способности генерировать и проводить электрические потенциалы, необходимые для инициации сокращений миокарда. Рассматриваются структура, свойства и роль различных ионных каналов и токов ионов в механизмах генерации электрических потенциалов пейсмекерными клетками. Приводятся примеры связи нарушений функционирования ионных каналов и ионных насосов с развитием аритмий сердца.

Ключевые слова: пейсмекерные клетки, кардиомиоциты, митохондрии, ионные каналы, ионные токи, мембранный потенциал покоя, медленная диастолическая деполяризация, потенциал действия, проводящая система сердца.

The article deals with the energy supply by mitochondria to the processes of formation of myocytes of conduction system and the contractile myocardium. The energy consumption for synthesis of channel-forming proteins, ion carrier proteins, and the operation of ion pumps, which play a key role in imparting a vital property to cardiomyocytes — the ability to generate and conduct bioelectric potentials required to initiate myocardium contraction are discussed. The structure, properties and role of various ion channels and ion currents in mechanisms of generation of bioelectric potentials by pacemaker cells are considered. Examples of the relationship between disorders in the functioning of ion channels and ion pumps with the progress of cardiac arrhythmias are given.

Key words: pacemaker cells, cardiomyocytes, mitochondria, ion channels, ion currents, resting membrane potential, slow diastolic depolarization, action potential, conduction cardiac system.

HEALTHCARE; 2022 5: 46—64.

SYSTEM ANALYSIS OF THE ELECTRICAL AND CELLULAR-MOLECULAR BASIS OF THE HEART WORK AND SOME OF ITS DISORDERS

I. THE ENERGETIC AND CELLULAR-MOLECULAR BASIS OF THE GENERATION OF THE BIOELECTRIC CARDIAC PACEMAKER POTENTIALS

A. I. Kubarko

Ключевым условием нормального осуществления физиологических процессов на клеточном, тканевом, органном и системном уровнях организации живых организмов является наличие достаточного и доступного количества энергии. Каждая клетка организма, начиная с момента ее зарождения, дифференцировки и выполнения специфических функций в составе органов и тканей, должна обеспечивать ее собственные потребности в энергии, для чего клетки располагают генетически детерминированным набором митохондрий, ферментов и способов снабжения энергосубстратами. Поскольку потребности клеток зависят от клеточного цикла, их специализации, функ-

ционального состояния, активности метаболических процессов и других условий, они должны располагать механизмами регуляции энергообмена. Все эти общие требования к энергообмену клеток выполняются с определенными особенностями в кардиомиоцитах и целостном миокарде на всех этапах развития сердца с момента формирования кардиомиоцитов из мезенхимных клеток зародыша, их дифференцировки, формирования миокарда плода и работы сердца во взрослом организме [1]. Нарушение энергообмена в миокарде является одной из наиболее частых причин развития сердечной недостаточности в любом возрасте человека [2].

Подтверждением ключевой роли энергии АТФ для процессов деления клеток эмбриона, последующей закладки сердца, других органов и тканей является выявление фактов того, что митохондрии, имеющие определяющее значение в синтезе АТФ, являются наиболее обогащенной фракцией внутриклеточных органелл оплодотворенной яйцеклетки и зародыша еще до его имплантации [3]. Ремоделирование структуры митохондрий, количество образуемых в них молекул АТФ зависят от митотической активности, дифференцировки клеток, стадии развития зародыша и доступности кислорода [4, 5]. Показано, что дисфункции митохондрий в яйцеклетке, связанные с дефектами митохондриальной ДНК (мДНК) и способностью митохондрий продуцировать АТФ путем окислительного фосфорилирования, могут быть частой причиной невозможности оплодотворения яйцеклетки и могут оказывать негативное влияние на многие процессы эмбриогенеза сердца и других органов человека [6]. Вероятность развития подобных дисфункций увеличивается у женщин старше 45 лет [7, 8].

В кардиомиоцитах сердца взрослого человека митохондрии остаются главными органеллами, продуцирующими в процессах окислительного фосфорилирования более 95 % энергии клеток в форме АТФ и лишь 5 % АТФ может быть получено в процессах гликолиза [1].

Митохондрии сократительных кардиомиоцитов отличаются от тех, которые содержатся в клетках других органов и тканей. Их не только больше, чем в клетках скелетных мышц, нейронах мозга, клетках почек и печени, но отношение мДНК к ядерной ДНК в кардиомиоцитах существенно выше, чем в клетках других органов и тканей [9].

Особенностью митохондрий кардиомиоцитов является их способность использовать в окислительных процессах для получения АТФ преимущественно жирные кислоты, наряду с использованием глюкозы, молочной кислоты, аминокислот, кетоновых тел [2, 10]. И хотя окисление жирных кислот позволяет получать примерно в 3 раза больше АТФ, чем при окислении глюкозы (130 молекул АТФ на 1 моль окисленной пальмитиновой кислоты против 38 молекул АТФ на 1 моль окисленной глюкозы), на окисление жирных кислот требуется большее количество кислорода, доставка которого может быть обеспечена достаточно высоким уровнем

коронарного кровотока. Относительно высокая концентрация в крови свободных жирных кислот, возможность их быстрого извлечения из триацилглицеролов жировых депо под действием липолитических ферментов, большая масса митохондрий в кардиомиоцитах обеспечивают оптимальные условия для получения АТФ из жирных кислот [11]. При этом в кардиомиоцитах функционирует механизм взаимного торможения процессов окисления жирных кислот и глюкозы: при высоком уровне жирных кислот ингибируется окисление глюкозы и, наоборот, при снижении их уровня метаболизм переключается на синтез АТФ из окисляемой глюкозы, особенно при ее достаточной концентрации в крови [12].

Важность приспособления энергетического обмена миокарда к возросшим потребностям сердца в АТФ демонстрируется уже в первые дни после рождения, когда с открытием малого круга кровообращения, с удлинением сосудистой сети и увеличением энергозатрат новорожденного, существенно возрастает нагрузка на сердце. В кардиомиоцитах сердца новорожденного наблюдается увеличение числа митохондрий, экспрессии митохондриальных белков и ферментов дыхательной цепи [13, 14]. Метаболизм переключается с преимущественного окисления углеводов и молочной кислоты до рождения на более эффективный путь получения энергии — окисление жирных кислот [15]. Этот переход обеспечивается доставкой в кардиомиоциты большего количества жирных кислот, чему способствует питание материнским молоком с высоким содержанием жиров, повышением уровня жирных кислот в крови и экспрессией белка-переносчика жирных кислот в митохондрии [16, 17].

Известно, что окисление липидов сопровождается накоплением в клетках активных форм кислорода и перекисных соединений, которые могут оказывать на них повреждающее воздействие. Параллельно с переходом кардиомиоцитов на преимущественное окисление жирных кислот в клетках сердца активируются механизмы защиты от повреждающего воздействия перекисных соединений и других продуктов обмена липидов [18].

Отмечая ключевую роль митохондрий в получении энергии АТФ как в период пренатального, так и постнатального развития и увеличения работы сердца, необходимо отметить, что

митохондрии выполняют в кардиомиоцитах и других клетках более широкие функции. Митохондрии клеток зародышевых тканей, соматических клеток взрослого организма и, в частности, кардиомиоцитов, непосредственно участвуют в регуляции уровня свободного внутриклеточного Ca^{2+} . Они обладают способностью захватывать, связывать кальций цитоплазмы и высвобождать его при снижении концентрации вследствие недостаточного поступления в клетку через ионные каналы [19] и из внутриклеточных депо (например, из саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов), индуцированного поступлением внеклеточного Ca^{2+} через кальциевые каналы цитоплазматической мембраны. Снижая внутриклеточный уровень кальция, митохондрии предотвращают его цитотоксическое действие и, с другой стороны, оказывая влияние на уровень Ca^{2+} как вторичного посредника в путях передачи внутриклеточных сигналов, участвуют в осуществлении процессов апоптоза [20]. Кальций, захватываемый митохондриями кардиомиоцитов во время сокращения, стимулирует образование АТФ и тем самым улучшает обеспечение энергией сокращение миокарда [1].

Результаты исследований направлений расходования энергии сердцем, показали, что около 60—70 % АТФ затрачивается на процессы сокращения миокарда, из которых около 15 % расходуется на изгнание крови во время систолы, 30—40 % энергии АТФ затрачивается в сердце на работу ионных насосов, синтез более чем 10 000 различных белков и других веществ для обновления клеточных структур сердца [21, 22]. Среди множества синтезируемых белков высокий удельный вес составляют белки, непосредственно участвующие в осуществлении электрических процессов в сердце, без которых его функционирование невозможно. Это белки, формирующие ионные каналы, белки АТФ-азы, осуществляющие насосные функции, белки обменники ионов.

Изучены и известны детали ультраструктурных особенностей строения тканей сердца на ранних этапах эмбриогенеза, однако, исследование экспрессии генов, контролирующих синтез каналообразующих белков, белковых АТФ-аз, обменников ионов на ранних этапах эмбриогенеза кардиомиоцитов затруднено [23]. Поэтому экспрессия генов и синтез каналообразующих белков в клетках мезенхимы, диф-

ференцирующихся в кардиомиоциты, проводится в культурах стволовых клеток, когда с помощью специальных маркеров подтверждается факт их дифференцировки в клетки, обладающие свойствами кардиомиоцитов [24]. Обращают на себя внимание ранние сроки экспрессии и многочисленность экспрессируемых белков, принимающих участие в осуществлении электрических процессов в кардиомиоцитах с момента их зарождения и до конца жизни человека [25—27].

Одним из объяснений содержания многочисленных типов белков в кардиомиоцитах и других клетках сердца является разнообразие выполняемых ими функций в возникновении жизненно важных электрических процессов в клетках сердца и их митохондриях, участие в процессах электромеханического сопряжения, в осуществлении его насосной функции, регуляции этих и других процессов.

Для более глубокого понимания роли этих белков в работе сердца необходимо рассмотреть в качестве примера их участие в механизмах формирования и поддержания разности потенциалов на мембране кардиомиоцитов в покое (в диастолу) сердца и в генерации потенциалов действия (ПД) пейсмекерных клеток и сократительных кардиомиоцитов.

Особенности строения и инициирования сокращения миокарда

Сердце, будучи частью сердечно-сосудистой системы, приобрело в процессе эмбрионального развития ряд особенностей строения и свойств, создавших условия для выполнения им эффективной насосной функции. Стенки сердца представлены мышечной тканью — миокардом, в котором имеются разветвленная сеть интрамуральных коронарных сосудов, характеризующихся различиями строения и свойств; сеть нейронов и постганглионарных волокон автономной нервной системы, клетки и волокна соединительной ткани, фибробласты, клетки эндотелия и другие структурные компоненты. Они обеспечивают структурную целостность, потребности метаболизма сердца, регуляцию его насосной функции, способность секретировать ряд гормонов и других сигнальных молекул.

Сократительные (рабочие) кардиомиоциты с высоким содержанием митохондрий составляют в миокарде около 25 % от общего числа

других клеток и создают около 70 % массы поперечнополосатой мышечной ткани миокарда. В отличие от поперечнополосатой скелетной мускулатуры, миокард не иннервируется соматической нервной системой. Подобно гладкой мускулатуре стенок сосудов и внутренних органов миокард иннервируется автономной нервной системой, которая не выполняет функций запуска сокращений сердца, как это присуще соматической нервной системе в отношении запуска и регуляции сокращений скелетных мышц. Автономная нервная система регулирует частоту, силу сокращений миокарда, коронарный кровоток, интенсивность метаболизма [28].

Функция запуска сокращений сердца, регуляции частоты и ритма его сокращений осуществляется атипичными (пейсмекерными) кардиомиоцитами, число которых составляет около 2 % от общего количества кардиомиоцитов. Эти клетки формируют узлы — водители ритма сердца. Атипичные кардиомиоциты образуются в раннем эмбриогенезе из мезенхимальных клеток в виде клеток округлой формы, в мембране которых выявляется набор белков, образующих ионные каналы, придающие ей свойство возбудимости [29]. Уже на 11-й день в культуре эмбриональных стволовых клеток преобладают кардиомиоциты, подобные пейсмекерным клеткам. К 21-му дню заметно преобладание клеток с признаками поперечной исчерченности, содержащих сократительные миофиламенты. Пейсмекероподобные клетки способны генерировать биоэлектрические потенциалы в отсутствие внешних воздействий, а сократительные миоциты генерируют потенциалы действия с выраженной фазой плато, что характерно для сократительных миоцитов желудочков (рис. 1).

У высших позвоночных и человека электрические потенциалы, отражающие процессы возбуждения в атипичных клетках венозной части сердечной трубки и сократительных миоцитах в области формирования будущего миокарда предсердий и желудочков, регистрируются на 9—10-й день эмбрионального развития (рис. 2), еще до начала сокращений сердца [30].

Таким образом, как в культуре эмбриональных стволовых клеток, так и в нормальных условиях на ранних этапах эмбрионального развития позвоночных в сердце созревают механизмы автономной генерации ПД пейсмекерных клеток, которые вскоре начинают инициировать первые сокращения трубчатого сердца. К этому времени сократительные (рабочие) миоциты приобретают набор характерных для них ионных каналов цитоплазматической мембраны и в них формируется механизм электро-механического сопряжения, обеспечивающий превращение электрического процесса (потенциала действия кардиомиоцитов) в механический — сокращение, осуществляемое

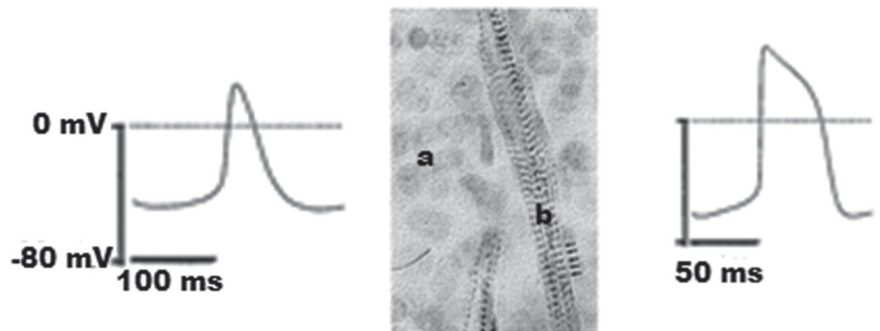


Рис. 1. Эмбриональные кардиомиоциты:

а — клетки округлой формы без поперечной исчерченности, спонтанно генерирующие ПД (слева) близкий по форме к ПД клеток водителя ритма сердца; б — отростчатые клетки вытянутой формы с поперечной исчерченностью, генерирующие ПД с фазой плато (справа) [29]

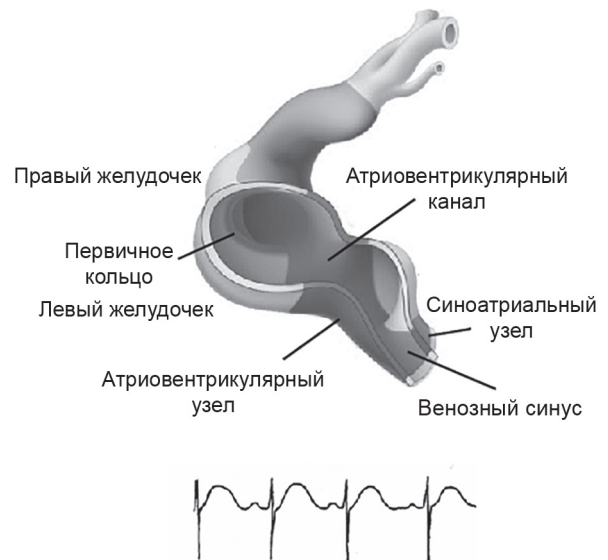


Рис. 2. Области сердечной трубки, в которых формируются камеры сердца, структуры проводящей системы и генерируемые кардиомиоцитами циклы электрической активности [31]

миофиламентами при участии белков внутриклеточного матрикса. Ключевым условием для инициирования пейсмекерными клетками сокращения миоцитов является формирование между пейсмекерными клетками и сократительными миоцитами плотных щелевых контактов с общими ионными каналами.

Способность пейсмекерных клеток самовозбуждаться и вызывать последующее сокращение миокарда придает сердцу свойство автоматии (автоматизма), обеспечивающее ему возможность сокращаться даже в условиях денервации и будучи пересаженным в организм другого человека [28]. Все эти сложнейшие процессы и их координация осуществляются под контролем определенного набора генов и сигнальных молекул (рис. 3), обсуждаемых в обзоре [31].

Функция запуска сокращения миокарда атипичными миоцитами водителя ритма сердца подобна функции двигательных нейронов соматической нервной системы, которые, посылая их ПД (эфферентный нервный импульс) к иннервируемым поперечно-полосатым мышцам, вызывают их сокращение. Невозможность генерации и/или проведения ПД двигательных нейронов к поперечно-полосатой мышце сопровождается ее парезом или параличом. Нарушение способности атипичных кардиомиоцитов ритмично генерировать ПД и проводить их к миокарду является частой причиной аритмич-

ного сокращения сердца, а прекращение генерации и проведения этих потенциалов к миокарду — причиной внезапной остановки сердца и гибели организма [2].

В нормальных условиях генерация ПД, запускающего очередное сокращение сердца, осуществляется одним из атипичных кардиомиоцитов из множества клеток, совокупность которых формирует водителя ритма сердца (пейсмекер) — синусовый (синоатриальный) узел, расположенный в стенке правого предсердия в области *sinus venarum* у входа в верхнюю полую вену. Важно отметить, что водитель ритма сердца является общим для правой и левой половин сердца. Именно эта «эволюционная находка» создала условия для согласованной работы левого и правого сердца, предопределив их почти синхронное сокращение с одинаковой частотой. При этом стало существенно проще обеспечивать одинаковый сердечный выброс или минутный объем кровотока правого и левого сердца. Тем самым, подстраивая ударный объем правого и левого желудочков посредством изменения силы сокращения их миокарда в соответствии с законом Франка — Старлинга, достигается основное условие нормальной гемодинамики — равенство объемного кровотока в сосудах большого и малого кругов кровообращения, соединенных последовательно.

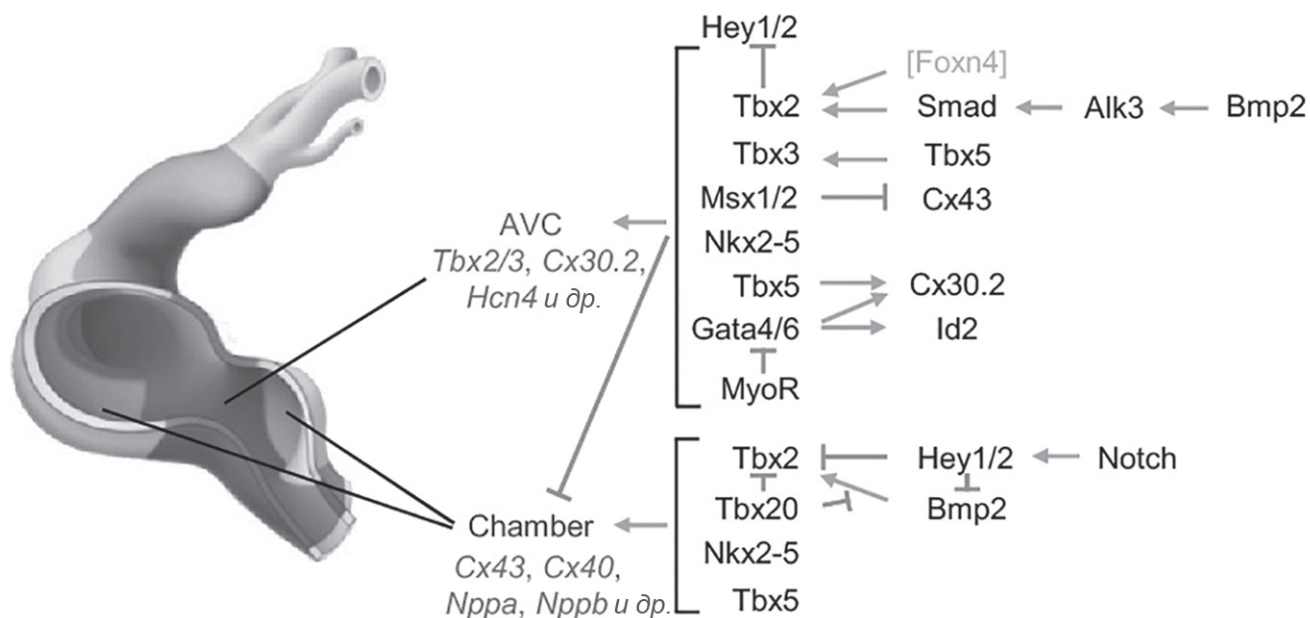


Рис. 3. Гены и сигнальные молекулы, контролирующие формирование камер сердца и ионных каналов в кардиомиоцитах [31]

Средний диаметр атипичных миоцитов синусового узла составляет около 8 мкм, длина клеток — 20—30 мкм. Как уже упоминалось, атипичные клетки характеризуются способностью к самовозбуждению и генерации на цитоплазматической мембране ПД благодаря содержанию в структуре мембраны набора ионных каналов с уникальными свойствами проницаемости для ионов калия, кальция и натрия [32].

Электрические потенциалы возбудимых и пейсмекерных клеток водителя ритма сердца

Способностью возбуждаться, то есть переходить из состояния покоя в активное состояние, основным проявлением которого является генерация на мембране ПД, обладают многие клетки организма, получившие название возбудимых. Это нервные клетки и их отростки, клетки поперечно-полосатой мускулатуры, гладкие миоциты, атипичные и сократительные кардиомиоциты сердца. Генерируемый ими при возбуждении ПД является кратковременным колебанием разности потенциалов и сменой знака заряда, имеющих на мембране в состоянии покоя.

Возбудимые клетки находятся в постоянной готовности к переходу в возбужденное состояние благодаря их способности поддерживать на мембране разность электрических потенциалов, которая называется потенциалом покоя. Причиной перехода из состояния покоя в возбужденное состояние для большинства возбудимых клеток является воздействие определенных факторов: биоэлектрического тока, перепада давления, температуры, растяжения, гормонов, прочих сигнальных молекул [33].

Для перехода некоторых возбудимых клеток из состояния покоя в состояние возбуждения каких-либо воздействий не требуется — они способны самовозбуждаться. Это клетки водителя ритма сердца, гладкие миоциты стенок венозных, лимфатических сосудов, кишечника и некоторые типы нейронов. Обычно их называют пейсмекерными клетками. Генерация ими ПД сопровождается ритмичным сокращением сердца, ритмичным дыханием, сужением или расширением венозных и лимфатических сосудов, ритмичной моторикой кишечника.

Для более глубокого понимания природы самовозбуждения атипичных клеток водителя ритма сердца и сократительных миоцитов рас-

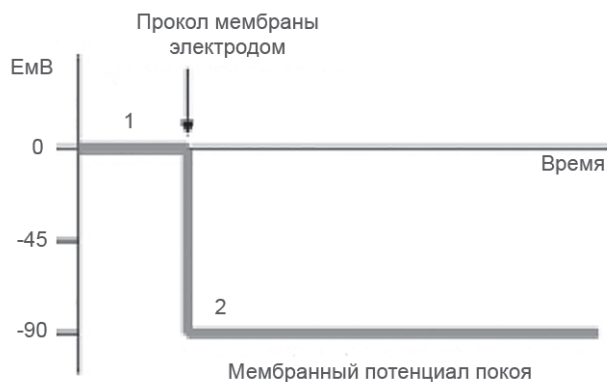
смотрим, каким образом возникает разность электрических потенциалов на мембране возбудимых клеток, кратковременные изменения которой лежат в основе генерации ПД — главного, специфического проявления возбуждения.

Разность электрических потенциалов на мембране возбудимых клеток в условиях покоя

Если продвигать в глубь мышцы токопроводящий электрод (обычно это заполненный солевым раствором стеклянный капилляр с оттянутым кончиком диаметром около 1 мкм), то можно проколоть цитоплазматическую мембрану мышечной клетки (волокна). При условии, что 2-й электрод останется приложенным к поверхности мышцы, то есть находится на внешней поверхности клеток, измерительный прибор, к которому подключены электроды, покажет в момент и после прокола мембраны наличие разности потенциалов между ее внутренней и наружной поверхностями величиной около 90 мВ (рис. 4). При погружении электрода во время диастолы в миокард между внутренней и наружной поверхностями сократительных миоцитов так же, как и в поперечно-полосатых мышечных волокнах, регистрируется разность потенциалов около 90 мВ. Если такое погружение электрода осуществить в ткань мозга, а 2-й электрод приложить к его поверхности, то после прокола мембраны нейрона можно зарегистрировать существование разности потенциалов на мембране нервной клетки и ее отростков величиной около 70 мВ.

Разность потенциалов между внутренней и наружной поверхностями мембраны, существующая в состоянии покоя, получила название мембранного потенциала покоя (E_p). Она остается устойчивой, пока клетка будет находиться в покое и в ней будут сохраняться нормальными процессы жизнедеятельности. Поскольку внутренняя поверхность мембран покоящихся возбудимых клеток имеет небольшой избыток отрицательных зарядов, а внешняя — положительных, их мембрана поляризована.

Известны основные причины и механизмы возникновения и поддержания разности электрических потенциалов между внешней и внутренней поверхностями мембраны клеток, которую в состоянии покоя клетки называют потенциалом покоя. Разность потенциалов является следствием разделения элементарных



зарядов + и -, носителями которых в клетках являются ионы минеральной и органической природы. Если, например, измерить в сократительном кардиомиоците и вне его концентрацию катионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , анионов Cl^- и анионов органической природы, то видно (таблица), что концентрация K^+ внутри клетки примерно в 34 раза больше, чем снаружи, концентрация Na^+ больше в 14 раз снаружи, чем внутри клетки, а концентрация Ca^{2+} примерно в 20 000 раз больше снаружи, чем внутри миоцитов. Видно также, что число катионов и анионов внутри клетки примерно равное, а различия в равенстве отрицательных и положительных зарядов создаются только на поверхностях мембраны.

Минеральные ионы и другие вещества в клетках и во внеклеточном пространстве находятся в постоянном движении. Его основными причинами являются тепловая диффузия, действие сил концентрационного градиента ионов, сил электрического поля, создаваемого ионами. Однако возможность перемещения ионов через мембрану определяется молекулярной массой,

наличием заряда, растворимостью в воде или жирах и свойствами проницаемости мембраны. Мембрана клетки непроницаема для крупных органических молекул (белков, органических кислот), синтезируемых в клетке и имеющих отрицательный заряд. Перемещаясь в цитоплазме, они достигают внутренней поверхности мембраны, создавая на ней небольшой избыток отрицательных зарядов. Проницаемость мембраны для минеральных ионов зависит от наличия в ней ионных каналов и их открытого или закрытого состояния (рис. 5).

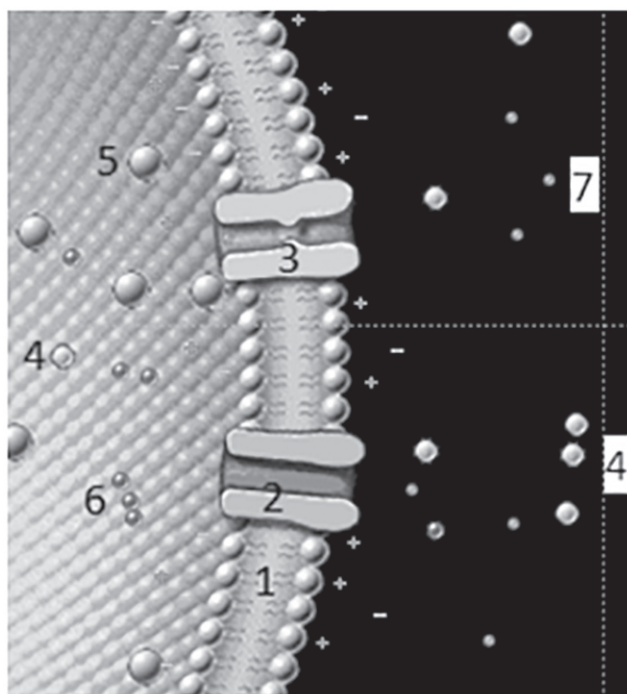


Рис. 5. Схематичное изображение структуры участка цитоплазматической мембраны мышечной клетки и распределения в клетке и вне ее катионов и анионов:

- 1 — двойной слой фосфолипидов; 2 — калиевый ионный канал; 3 — натриевый ионный канал; 4 — анионы хлора; 5 — анионы органической природы; 6 — катионы калия; 7 — катионы натрия. Распределение зарядов: + (положительные), - (отрицательные) [35, с изм.]

Распределение ионов в клетке, внеклеточной жидкости и равновесный потенциал в кардиомиоцитах [34]

Ионы	Цитоплазма, ммоль/л	Внеклеточная жидкость, ммоль/л	Равновесный потенциал, мВ
Na^+	10	145	70
K^+	135	4	-94
Ca^{2+}	10^{-4}	2	132
Cl^-	4	120	—
Другие анионы	~140	?	—

Эти каналы формируются каналобразующими белками, встроенными в структуру мембраны. Ионные каналы могут быть неактивными в состоянии покоя, а также находиться в активном или инактивированном состояниях. При активации канала, например, в условиях изменения разности потенциалов мембраны, действия химических веществ или механическом воздействии он становится проницаемым для определенных ионов, которые, перемещаясь через канал, формируют входящие в клетку или выходящие из нее биоэлектрические токи. В мембране кардиомиоцита насчитывают около 100 000 ионных каналов [33]. Часть ионных каналов мембраны кардиомиоцитов в состоянии покоя обладают избирательной проницаемостью (селективностью) для ионов. Эти каналы получили название пассивных или каналов утечки, так как они в силу действия термодинамических факторов (температуры, давления) могут открываться или закрываться, создавая условия для диффузии через них ионов K^+ из клетки или Na^+ в клетку (см. рис. 5). Однако, несмотря на постоянное перемещение через мембрану некоторого количества этих ионов, их концентрация в клетке и вне ее остается относительно постоянной [34]. Концентрация калия в клетке остается большей, чем вне ее, а натрия больше вне клетки, чем внутри. Кальциевые каналы в диастолу закрыты и мембрана сократительных кардиомиоцитов практически непроницаема для ионов кальция.

Одной из важнейших причин большей концентрации калия внутри клеток является то, что он находится в свободном, не связанном с другими веществами состоянии, и в большей степени, чем катионы натрия и кальция, используется для поддержания электронейтральности цитоплазмы клеток, то есть равенства суммарной концентрации анионов и катионов или так называемого Доннановского равновесия [28]. Имеющиеся в цитоплазматической мембране калиевые каналы в покое (в диастолу) хорошо проницаемы для K^+ и поскольку градиент концентрации калия создает силу, вектор которой направлен из клетки наружу, то под действием этой силы K^+ диффундирует через калиевые каналы из клетки во внеклеточное пространство. Однако ионы K^+ , выходя из клетки, создают на внешней поверхности мембраны слой положительных зарядов, оказывающий все большее сопротивление их выходу из клетки.

В некоторый момент времени создается равновесие сил концентрационного градиента, способствующих выходу калия, и сил электрического поля, препятствующих его выходу. Это равновесие сил достигается при величине потенциала на внутренней поверхности мембраны, равной $-94...-96$ мВ, получившей название равновесного калиевого потенциала. Разность между величинами равновесного потенциала для ионов калия и реального потенциала на мембране кардиомиоцита в $4-6$ мВ ($90-94$ мВ) и является силой, побуждающей ионы калия диффундировать через открытые калиевые каналы из клетки наружу. Очевидно, что количество и скорость диффундирующих через селективные ионные каналы мембраны ионов калия, как и других ионов, будет зависеть от величины их электрохимического градиента и от числа открытых ионных каналов.

В состоянии покоя выходящие из клеток ионы калия, накапливаясь на внешней поверхности мембраны сократительного кардиомиоцита или миоцита скелетной мышцы, придают им некоторый избыток положительных зарядов. Между внутренней поверхностью мембраны, на которой имеется небольшой избыток отрицательных зарядов, и внешней поверхностью с избытком положительных зарядов, возникает разность потенциалов около -90 мВ [34]. Мембрана кардиомиоцитов, имеющая на ее поверхностях разноименные заряды, оказывается поляризованной. Снижение степени ее поляризации в направлении, меньшем чем 90 мВ, получило название деполяризации мембраны, а увеличение более 90 мВ — гиперполяризации. Процесс возврата мембраны из состояния деполяризации в состояние исходной нормальной поляризации называется реполяризацией.

Как видно из таблицы, равновесный потенциал в кардиомиоцитах для натрия составляет $+70$ мВ, при разности потенциалов на мембране в покое 90 мВ (-90 мВ на ее внутренней поверхности) создается существенная сила электрохимического градиента около 160 мВ ($70...-90$ мВ), которая побуждает натрий диффундировать внутрь клетки. Однако вследствие закрытого состояния натриевых каналов в клетку поступает лишь небольшое количество ионов натрия. При этом мембрана кардиомиоцитов, как и других возбудимых клеток, находится в состоянии постоянной готовности ответить на воздействия мгновенным изменением разности

потенциалов, если эти воздействия приведут к открытию натриевых ионных каналов. Это будет рассмотрено на примере генерации ПД сократительными кардиомиоцитами, когда при поступлении к ним в естественных условиях по волокнам Пуркинье пейсмекерного ПД или под действием электрического импульса от кардиостимулятора мгновенно открываются потенциалзависимые натриевые каналы. В результате под действием сил электрохимического градиента в клетку лавинообразно диффундируют ионы натрия, которые, внося положительные заряды и нейтрализуя отрицательные, мгновенно деполяризуют мембрану. Теоретически препятствие поступлению в сократительный кардиомиоцит ионы натрия создадут для себя при достижении равновесного натриевого потенциала, равного примерно 70 мВ, то есть не только при нейтрализации всего избытка отрицательных зарядов, но и при смене знака заряда внутренней поверхности мембраны с отрицательного на положительный величиной +70 мВ [34].

Для поддержания постоянной готовности сократительных кардиомиоцитов отвечать изменением потенциала покоя и затем сокращением на поступление к ним ПД водителя ритма, а клеток водителя ритма сердца — генерировать ПД, необходимо синтезировать, встраивать в цитоплазматическую мембрану и постоянно обновлять многочисленные каналообразующие белки. Кроме того, в кардиомиоцитах необходимо постоянно поддерживать асимметричное распределение ионов по обе стороны мембраны с помощью специализированных

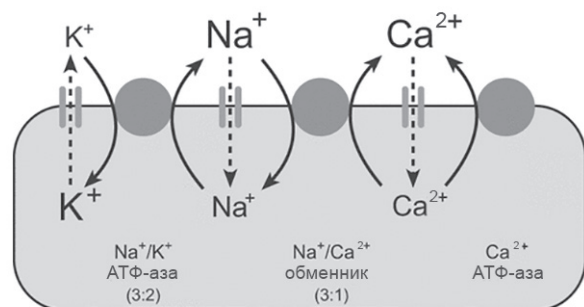


Рис. 6. Схематическое изображение работы ионных насосов и обменника ионов. Na^+/K^+ АТФ-аза за один цикл выкачивает из клетки 3 иона натрия и возвращает в клетку 2 иона калия; $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменник на поступление в клетку 3 ионов натрия удаляет 1 ион кальция; Ca^{2+} АТФ-аза выкачивает из клетки и возвращает из саркоплазматического ретикулума ионы кальция

белковых молекул, выполняющих функции перекачивания ионов: Na^+/K^+ , Ca^{2+} насосов, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменника (рис. 6).

Синтез и обновление каналообразующих белков, белков-переносчиков ионов, перекачивание ионными насосами ионов против их концентрационных градиентов возможны только при существенных затратах энергии метаболизма кардиомиоцитов, которые составляют до 40 % от всей энергии, затрачиваемой на работу сердца [21].

Так, на один цикл работы натрий-калиевого насоса — выкачивание из клетки 3 ионов натрия и возврат в нее 2 ионов калия — затрачивается энергия гидролиза макроэргической связи одной молекулы АТФ. Затраты АТФ на работу этого ионного насоса существенно увеличиваются после генерации ПД, когда необходимо удалить из клетки натрий, деполяризовавший мембрану, и вернуть обратно в клетку калий, обеспечивавший ее реполяризацию — процессы, описываемые далее в статье. Очевидно, что в условиях ишемии миокарда, гипоксии клеток, когда синтез АТФ снижен или становится невозможным, будут нарушены возможности кардиомиоцитов генерировать электрические потенциалы и осуществлять сокращение.

Ионные каналы и электрические потенциалы пейсмекерных клеток водителя ритма сердца

Как уже упоминалось, в сердце различают два типа кардиомиоцитов, на мембранах которых имеются биоэлектрические потенциалы, отличающиеся их параметрами как во время диастолы, так и во время систолы. Так, на мембране сократительного кардиомиоцита во время диастолы поддерживается устойчивая разность потенциалов величиной около 90 мВ, а на мембране пейсмекерной клетки эта разность составляет около 70 мВ и ее величина постепенно уменьшается вследствие медленной диастолической деполяризации (МДД) мембраны (рис. 7)

На рис. 7 видно, что только мембранам пейсмекерных клеток синоатриального (СА) и атриовентрикулярного (АВ) узлов, присущее свойство медленно деполяризоваться в диастолу сердца. В это же время на мембране сократительных миоцитов миокарда предсердий, желудочков и клеток волокон Пуркинье поддерживается не изменяющийся по величине потенциал покоя.

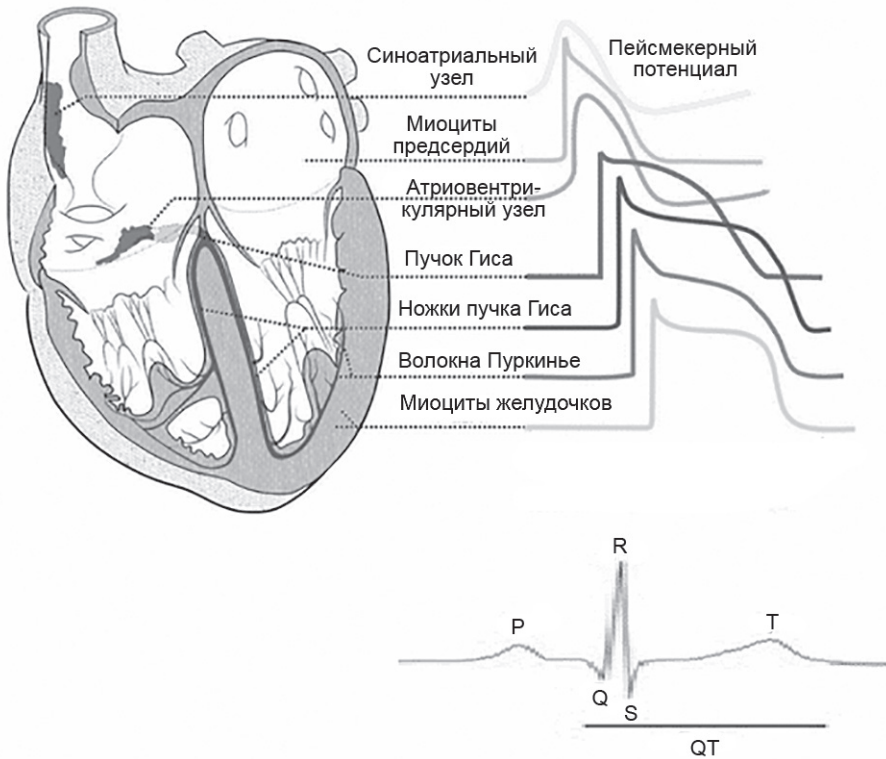


Рис. 7. Структуры сердца, генерирующие потенциалы действия и формирующие ЭКГ [36, 37]

запускающими их сокращение. Ввиду исключительной важности МДД для возникновения последующих биоэлектрических потенциалов и запуска сокращения миокарда необходимо уточнить, что лежит в основе МДД и генерации пейсмекерного ПД.

При рассмотрении природы потенциала покоя отмечалось, что разность потенциалов на мембране любых возбудимых, в том числе пейсмекерных, клеток создается асимметричным распределением ионов и различиями проницаемости ионных каналов мембраны для ионов. В мембране пейсмекерных клеток обнаружены и описаны свойства около 15 типов ионных каналов и транспортеров ионов (рис. 8).

Наличие МДД является критическим условием для последующей генерации пейсмекерными клетками ПД, который имеет ключевое значение для инициирования возбуждения и генерации ПД сократительными кардиомиоцитами,

Видно, что среди каналов мембраны более половины представлены семейством калиевых каналов. В их составе преобладают каналы с калиевыми токами ионов I_K^+ из клетки наружу. Эти каналы появляются в будущих пейсмекерных

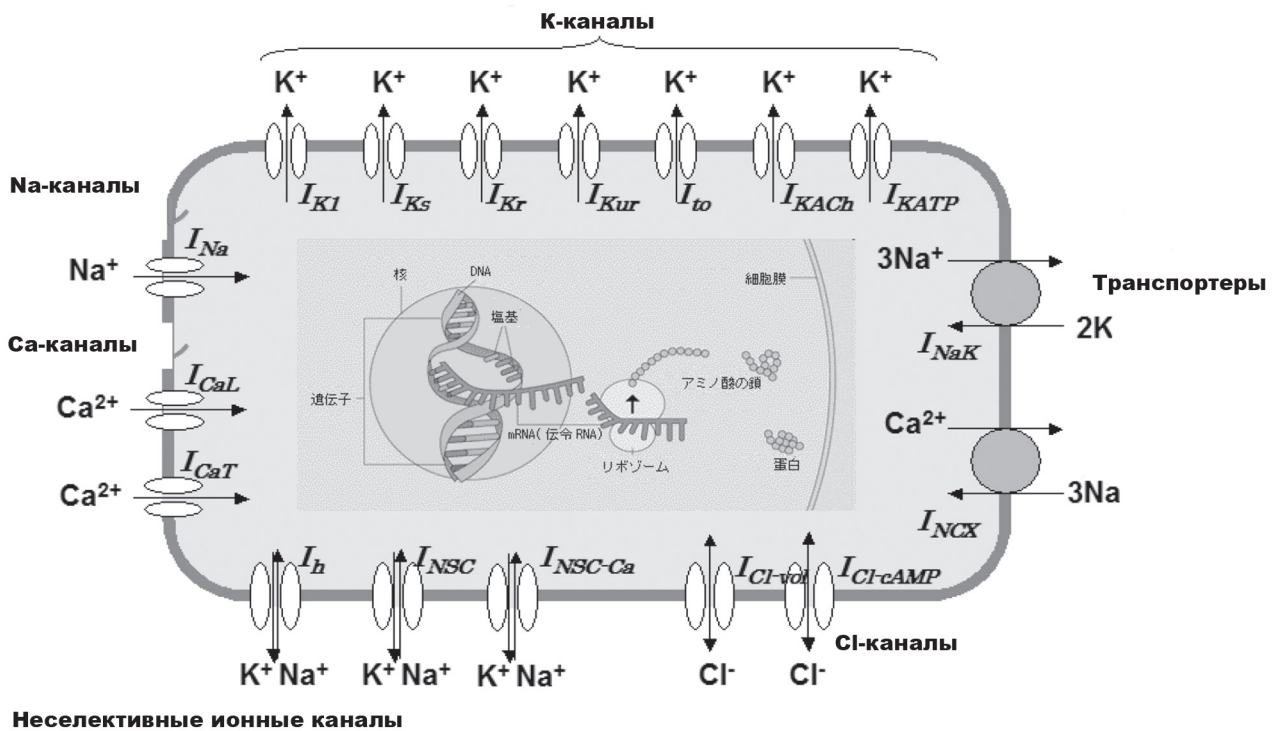


Рис. 8. Ионные каналы и транспортеры ионов в цитоплазматической мембране пейсмекерных клеток сердца [38]

клетках и обеспечивают генерацию электрических импульсов, похожих на ПД, в СА-узле уже на ранних этапах развития эмбриона [29].

Калиевые ионные каналы представлены не только в пейсмекерных, но и в других клетках сердца разнообразными типами. Их экспрессия различна в предсердиях и желудочках, в основании и верхушке желудочков, в субэпи- и субэндокардиальных слоях миокарда, в гладких миоцитах коронарных сосудов [39]. Предполагается, что такое разнообразие типов и свойств калиевых каналов является основой для осуществления с их участием тонкого дифференцированного контроля электрических потенциалов клеток сердца: величины потенциала покоя, продолжительности реполяризации мембраны и тем самым длительности ПД, продолжительности периода рефрактерности и других фаз, играющих важную роль в регуляции ЧСС, ритма и других параметров сокращения сердца [40].

В большинстве клеток сердца экспрессируется определенное сочетание калиевых каналов: потенциалзависимых кратковременно функционирующих каналов, через которые протекают выходящие ионные токи (I_{to}); потенциалзависимых каналов запаздывающего выпрямления, с токами внутрь клетки (I_{K1}); лигандзависимых каналов: АТФ-чувствительных с токами ионов (I_{K} , АТФ); каналов, активируемых ацетилхолином с токами ионов (I_{K} , АСh) и кальцием с токами ионов (I_{K} , Са). Потенциал-зависимые каналы запаздывающего выпрямления представлены семейством 3 типов каналов: ультрабыстрыми (I_{Kur}), быстрыми (I_{Kr}) и медленными

(I_{Ks}), структура, функции и регуляция токов через которые детально охарактеризованы E. Grandi и соавт. [41].

В качестве примера строения калиевых каналов на рис. 8 приводится структура калиевого канала с выходящими ионными токами (I_{to}), имеющего критически важное значение для ранней реполяризации мембраны пейсмекерной клетки, волокон Пуркинью и других клеток сердца вследствие кратковременного выхода из клетки ионов калия.

Канал образует белок, одна из пептидных цепочек которого, формирующая ворота канала, чувствительна к величине разности потенциалов на мембране. Эта цепочка может закрывать вход в канал, или, наоборот, открывать его, делая канал активным, то есть проницаемым для ионов K^+ (рис. 9).

Активация канала, выход ионов калия и величина ионного тока I_{to} обусловлены чувствительностью каналообразующего белка к изменению разности потенциалов и смене знака заряда на мембране клеток. Кратковременность выхода из клетки ионов калия обусловлена быстрой инактивацией канала.

Каналообразующий белок этого калиевого канала не чувствителен к уровню кальция в клетке, но при высокой концентрации кальция выход калия увеличивается и может стать причиной формирования ионного тока I_{ti} , способствующего развитию аритмии.

В калиевых каналах K_v и K_{ir} , как и в натриевых Na_v и кальциевых Ca_v ионных каналах клеток сердца, идентифицированы разнообразные порообразующие α -субъединицы, имеющие

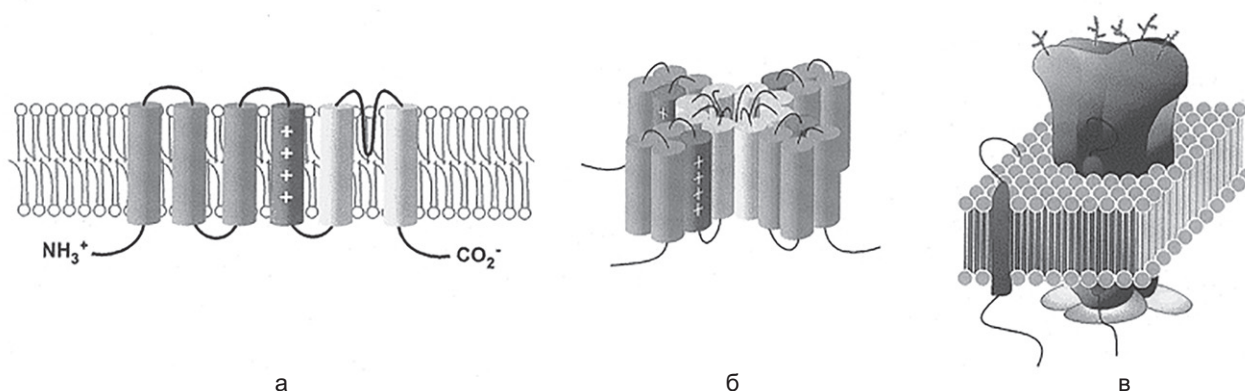


Рис. 9. Схематическое изображение структур потенциалзависимого калиевого канала: а — структура пороформирующей α -субъединицы из 6 трансмембранных доменов с внутриклеточными N- и С-концевыми остатками и положительно заряженным сегментом S4 сенсора разности потенциалов на мембране; б — схема тетрамерной организации селективного калиевого канала из гомологичных α -субъединиц; в — схема пространственной структуры калиевого канала в цитоплазматической мембране кардиомиоцита [42]

ключевое значение для свойств канала, а также ряд дополнительных субъединиц (β , δ и γ), модулирующих свойства ионных каналов. Эти каналы в пейсмекерных и других клетках сердца, характеризующиеся различной кинетикой активации и проницаемостью для ионов калия, модулируют динамику и влияют на длительность реполяризации мембраны. Так, K_v -канал с ионным током задержанного выпрямления (IK) медленнее активируется по сравнению с другими калиевыми каналами. Описаны три компонента ионных токов: IK — IKs, IKr и IKur, различающихся по временной кинетике и чувствительности к действию фармакологических средств [14]. Канал, образованный с участием субъединицы K_vLQT1 , с ионным током IKs (медленный IK) активируется примерно за 800 мс при разности потенциалов на мембране около 0 мВ. Канал, образованный основной субъединицей $HERG$ и дополнительной $MiRP1$, с ионным током IKr (быстрый IK) активируется примерно за 200 мс при разности потенциалов на мембране около 0 мВ. Его проницаемость для ионов калия и ионный ток IKr блокируются под действием антиаритмических препаратов III класса. Калиевый канал, образованный субъединицей $K_v1.5$, с ионным током IKur (сверхбыстрый IK) активируется за время около 10 мс при разности потенциалов около 0 мВ и очень быстро инактивируется.

Перечисленные три типа каналов с IK-ионными токами имеют ключевое значение для динамики процессов реполяризации мембраны кардиомиоцитов, обуславливая восстановление ее возбудимости в конце фаз 2 и 3 ПД, его продолжительности. Если в пейсмекерных клетках это имеет, наряду со скоростью МДД, важное значение для длительности потенциала действия и частоты его генерации (частоты сокращений сердца), то в сократительных миоцитах изменение соотношения активности калиевых каналов с различной скоростью активации и инактивации приобретает ключевое значение в подстраивании продолжительности потенциала действия и возможности его генерации при изменении частоты поступления к ним пейсмекерных ПД. Важная роль калиевых каналов с IK-ионными токами в реполяризации кардиомиоцитов подтверждается выявленными рисками развития ряда врожденных и приобретенных форм синдрома удлиненного интервала QT, обусловленных дефектами структуры

каналообразующих белков и нарушением функций этих каналов.

Нарушение функции каналообразующего белка $Kir2.1$ приводит к удлинению реполяризации мембраны кардиомиоцитов (фаза 3) и тем самым к увеличению длительности их ПД. Вследствие активации работы натрий-кальциевого обменника (INa/Ca), накопления в клетке положительных зарядов натрия создаются условия для деполяризации и повышения возбудимости мембраны кардиомиоцитов в конце фазы 3 реполяризации, что может провоцировать возникновение желудочковой тахикардии и фибрилляции [43]. Мутации в гене, кодирующем канал $Kir2.1$ с ионным током IK1, приводят к удлинению интервала QT и развитию синдрома Андерсена — Тавила (LQTS7) [44].

Среди калиевых каналов, участвующих в модуляции процесса реполяризации мембраны пейсмекерных клеток, имеются такие лигандзависимые каналы, как ацетилхолинзависимые (IK, A χ X), открытие которых происходит при связывании с нейромедиатором парасимпатической нервной системы (ПНС), высвобождаемым при ее активации. Эти каналы имеют важное значение в снижении ПНС-й частоты сокращений сердца вследствие ускорения выхода калия из пейсмекерной клетки и тем самым увеличения продолжительности фазы МДД.

В процессе генерации ПД пейсмекерными клетками участвуют АТФ-чувствительные калиевые каналы (IK, ATP) и калиевые каналы, активируемые кальцием (IK, Ca).

Важную роль в развитии МДД мембраны пейсмекерных клеток и дальнейшей генерации на ней ПД играют потенциалзависимые кальциевые каналы (VGCCs). Ключевой субъединицей каналообразующего белка кальциевых каналов является α_1 -субъединица семейства Cav1.x. В кардиомиоцитах сердца встречаются ее изоформы Cav1.2 (α_1C) и Cav1.3. Ионы кальция, перемещающиеся через активные (открытые кальциевые) каналы, создают токи ICa. Каналы в зависимости от величины разности потенциалов на мембране миоцита, при которой они активируются, подразделяются на каналы Т-типа и L-типа.

Каналы Т-типа активируются при величине разности потенциалов около -50 мВ и в большем количестве, чем каналы L-типа, имеющиеся в пейсмекерных клетках и волокнах проводящей системы сердца. В Т-типе кальциевых

каналов кардиомиоцитов представлена α_1 -субъединица семейства Cav3.x, ее изоформы Cav3.1 (α_1G) и Cav3.2 (α_1H). В отличие от каналов L-типа, каналы T-типа не чувствительны к внутриклеточной концентрации свободного Ca^{2+} и не блокируются блокаторами кальциевых каналов [45]. Структура α -субъединицы медленного кальциевого канала представлена на рис. 10, на котором хорошо видно, что пору кальциевого канала формируют 4 α -субъединицы.

VGCCs существует как комплекс порообразующих α -субъединиц: одной из 4 β -субъединиц, одной из 4 $\alpha_2\delta$ -субъединиц и потенциально одной из 8 γ -субъединиц. β -субъединицы и $\alpha_2\delta$ -субъединицы оказывают выраженное влияние на потенциалозависимость ворот кальциевых каналов, но мало известно о роли γ -субъединиц. В зависимости от типа клеток и субклеточной локализации VGCCs может быть связан с рядом белков, включая такие белки, как кальмодулин и кальций-переносящий белок 1, который регулирует их активность. Существенная роль в поддержании внутриклеточного уровня Ca^{2+} принадлежит рианодиновым рецепторам RyR2.

Потенциалзависимые кальциевые каналы являются ключевыми для работы сердца. Клонированы 10 генов, кодирующих канало- (поро) образующие субъединицы VGCCs у млекопитающих [46]. Потенциалзависимые кальциевые каналы медленного типа обозначаются как L-типе (Cav1.x). Если в миоцитах желудочков экспрессирован только Cav1.2-подтип медленного кальциевого канала, то в миоцитах пред-

сердий и пейсмекерных клетках — подтипы Cav1.2 и Cav1.3, кодируемые генами *CACNA1C* и *CACNA1D* соответственно. По сравнению с другими медленными кальциевыми каналами Cav1.3 активируется быстрее при гиперполяризации мембраны, что обуславливает их вовлечение в пейсмекерные механизмы генерации электрических потенциалов. Cav1.3 оказывает модулирующее влияние на ЧСС [47]. T-тип кальциевых каналов широко экспрессирован в сердце, отличается от других VGCCs-каналов потерей вспомогательной субъединицы и его участием в модулировании возбудимости кардиомиоцитов [48, 49].

Кроме калиевых и кальциевых каналов важное значение в генерации ПД пейсмекерных клеток имеют потенциалзависимые натриевые каналы. Их активное состояние, когда каналы открыты и проницаемы для ионов натрия или закрыты для ионов натрия (инактивированное состояние), обусловлено чувствительностью α -субъединицы каналообразующего белка к разности потенциалов на мембране кардиомиоцита. Известно лишь одно семейство α -субъединиц Na-каналов — Nav1, подразделяемое на 9 изоформ. В пейсмекерных клетках и других миоцитах сердца человека экспрессируется только α -субъединица Nav1.5, кодируемая геном *SCN5A*. Мутация этого гена сопровождается развитием ряда врожденных нарушений генерации электрических потенциалов в пейсмекерных клетках и сократительных миоцитах сердца, сопровождаемых появлением угрожающих жизни аритмий и риском внезапной смерти детей [26].

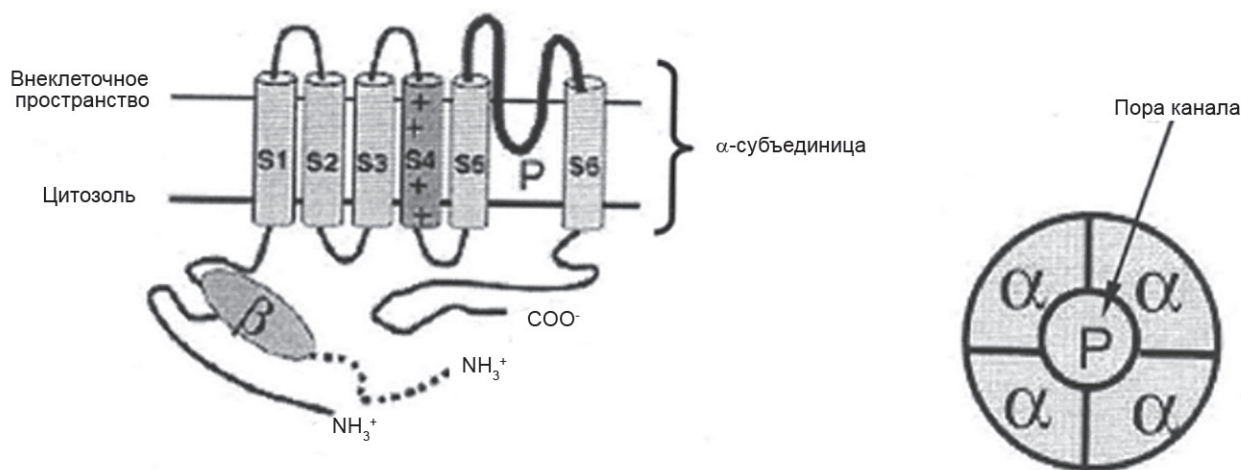


Рис. 10. Схема двухмерной структуры α -субъединицы порообразующего белка кальциевого канала [46]

Механизм медленной диастолической деполяризации и генерации ПД пейсмекерной клетки водителя ритма сердца

Ключевая роль в способности пейсмекерных клеток водителя ритма сердца самопроизвольно возбуждаться, генерировать ПД и обеспечивать автоматию принадлежит свойству мембран этих клеток медленно деполяризоваться во время диастолы. Как видно на рис. 11, несколько ионных токов обеспечивают процессы МДД мембраны, часто называемой пейсмекерным потенциалом, и генерацию ПД пейсмекерной клетки [50—52].

Механизм генерации ПД пейсмекерной клеткой представляет собой циклический процесс, в котором каждый новый цикл генерации начинается с того момента, когда при завершении предыдущего цикла выходящие из клетки ионы калия (I_K) не только реполяризуют мембрану, восстанавливая в некоторый момент исходную разность потенциалов, но и гиперполяризуют ее примерно до $-65... -70$ мВ. Гиперполяризация создает условия для последовательного открытия 3 потенциалзависимых ионных каналов: f-типа (от англ. funny — забавный, странный); Ca^{2+} T; Ca^{2+} L-типов и протекание через них внутрь клетки токи ионов: I_f ; $I_{Ca, T}$; $I_{Ca, L}$. Катионные токи поступают в клетку через f- или HCN-каналы (hyperpolarization activated cyclic nucleotide-gated channels), активируемые при увеличении положительного заряда на внутренней поверхности мембраны и зависимые от уровня в клетке циклических нуклеотидов ионные каналы.

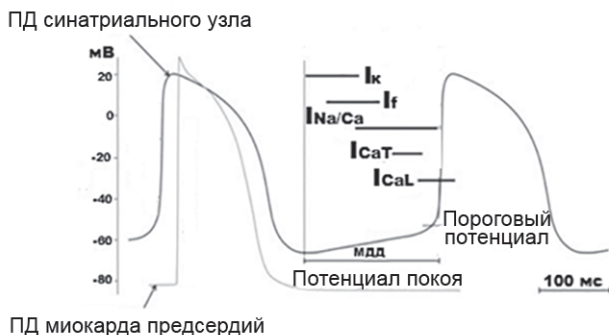


Рис. 11. Потенциалы действия пейсмекерных клеток СА узла и сократительного миоцита миокарда предсердий.

Справа: МДД и ионные токи (I_K , I_f , $I_{Na/Ca}$, I_{CaT} , I_{CaL}) через каналобразующие белки, которые непосредственно вовлечены в генерацию ПД [50 с изменениями]

Все ионные каналы и их токи ионов внутрь клетки обуславливают процесс МДД мембраны пейсмекерной клетки, но ведущее значение для скорости МДД имеет ток ионов через f-каналы, сформированные HCN-субъединицами. [51, 52]. Как видно из рис. 12, каналы f-типа сформированы α -субъединицами семейства HCN, в котором выделяют 4 изоформы HCN: HCN1 — HCN4. В пейсмекерных клетках СА узла и волокнах Пуркинью наиболее выражена экспрессия HCN4 и слабее — HCN1 и HCN2.

Эти каналы являются как потенциалзависимыми, так и лигандзависимыми, но не обладают селективностью. Они проницаемы для ионов натрия и калия, которые в условиях гиперполяризации мембраны поступают внутрь клетки и, внося положительные заряды, оказывают гиперполяризацию мембраны и запускают процесс МДД. Скорость МДД зависит от числа входящих в клетку положительных зарядов через открытые f-каналы, состояние которых контролируется внутриклеточным уровнем цАМФ и протеинкиназы А (ПКА).

Вслед за открытием f-каналов и деполяризацией мембраны до значений потенциала, при которых активируются потенциалзависимые кальциевые каналы, открываются кальциевые каналы T-типа и позднее — кальциевые каналы L-типа [48]. В ходе МДД активируется Na/Ca-обменник и входящие токи $I_{Na/Ca}$, когда на 3 иона натрия, поступающих в клетку, из нее удаляется 1 ион кальция.

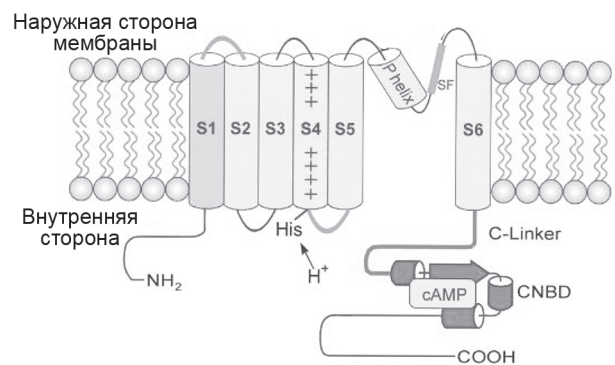


Рис. 12. Двухмерная структура HCN α -субъединицы f-канала. Каналообразующая α -субъединица состоит из трансмембранной (S1—S6) и проводящей ионы (между S5—S6) областей, а также модуляторной (C-linker и нуклеотид-связывающего домена (CNBD)). Остаток гистидина (His) между сегментами S4—S5 определяет чувствительность канала к pH. Пира канала формируется спиральным участком (P-helix) и селективным фильтром (FS). Сегмент S4 является сенсором потенциала на мембране [33, 53]

В ответ на вход кальция через кальциевые каналы происходит спонтанное высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума (СПР) через кальций-чувствительные кальциевые каналы — рианодиновые рецепторы (RyR2).

Таким образом, входящие в пейсмекерную клетку положительно заряженные ионы из внеклеточной среды (калий, натрий, кальций) и кальций из СПР обеспечивают МДД и когда ее уровень достигает порогового значения около -40 мВ, вход в клетку ионов кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы и натрия через потенциалзависимые натриевые каналы Nav1.5 ускоряют процессы деполяризации и последующей перезарядки мембраны. В результате формируется 0 фаза ПД (см. рис. 11). Перезарядка мембраны сопровождается сменой отрицательного потенциала внутренней поверхности мембраны на положительный и достижением величины ПД в пиковом значении около 20 мВ. Это ведет к инактивации кальциевых и натриевых каналов, прекращению поступления одноименных ионов в клетку и активации калиевых каналов. Выходящий через них из клетки калиевый ток не только реполяризует мембрану, восстанавливая исходную разность потенциалов на мембране пейсмекерной клетки (фаза 3), но и гиперполяризует ее до уровня $-65... -70$ мВ. Циклический процесс самопроизвольной генерации нового ПД, зародившийся в эмбриональных клетках сердца благодаря синтезу и обновлению в них каналобразующих белков, а также белков, переносящих ионы, подобно циклической смене времени суток на часах, повторяется, пока жив человек.

F-каналы и If-токи играют решающую роль в механизмах регуляции частоты сокращений сердца автономной нервной системой [54]. В основе одного из ключевых механизмов влияния на ЧСС симпатической нервной системы лежит внутриклеточная передача сигналов катехоламинов, стимулирующих адренорецепторы. Так, при стимуляции катехоламинами $\beta 1$ -адренорецепторов пейсмекерных клеток в условиях повышения тонуса симпатической нервной системы увеличивается образование цАМФ вследствие ускорения гидролиза АТФ аденилатциклазой и увеличивается содержание и активность PKA, что сопровождается увеличением входящего If-тока, ускорением МДД,

уменьшением затрат времени на цикл генерации ПД и тем самым на генерацию большего числа ПД за минуту, задающих большую ЧСС [55].

Уровень цАМФ, содержание и активность PKA зависят также от стимуляции M2-холинорецепторов ацетилхолином при повышении тонуса ПНС. В этом случае процесс внутриклеточной передачи сигналов осуществляется через белок Gi, что сопровождается ингибированием аденилатциклазы, снижением уровня цАМФ, активности PKA, ведущих к уменьшению f(i)-токов в результате снижения входа в клетку катионов натрия и калия, замедлению МДД, увеличению времени на генерацию одного ПД и тем самым уменьшению частоты генерации ПД пейсмекерными клетками и ЧСС соответственно.

В замедление МДД определенным вкладом вносит также прямое влияние цАМФ на If-ток вследствие ее взаимодействия с каналобразующим белком, через который этот ток протекает [50]. Нарушение функции If-каналов может стать причиной развития синдрома слабости синусового узла и замедления проводимости [54, 56]. Показано, что одной из причин развития брадикардии может быть избыточная экспрессия в сердце и мутация HCN4-субъединицы f-каналов, при которых снижается и может устраниться цАМФ-зависимая регуляция I(f)-токов, что ведет к уменьшению частоты генерации ПД СА узла и значительному снижению ЧСС в покое и при физической нагрузке. Полученные данные свидетельствуют о том, что цАМФ-опосредованная регуляция I(f)-тока является основой поддержания базальной и максимальной ЧСС, но она не играет определяющей роли в адаптации ЧСС сердца к физической нагрузке [55].

Выявление ключевой роли f-каналов пейсмекерных клеток в генерации ими ПД, в регуляции частоты генерации автономной нервной системой и нарушении функции f-каналов в развитии брадикардии обусловило выбор этих каналов в качестве мишени для поиска и разработки средств коррекции частоты и ритма сокращения сердца. Актуальность поиска средств, регулирующих ЧСС и ритм сердца, вызвана тем, что, например, желудочковые аритмии, желудочковые тахикардии и фибрилляции как угрожающие жизни состояния остаются клиническими проблемами, их предупреждение и лечение требуют разработки новых

стратегий. Выбор f-каналов в качестве мишени привел к разработке и клиническому применению ингибитора HCN каналообразующей субъединицы f-каналов — ивабрадина, снижающего ЧСС при тахикардии и желудочковой аритмии и оказывающего положительный эффект при стабильной стенокардии [57]. Наряду с самым совершенствованием и имплантацией при нарушениях ритма современных кардиовертеров-дефибрилляторов в экспериментах на животных апробируются генно-инженерные методы коррекции ЧСС и ритма сердца путем «имплантации» каналообразующего белка f-каналов в мембрану клеток миокарда [54].

На синтез и постоянное обновление каналообразующих белков, белков-переносчиков ионов, работу ионных натрий/калиевого и кальциевых насосов в пейсмекерных клетках и других миоцитах сердца затрачивается существенное количество энергии АТФ. Это обуславливает высокую зависимость способности кардиомиоцитов генерировать электрические потенциалы, сокращаться, синтезировать белки и другие структурные компоненты клеток от наличия в них АТФ и креатинфосфата. В случае недостатка энергии при развитии ишемии и гипоксии возрастает риск возникновения нарушений работы сердца [2]. Нарушения ритма сердца, возникновение фибрилляций предсердий и желудочков развиваются не только в условиях ишемии, они часто связаны с генетическими дефектами структуры каналообразующих белков, ионных каналов и ионных токов [2, 56, 58].

В настоящее время убедительно доказано, что мутации в генах, кодирующих субъединицы ионных каналов, лежат в основе нарушений работы этих каналов, названных каналопатиями, и развития нескольких форм наследственных и приобретенных сердечных аритмий [59—60]. Генетически предопределенные экспрессия и функциональные свойства каналов сердечных миоцитов с токами ионов Nav, Cav, Kv и Kir, могут изменяться при ряде приобретенных заболеваний миокарда [61—65] и способствовать развитию сердечной недостаточности, возникновению потенциально опасных для жизни сердечных аритмий.

В последние годы показано, что в создании разности потенциалов на внутренней мембране митохондрий, которая необходима для синтеза АТФ, наряду с работой насоса протонов

водорода, большое значение имеет поддержание градиентов концентраций других ионов, транспортируемых через ионные каналы мембран митохондрий [66]. Исследование и углубление знаний о молекулярных механизмах функционирования и экспрессии на мембранах кардиомиоцитов различных ионных каналов, контролирующих электрические потенциалы, а также о влиянии на них генетических и эпигенетических факторов, включая сердечные и некардиальные, имеют определяющее значение для улучшения диагностики, поиска и разработки новых антиаритмических и других кардиотропных лекарственных средств [26, 67].

Контактная информация:

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

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Qiancong Zh., Qianchuang S., Kai J. Complex regulation of mitochondrial function during cardiac development. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8(13): e012731.
2. Martinez M. S., Garcia A., Luzardo E. et al. Energetic metabolism in cardiomyocytes: molecular basis of heart ischemia and arrhythmogenesis. *Vessel Plus.* 2017; 1:130—41. Doi: 10.20517/2574-1209.2017.34.
3. Van Blerkom J. Mitochondria in human oogenesis and preimplantation embryogenesis: engines of metabolism, ionic regulation and developmental competence. *Reproduction.* 2004; 128(3): 269—80. doi: 10.1530/rep.1.00240.
4. Benos D., Balaban R. Energy metabolism of preimplantation mammalian blastocysts. *Am. J. Physiol.* 245 (Cell Physiology). 1983;14: 40—5.
5. Albertini D. Oocyte-granulosa cell interactions. In *Essential IVF: Basic Research and Clinical Applications*. Eds.: J. Van Blerkom, L. Gregory. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2004: 43—58.
6. Dorn G. W., Vega R. B., Kelly D. P. Mitochondrial biogenesis and dynamics in the developing and diseased heart. *Genes. Dev.* 2015; 29: 1981—91.
7. Chinnery P. New approaches to the treatment of mitochondrial disorders. *Reprod. BioMed. Online.* 2004; 8: 16—23.
8. Brenner C. What is the role of mitochondria in embryo competence? In *Essential IVF: Basic Research and Clinical Applications*. Eds.: J. Van Blerkom, L. Gregory. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2004: 273—90.
9. Benard G., Faustin B., Passerieux E. et al. Physiological diversity of mitochondrial oxidative phosphorylation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006; 291: C1172—C1182.
10. Fernandez-Vizcarra E., Enriquez J. A., Perez-Martos A. et al. Tissue-specific differences in mitochondrial activity and biogenesis. *Mitochondrion.* 2011; 11: 207—13.
11. Minai L., Martinovic J., Chretien D. et al. Mitochondrial respiratory chain complex assembly and function during human fetal development. *Mol. Genet. Metab.* 2008; 94: 120—6. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.12.007.
12. Hue L., Taegtmeyer H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 297: E578—E591. doi: 10.1152/ajpendo.00093.2009.

13. Piquereau J., Ventura-Clapier R. Maturation of cardiac energy metabolism during prenatal development. *Front Physiol.* 2018; 9: 959. doi: 10.3389/fphys.2018.00959.
14. Martin O. J., Lai L., Soundarapandian M. M. et al. A role for peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 in the control of mitochondrial dynamics during postnatal cardiac growth. *Circ. Res.* 2014; 114: 626—36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302562.
15. Fukushima A., Alrob O. A., Zhang L. et al. Acetylation and succinylation contribute to maturational alterations in energy metabolism in the newborn heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016; 311: H347—H363. doi: 10.1152/ajpheart.00900.2015.
16. Girard J., Ferre P., Pegorier J. P., Duce P. H. Adaptations of glucose and fatty acid metabolism during perinatal period and suckling-weaning transition. *Physiol. Rev.* 1992; 72: 507—62. doi: 10.1152/physrev.1992.72.2.507.
17. Warren J. S., Oka S. I., Zablocki D., Sadoshima J. Metabolic reprogramming via PPARalpha signaling in cardiac hypertrophy and failure: from metabolomics to epigenetics. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017; 313: H584—H596. doi: 10.1152/ajpheart.00103.2017.
18. Bodi B., Toth E. P., Nagy L. et al. Titin isoforms are increasingly protected against oxidative modifications in developing rat cardiomyocytes. *Free Radic. Biol. Med.* 2017; 113: 224—35. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.09.01.
19. Ichas F., Jouaville L., Mazat J-P. Mitochondria are excitable organelles capable of generating and conveying electrical and calcium signals. *Cell.* 1997; 89: 1145—53.
20. Duchen M. Mitochondria and calcium: from cell signalling to cell death. *J. Physiol.* 2000; 529: 57—68.
21. Suga H. Ventricular energetics. *Physiol. Rev.* 1990; 70: 247—77.
22. Doll S., Dreßen M., Geyer F. E. Region and cell-type resolved quantitative proteomic map of the human heart. *Nature communications.* 2018; 8: 1469. doi: 10.1038/s41467-017-01747-2.
23. Hunter J. J., Zhu H., Lee K. J. et al. Targeting gene expression to specific cardiovascular cell types in transgenic mice. *Hypertension.* 1993; 22: 608—17.
24. Hescheler J., Fleischmann B. K., Lentini S. et al. Embryonic stem cells: a model to study structural and functional properties in cardiomyogenesis. *Cardiovasc. Res.* 1997; 36(2): 149—62. doi: 10.1016/S0008-6363(97)00193-4.
25. Кодиров С. А., Журавлев В. Л., Сафонова Т. А. и др. Ионные каналы в кардиомиоцитах млекопитающих. *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.* 2004; 3(4): 27—41.
26. Бокерия О. Л., Ахобекоев А. А. Ионные каналы и их роль в развитии нарушений ритма сердца. *Анналы аритмологии.* 2014. 11(3): 176—84.
27. Priest B. T., McDermott J. S. Cardiac ion channels. *Channels.* (Austin). 2015; 9(6): 352—9.
28. Guyton A. C., Hall J. E. *Textbook of medical physiology.* Elsevier Inc; 2006.
29. Sartiani L., Bettiol E., Stillitano F. et al. Developmental changes in cardiomyocytes differentiated from human embryo stem cells: a molecular and electrophysiological approach. *Stem. Cells.* 2007; 25: 1136—44.
30. Meilhac S. M., Lescroart F., Blanpain C., Buckingham M. E. Cardiac cell lineages that form the heart. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2014; 4: a013888. doi: 10.1101/cshperspect.a013888.
31. van Weerd J. H., Kristoffels V. M. et al. The formation and function of the cardiac conduction system. *Development.* 2016; 143(2): 197—210. doi: 10.1242/dev.124883.
32. Berne R. M., Levy. M. N. *Cardiovascular Physiology.* St. Louis; 1997.
33. Зефирова А. Л., Ситдикова Г. Ф. Ионные каналы возбудимой клетки (структура, функция, патология). Казань: Арт-кафе; 2010. 270 с.
34. Ten Eick R. E., Baumharter C. M., Singer D. H. Ventricular dysrhythmias: membrane basis, or currents, channels, gates and cables. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1981; 24: 157—88.
35. *Interactive Physiology. A.D.A.M.* — Benjamin/Cummings. 2005.
36. Li J., Greener I. D., Inada S. et al. Computer three-dimensional reconstruction of the atrioventricular node. *Circ. Res.* 2008; 102: 975—85.
37. Monfredi O., Dobrzynski H., Mondal T. et al. Anatomy and Physiology of the Sinoatrial Node. *A Contemporary Review* 2010; 3: 1392—1406. Doi: 10.1111/j.1540-8159.2010.02838.x.
38. Ono K. Normal and abnormal automaticity of the Heart Presentation materials of the lecture in BSMU. Minsk; 2018.
39. Bartos D. C., Grandi E., Ripplinger C. M. Ion channels in the heart. *Compr. Physiol.* 2005; 5: 1423—64.
40. Chiamvimonvat N., Chen-Izu Ye., Clancy C. E. et al. Potassium currents in the heart: functional roles in repolarization, arrhythmia and therapeutics. *J. Physiol.* 2017; 595(7): 2229—52.
41. Grandi E., Sanguinetti M. C., Bartos D. C. et al. Potassium channels in the heart: structure, function and regulation. *J. Physiol.* 2017; 595: 2209—28.
42. Nerbonne M. Molecular basis of functional voltage-gated K⁺ channel diversity in the mammalian myocardium. *J. Physiol.* 2000; 525(2): 285—98.
43. Catterall W. A. Signaling complexes of voltage-gated sodium and calcium channels. *Neurosci. Lett.* 2010; 486: 107—16. doi: 10.1016/j.neulet.2010.08.085.
44. Cataldi M., Bruno F. 1,4-dihydropyridines: the multiple personalities of a blockbuster drug family. *Translat. Med.* 2012; 4: 12—26.
45. Ono K., Iijima T. Pathophysiological significance of T-type Ca²⁺ channels: properties and functional roles of T-type Ca²⁺ channels in cardiac pacemaking. *J. Pharmacol. Sci.* 2005; 99: 197—204. doi: 10.1254/jphs.FMJ05002X2.
46. Kuo I. Y., Howitt L., Sandow S. L. et al. Role of T-type channels in vasomotor function: team player or chameleon? *Pflugers Archiv: Eur. J. Physiol.* 2014; 466: 767—79. doi: 10.1007/s00424-013-1430-x.
47. Boyett M. R. 'And the beat goes on.' The cardiac conduction system: The wiring system of the heart. *Exp. Physiol.* 2009; 94: 1035—49.
48. Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Пейсмекерные f-каналы миоцитов синусового узла как новая терапевтическая мишень для снижения частоты сердечных сокращений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2007; 6(8): 106—15.
49. Абрамочкин Д. В., Сухова Г. С., Розентраух Л. В. Механизмы формирования и регуляции синоатриального узла млекопитающих. *Успехи физиол. наук.* 2009; 40(4): 20—40.
50. Biel M., Schneider A., Wahl C. Cardiac HCN channels. Structure, function, and L.V. modulation. *Trends Cardiovasc. Med.* 2002; 12(5): 206—12.
51. Deo M., Ruan Y., Pandit S. V. et al. KCNJ2 mutation in short QT syndrome 3 results in atrial fibrillation and ventricular proarrhythmia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013; 110: 4291—6. doi: 10.1073/pnas.1218154110.
52. Ehrlich J. R. Inward rectifier potassium currents as a target for atrial fibrillation therapy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2008; 52: 129—35. doi: 10.1097/FJC.0b013e31816c4325.
53. Verkerk A., Wilders R., van Borren M. et al. Pacemaker current (I_f) in the human sinoatrial node. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2472—8. doi: 10.1093/eurheartj/ehm339.
54. DiFrancesco D. The role of the funny current in pacemaker activity. *Circ. Res.* 2010; 106(3): 434—46. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.208041.
55. Alig J., Marger L., Merica P. et al. Control of heart rate by cAMP sensitivity of HCN channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106(29): 12189—94. Doi: 10.1073/pnas.0810332106.

56. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Кудцова З. Ф. Прогрессирующее снижение проводимости. *Анналы аритмологии*. 2010; 7: 26—35.

57. Okninska M., Paterek A., Zambrowska Z. et al. Effect of Ivabradine on Cardiac Ventricular Arrhythmias: Friend or Foe? *J. Clin. Med.* 2021; 10(20): 4732. Doi: 10.3390/jcm10204732.

58. Denham N. C., Pearm C. M., Caldwell J. L. et al. Calcium in the pathophysiology of atrial fibrillation and heart failure. *Front. Physiol.* 2018; 4(9): 1380. Doi: 10.3389/fphys.2018.01380.

59. Plaster N. M., Tawil R., Tristani-Firouzi M. et al. Mutation in Kir 2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen syndrome. *Cell.* 2001; 105: 511—9.

60. Sanguinetti M. C., Jiang C., Curran M. E., Keating M. T. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia; HERG encodes the *Ikr* potassium channel. *Cell.* 1995; 81: 299—307.

61. Shaer A. J. Inherited primary renal tubular hypokaliemic alkalosis; a review of Gitelman and Barter syndromes. *Am. J. Med. Sci.* 2001; 322: 316—32.

62. Shah B. S., Rush A. M., Liu S. et al. Contactin associates with sodium channel Nav 1.3 in native tissues and increases channel density at the cell surface. *J. Neurosci.* 2004; 24: 9387—99.

63. Nabauer M., Kaab S. Potassium channel down-regulation in heart failure. *Circ. Res.* 1998; 37: 324—34.

64. Undrowians A. L., Maltsev V. A., Kyle J. W. et al. Gating of the late Na⁺ channel in normal and failing human myocardium. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2002; 114: 1477—82.

65. Van Wagoner E. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation. *PACE.* 2003; 126: 1572—5.

66. Singh H. Mitochondrial ion channels in cardiac function. *Am. J. of Physiology. Cell Physiology.* 2021; 321(5): C812—C825. Doi: 10.1152/ajpcell.00246.

67. Ehrlich J. R. Inward rectifier potassium currents as a target for atrial fibrillation therapy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2008; 52: 129—35. doi: 10.1097/FJC.0b013e31816c4325

REFERENCES

1. Qiancong Zh., Qianchuang S., Kai J. Complex regulation of mitochondrial function during cardiac development. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8(13): e012731.
2. Martinez M. S., Garcia A., Luzardo E. et al. Energetic metabolism in cardiomyocytes: molecular basis of heart ischemia and arrhythmogenesis. *Vessel Plus.* 2017; 1:130—41. Doi: 10.20517/2574-1209.2017.34.
3. Van Blerkom J. Mitochondria in human oogenesis and preimplantation embryogenesis: engines of metabolism, ionic regulation and developmental competence. *Reproduction.* 2004; 128(3): 269—80. doi: 10.1530/rep.1.00240.
4. Benos D., Balaban R. Energy metabolism of preimplantation mammalian blastocysts. *Am. J. Physiol.* 245 (Cell Physiology). 1983;14: 40—5.
5. Albertini D. Oocyte-granulosa cell interactions. In *Essential IVF: Basic Research and Clinical Applications*. Eds.: J. Van Blerkom, L. Gregory. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2004: 43—58.
6. Dorn G. W., Vega R. B., Kelly D. P. Mitochondrial biogenesis and dynamics in the developing and diseased heart. *Genes. Dev.* 2015; 29: 1981—91.
7. Chinnery P. New approaches to the treatment of mitochondrial disorders. *Reprod. BioMed. Online.* 2004; 8: 16—23.
8. Brenner C. What is the role of mitochondria in embryo competence? In *Essential IVF: Basic Research and Clinical Applications*. Eds.: J. Van Blerkom, L. Gregory. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2004: 273—90.
9. Benard G., Faustin B., Passerieux E. et al. Physiological diversity of mitochondrial oxidative phosphorylation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006; 291: C1172—C1182.
10. Fernandez-Vizarra E., Enriquez J. A., Perez-Martos A. et al. Tissue-specific differences in mitochondrial activity and biogenesis. *Mitochondrion.* 2011; 11: 207—13.
11. Minai L., Martinovic J., Chretien D. et al. Mitochondrial respiratory chain complex assembly and function during human fetal development. *Mol. Genet. Metab.* 2008; 94: 120—6. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.12.007.
12. Hue L., Taegtmeyer H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 297: E578—E591. doi: 10.1152/ajpendo.00093.2009.
13. Piquereau J., Ventura-Clapier R. Maturation of cardiac energy metabolism during prenatal development. *Front Physiol.* 2018; 9: 959. doi:10.3389/fphys.2018.00959.
14. Martin O. J., Lai L., Soundarapandian M. M. et al. A role for peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 in the control of mitochondrial dynamics during postnatal cardiac growth. *Circ. Res.* 2014; 114: 626—36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302562.
15. Fukushima A., Alrob O. A., Zhang L. et al. Acetylation and succinylation contribute to maturational alterations in energy metabolism in the newborn heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016; 311: H347—H363. doi: 10.1152/ajpheart.00900.2015.
16. Girard J., Ferre P., Pegorier J. P., Duee P. H. Adaptations of glucose and fatty acid metabolism during perinatal period and suckling-weaning transition. *Physiol. Rev.* 1992; 72: 507—62. doi: 10.1152/physrev.1992.72.2.507.
17. Warren J. S., Oka S. I., Zablocki D., Sadoshima J. Metabolic reprogramming via PPAR α signaling in cardiac hypertrophy and failure: from metabolomics to epigenetics. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017; 313: H584—H596. doi: 10.1152/ajpheart.00103.2017.
18. Bodi B., Toth E. P., Nagy L. et al. Titin isoforms are increasingly protected against oxidative modifications in developing rat cardiomyocytes. *Free Radic. Biol. Med.* 2017; 113: 224—35. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.09.01.
19. Ichas F., Jouaville L., Mazat J-P. Mitochondria are excitable organelles capable of generating and conveying electrical and calcium signals. *Cell.* 1997; 89: 1145—53.
20. Duchon M. Mitochondria and calcium: from cell signalling to cell death. *J. Physiol.* 2000; 529: 57—68.
21. Suga H. Ventricular energetics. *Physiol. Rev.* 1990; 70: 247—77.
22. Doll S., Dreßen M., Geyer F. E. Region and cell-type resolved quantitative proteomic map of the human heart. *Nature communications.* 2018; 8: 1469. doi: 10.1038/s41467-017-01747-2.
23. Hunter J. J., Zhu H., Lee K. J. et al. Targeting gene expression to specific cardiovascular cell types in transgenic mice. *Hypertension.* 1993; 22: 608—17.
24. Hescheler J., Fleischmann B. K., Lentini S. et al. Embryonic stem cells: a model to study structural and functional properties in cardiomyogenesis. *Cardiovasc. Res.* 1997; 36(2): 149—62. doi: 10.1016/S0008-6363(97)00193-4.
25. Kodirov S. A., Juravlev V. L., Safonova T. A. i dr. Ionic channels in mammals cardiomyocytes. *Obzory po klin. farmakol. i lek. terapii.* 2004; 3(4): 27—41. [(in Russian)]
26. Bockeria O. L., Akhobekov A. A. Ion channels and their role in the development of arrhythmias. *Annaly aritmologii.* 2014. 11(3). 176—84. [(in Russian)]
27. Priest B. T., McDermott J. S. *Cardiac ion channels Channels.* (Austin). 2015; 9(6): 352—9
28. Guyton A. C., Hall J. E. *Textbook of medical physiology.* Elsevier Inc; 2006.
29. Sartiani L., Bettiol E., Stillitano F. et al. Developmental changes in cardiomyocytes differentiated from human embryo stem cells: a molecular and electrophysiological approach. *Stem. Cells.* 2007; 25: 1136—44.

30. Meilhac S. M., Lescroart F., Blanpain C., Buckingham M. E. Cardiac cell lineages that form the heart. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2014; 4: a013888. doi: 10.1101/cshperspect.a013888.
31. van Weerd J. H., Kristoffels V. M. et al. The formation and function of the cardiac conduction system. *Development.* 2016; 143(2): 197—210. doi: 10.1242/dev.124883.
32. Berne R. M., Levy. M. N. *Cardiovascular Physiology.* St. Louis; 1997.
33. Zefirov A. L., Sitdikova G. F. Ion channels of excitable cell (structure, function, pathology). Kazan: Art-cafe; 2010. 270 s. [(in Russian)]
34. Ten Eick R. E., Baumharter C. M., Singer D. H. Ventricular dysrhythmias: membrane basis, or currents, channels, gates and cables. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1981; 24: 157—88.
35. *Interactive Physiology. A.D.A.M. — Benjamin/Cummings.* 2005.
36. Li J., Greener I. D., Inada S. et al. Computer three-dimensional reconstruction of the atrioventricular node. *Circ. Res.* 2008; 102: 975—85.
37. Monfredi O., Dobrzynski H., Mondal T. et al. Anatomy and Physiology of the Sinoatrial Node. *A Contemporary Review* 2010; 3: 1392—1406. doi: 10.1111/j.1540-8159.2010.02838.x.
38. Ono K. Normal and abnormal automaticity of the Heart Presentation materials of the lecture in BSMU. Minsk; 2018.
39. Bartos D. C., Grandi E., Ripplinger C. M. Ion channels in the heart. *Compr. Physiol.* 2005; 5: 1423—64.
40. Chiamvimonvat N., Chen-Izu Ye., Clancy C. E. et al. Potassium currents in the heart: functional roles in repolarization, arrhythmia and therapeutics. *J. Physiol.* 2017; 595(7): 2229—52.
41. Grandi E., Sanguinetti M. C., Bartos D. C. et al. Potassium channels in the heart: structure, function and regulation. *J. Physiol.* 2017; 595: 2209—28.
42. Nerbonne M. Molecular basis of functional voltage-gated K⁺ channel diversity in the mammalian myocardium. *J. Physiol.* 2000; 525(2): 285—98.
43. Catterall W. A. Signaling complexes of voltage-gated sodium and calcium channels. *Neurosci. Lett.* 2010; 486: 107—16. doi: 10.1016/j.neulet.2010.08.085.
44. Cataldi M., Bruno F. 1,4-dihydropyridines: the multiple personalities of a blockbuster drug family. *Translat. Med.* 2012; 4: 12—26.
45. Ono K., Iijima T. Pathophysiological significance of T-type Ca²⁺ channels: properties and functional roles of T-type Ca²⁺ channels in cardiac pacemaking. *J. Pharmacol. Sci.* 2005; 99: 197—204. doi: 10.1254/jphs.FMJ05002X2.
46. Kuo I. Y., Howitt L., Sandow S. L. et al. Role of T-type channels in vasomotor function: team player or chameleon? *Pflugers Archiv: Eur. J. Physiol.* 2014; 466: 767—79. doi: 10.1007/s00424-013-1430-x.
47. Boyett M. R. 'And the beat goes on.' The cardiac conduction system: The wiring system of the heart. *Exp. Physiol.* 2009; 94: 1035—49.
48. Astashkin E. I., Gleser M. G. Pacemaker f-channels of myocytes of sinoatrial node, as a new therapeutic target for lowering frequency heart beat. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2007; 6(8): 106—15. [(in Russian)]
49. Abramochkin D. U., Suchova G. S., Rosenshtrauch L. V. Mechanisms development and regulator of mammalian sinoatrial nodes. *Uspekhi fiziol. nauk.* 2009; 40(4): 20—40. [(in Russian)]
50. Biel M., Schneider A., Wahl C. Cardiac HCN channels. Structure, function, and L.V. modulation. *Trends Cardiovasc. Med.* 2002; 12(5): 206—12.
51. Deo M., Ruan Y., Pandit S. V. et al. KCNJ2 mutation in short QT syndrome 3 results in atrial fibrillation and ventricular proarrhythmia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013; 110: 4291—6. doi: 10.1073/pnas.1218154110.
52. Ehrlich J. R. Inward rectifier potassium currents as a target for atrial fibrillation therapy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2008; 52: 129—35. doi: 10.1097/FJC.0b013e31816c4325.
53. Verkerk A., Wilders R., van Borren M. et al. Pacemaker current (I_f) in the human sinoatrial node. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2472—8. Doi: 10.1093/eurheartj/ehm339.
54. DiFrancesco D. The role of the funny current in pacemaker activity. *Circ. Res.* 2010; 106(3): 434—46. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.208041.
55. Alig J., Marger L., Mesirca P. et al. Control of heart rate by cAMP sensitivity of HCN channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106(29): 12189—94. doi: 10.1073/pnas.0810332106.
56. Bockeria L. A., Bockeria O. L., Kudzoeva Z. F. Progressive deceleration of conductivity (Lev-Lenegr disease). *Annaly aritmologii.* 2010; 7: 26—35. [(in Russian)]
57. Okninska M., Paterek A., Zambrowska Z. et al. Effect of Ivabradine on Cardiac Ventricular Arrhythmias: Friend or Foe? *J. Clin. Med.* 2021; 10(20): 4732. Doi: 10.3390/jcm10204732.
58. Denham N. C., Pearm C. M., Caldwell J. L. et al. Calcium in the pathophysiology of atrial fibrillation and heart failure. *Front. Physiol.* 2018; 4(9): 1380. Doi: 10.3389/fphys.2018.01380.
59. Plaster N. M., Tawil R., Tristani-Firouzi M. et al. Mutation in Kir 2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen syndrome. *Cell.* 2001; 105: 511—9.
60. Sanguinetti M. C., Jiang C., Curran M. E., Keating M. T. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia; HERG encodes the I_{Kr} potassium channel. *Cell.* 1995; 81: 299—307.
61. Shaer A. J. Inherited primary renal tubular hypokaliemic alkalosis; a review of Gitelman and Barter syndromes. *Am. J. Med. Sci.* 2001; 322: 316—32.
62. Shah B. S., Rush A. M., Liu S. et al. Contactin associates with sodium channel Nav 1.3 in native tissues and increases channel density at the cell surface. *J. Neurosci.* 2004; 24: 9387—99.
63. Nabauer M., Kaab S. Potassium channel down-regulation in heart failure. *Circ. Res.* 1998; 37: 324—34.
64. Undrowians A. L., Maltsew V. A., Kyle J. W. et al. Gating of the late Na⁺ channel in normal and failing human myocardium. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2002; 114: 1477—82.
65. Van Wagoner E. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation. *PACE.* 2003; 126: 1572—5.
66. Singh H. Mitochondrial ion channels in cardiac function. *Am. J. of Physiology. Cell Physiology.* 2021; 321(5): C812—C825. doi: 10.1152/ajpcell.00246.
67. Ehrlich J. R. Inward rectifier potassium currents as a target for atrial fibrillation therapy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2008; 52: 129—35. doi: 10.1097/FJC.0b013e31816c4325.

Поступила 10.01.2022.

Принята к печати 25.02.2022.



**РЕЦЕНЗИЯ на монографию доктора биологических наук,
профессора Института физиологии им. И. П. ПАВЛОВА РАН О. С. СОТНИКОВА
«ОБЪЕДИНЕННАЯ НЕЙРОННО-РЕТИКУЛЯРНАЯ ТЕОРИЯ».
Санкт-Петербург: «Наука», 2019. 239 с., ил.**

Санкт-Петербургское издательство «Наука» выпустило в свет книгу профессора О. С. Сотникова «Объединенная нейронно-ретикулярная теория».

Монография профессора О. С. Сотникова представляет собой фундаментальное, комплексное научное исследование, в котором собраны, проанализированы и обобщены данные литературы, касающиеся развития нейронной и ретикулярной теорий строения нервной системы.

В работе описываются собственные оригинальные исследования, проведенные современными методами на живом материале. Представленные иллюстрации высокого качества полностью отражают задачи исследования. Данная работа не о статике гистологических препаратов, а о кинетике живых, скоротечных, структурных процессов в нервной системе.

С помощью кино- и видео-исследований профессору О. С. Сотникову удалось представить обычную анатомию нервных проводников как подвижную гелеподобную аксоплазму, перемещающуюся в противоположные стороны одновременно и продемонстрировать двуйдерные нейроны как синцитиальное слияние клеток, а не их повторный митоз, предполагаемый ранее. Автор представил также прижизненные доказательства естественного и закономерного формирования структур нервной системы в форме ретикулула.

Нельзя не отметить, с каким огромным уважением и нескрываемым чувством благодарности О. С. Сотников относится к ученым, которые стояли у истоков нейронной и ретикулярной теорий строения нервной системы. Нейронист Рамон-и-Кахаль и ретикулярист К. Гольджи противопоставляли свои мысли и результаты исследования друг другу. Однако благодаря уникальным и убедительным препаратам русского нейрогистолога А. С. Догеля было доказано, что цитоплазматическая связь нейронов не случайность, а закон. Описывая непрерывную цитоплазматическую сеть на препаратах А. С. Догеля, О. С. Сотников называет ее волшебной, а рисунки завораживающими и гипнотизирующими.

Открытие автором монографии на живых нейронах и нервных волокнах щелевых контактов, их образование, демонстрация разновидностей синцитиальных связей в нервной системе завершают вековую дискуссию Рамон-и-Кахаля с К. Гольджи. По мнению профессора О. С. Сотникова, две теории не следует разделять, так как они дополняют друг друга, поэтому

он обоснованно рекомендует признать объединенную нейронно-ретикулярную концепцию организации нервной системы.

Монография хорошо структурирована, состоит из введения, тринадцати глав и заключения. Язык изложения научный, живой, красочный, выразительный. Четко сформулированы задачи исследования, решение которых дало возможность автору отредактировать нейронную теорию, дополнить ее современными научными данными, подтверждающими правоту существования обеих теорий. В главе «Нейронизм и ретикуляризм» автор дает описание основных положений теорий нейронизма и ретикуляризма, из которых видны различия в их структуре. В последующих главах он убедительно показал результаты изучения основ ретикулярной теории на живых волокнах и нейронах: открытие щелевых контактов, процесс образования двуйдерных и многоядерных нейронов, сенсорных терминалей, которые могут формировать замкнутые нейронные кольцевые цепи в несколько слоев. Физиологи предполагают наличие в них кольцевой (циркулярной) импульсации. Этот нейрофизиологический процесс лежит в основе кратковременной памяти.

Профессор О. С. Сотников смог продемонстрировать новый физиологический процесс контакта живых нейролемм и слияния нейронов. Между нейронами возникают цитоплазматические мостики, соединяющие нейроплазму соседних клеток. Двуйдерные нейроны встречаются при многих заболеваниях и патологических процессах (паралич, шизофрения, деменция и др.). В настоящее время двуйдерность нейрона применяется клиницистами для лечения множественного склероза и других заболеваний путем введения здоровых ядер или функциональных генов в поврежденные клетки.

Монография профессора О. С. Сотникова имеет большое научное и практическое значение. Блестящий и доказательный иллюстративный материал монографии, оригинальность и доступность изложения, несомненно, привлекут внимание специалистов: морфологов, физиологов, практических врачей, в первую очередь — неврологов и нейрохирургов. Монография О. С. Сотникова «Объединенная нейронно-ретикулярная теория» станет для них настольной книгой.

*Доцент кафедры нормальной анатомии
Белорусского государственного медицинского университета,
кандидат медицинских наук Л. А. Давыдова*



¹Р. А. Дойлидо, ²А. К. Дойлидо, ³В. М. Цыркунов

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СТОЛБНЯКА У ПАЦИЕНТА СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹Ивьевская центральная районная больница, Ивье, Беларусь,

²Гродненская областная инфекционная клиническая больница,

³Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Представлен редкий клинический случай выздоровления после развития генерализованной формы столбняка у 84-летней женщины. Течение травматического (раневого) столбняка характеризовалось следующими особенностями: короткий период инкубации (10—11 дней); энцефалитический вариант столбняка с поражением верхних отделов спинного и продолговатого мозга (дыхательного центра, ядер блуждающего нерва, сердечно-сосудистого центра); клиническая смерть на 22 день болезни; искусственная вентиляция легких в течение 26 дней; эффективность реанимационных мероприятий и клиническое выздоровление.

Ключевые слова: столбняк, старческий возраст, клиническая смерть, выздоровление.

A rare clinical case of recovery after the development of a generalized form of tetanus in an 84-year-old woman is presented. The course of traumatic (wound) tetanus was characterized by the following features: short incubation period (10—11 days); encephalitic variant of tetanus with lesions of the upper parts of the spinal cord and medulla oblongata (respiratory center, nuclei of the vagus nerve, cardiovascular center); clinical death on the 22nd day of illness; artificial lung ventilation for 26 days; effectiveness of resuscitation and clinical recovery.

Key words: tetanus, senile age, clinical death, recovery.

HEALTHCARE. 2022; 5: 66—72.

THE CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF TETANUS IN OLDER PATIENT

R. A. Doilido, A. K. Doilido, V. M. Tsyrukunov

Столбняк (от греч. *tetanos* — напряжение, *teinein* — растягивать) — сапронозное бактериальное острое инфекционное заболевание с контактным механизмом передачи возбудителя (*Clostridium tetani*), характеризующееся поражением нервной системы и проявляющееся тоническим напряжением скелетной мускулатуры и генерализованными судорогами [1].

Причиной развития симптомов столбняка является токсин — продукт *Clostridium tetani*, проникающий в терминальные отделы нижних мотонейронов и продвигающийся по аксонам в спинной мозг и/или ствол мозга. Здесь токсин трансинаптически перемещается в тормозные нервные окончания, где блокирует везикулярное высвобождение тормозных нейромедиаторов и приводит к растормаживанию нижних мотонейронов. Возникают мышечная ригидность и спазмы, часто проявляющиеся в виде тризма челюсти, дисфагии, опистотонуса или ригидности и спазмов дыхательных, гортанных и брюшных мышц, что может вызвать дыхательную недостаточность и смерть [2].

Несмотря на эффективную вакцинопрофилактику столбняка, ежегодно в мире регистрирует-

ся около 1 млн случаев, более 200 000 пациентов умирают [3]. Летальность при столбняке очень высока (выше только при бешенстве и легочной чуме). При применении современных методов лечения умирает 17—25 % заболевших и снизить эти показатели в настоящее время не удастся из-за развития осложнений (пневмония, сепсис и паралич сердца, вызываемый токсином бактерий). В регионах, где отсутствуют профилактические прививки и квалифицированная медпомощь, смертность составляет около 80 %, у новорожденных достигает 95 % [1].

В США с 2001 по 2010 г. зарегистрировано 275 случаев [4]. В Республике Беларусь в прошлые годы регистрировались единичные случаи (в 1993 г. 6 случаев), а с 2011 г. столбняк среди людей не регистрировался (табл. 1).

При невозможности обеспечить эффективную терапию столбняка, включая искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), смертность остается высокой. Даже при достаточном уходе и объеме интенсивной помощи пациентам в течение нескольких недель госпитализации, они уязвимы для вторичных проблем, включая внутрибольничные инфекции [6].

Таблица 1

Количество случаев (абс.) столбняка в Республике Беларусь с 1993 по 2019 г. [5]

Год													
1993	1995	1997	1999	2001	2003	2005	2007	2009	2011	2013	2015	2017	2019
6	2	4	3	2	2	1	0	1	0	0	0	0	0

Наибольший процент заболевших и умерших наблюдался в сельской местности [1]. Среди взрослых около 60 % случаев столбняка приходилось на лиц пожилого возраста. Показано, что поствакцинальный иммунитет с возрастом снижается. Определение уровня антител к столбнячному токсину в сыворотке крови 2 936 человек различных возрастных групп показало, что около 50 % людей старше 80 лет имеют титры антител <0,5 МЕ/мл и около 30 % — <0,1 МЕ/мл, что означает отсутствие у них защиты от столбняка. В связи с этим пожилых людей рекомендуют вакцинировать от столбняка [7].

В 2017 г. результаты исследования популяционного иммунитета к столбняку у 785 жителей различных регионов Республики Беларусь в возрасте 1—76 лет в условиях многолетнего (с 1999 г.) применения следующей схемы иммунизации: в 3, 4, 5 и 18 месяцев — АКДС вакцина, в 6 лет — АДС, в 11 лет — АД-М, в 16, 26 лет и каждые последующие 10 лет — АДС-М или АД-М — показали, что у серопозитивных по столбняку лиц антитела присутствовали в основном в защитных и высоко защитных титрах: у 100,0 % лиц в возрасте 1—14 лет, 100,0 % — 15—19 лет, 99,3 % — 20—76 лет [7].

Представляем редкий клинический случай выздоровления от генерализованного столбняка 84-летней женщины, перенесшей клиническую смерть.

Описание клинического случая. На лечении в УЗ «Ивьевская ЦРБ» с 30.08.2021 по 07.10.2021 находилась пациентка Я. 1937 г. р., проживающая в Ивьевском районе. За медицинской помощью обратилась 30.08.2021 по месту жительства к врачу общей практики врачебной амбулатории с жалобами на затруднение глотания. В связи с неясностью клинической ситуации была направлена в районную поликлинику на консультацию к врачу-оториноларингологу.

30.08.2021 осмотрена врачом-оториноларингологом, который на основании жалоб пациентки на затруднения глотания и открывания рта, а также в связи с невозможностью оценить в полной мере местный статус лор-органов направил ее на госпитализацию в хирургическое

отделение ЦРБ для дообследования и определения тактики лечения.

30.08.2021 госпитализирована в хирургическое отделение с диагнозом: абсцесс гортани? эпиглотит?

При проведении консилиума в отделении были уточнены анамнестические данные: ухудшение состояния наступило за 3 сут до поступления (примерно 27.08.2021), за медицинской помощью не обращалась до 30.08.21.

Анамнез жизни не отягощен (редко болела простудными заболеваниями), приверженности к диспансерному наблюдению не было. Аллергологический анамнез: более 10 лет назад была аллергическая реакция на анальгин (по типу крапивницы). Наследственный анамнез не отягощен, операций не было, трансфузиологической анамнез отсутствует.

На контакт с инфекционными больными в течение последнего месяца не указывает, укуса клещей не было, за границу не выезжала.

Объективно: при поступлении общее состояние средней степени тяжести, в сознании, ориентирована, адекватна. Состояние психики — тревожное. Продуктивному контакту доступна, общение несколько затруднено из-за невозможности полностью открыть рот. Появились жалобы на общую слабость, затруднительное глотание, боль в шее. Очаговая и общемозговая неврологическая симптоматика отсутствует. Телосложение правильное. Состояние подкожно жирового слоя удовлетворительное. Кожные покровы, видимые слизистые, лимфоузлы, костно-мышечная и суставная система без отклонений от нормы, за исключением болезненности при пальпации в области височных мышц. Рост — 158 см, вес — 50 кг, ИМТ — 20,03. Температура тела — 36,4 °С. Пульс — 82 уд/мин, ритмичный, дефицита пульса нет. АД — 150/90 мм рт. ст. При перкуссии и аускультации сердце и легкие без изменений. Язык сухой, обложен белым налетом. Со стороны живота, органов пищеварения и мочевого выделения отклонений не выявлено.

St. localis: на правой голени — гнойная рана размером около 5,0×3,0 см, глубина — до 1,0 см.

В план обследования включены общеклинические показатели, ЭКГ, ФГДС, консультации специалистов (невропатолог, ЛОР, стоматолог).

Предварительный диагноз: острый эпиглотит? трофическая язва правой голени.

Назначено лечение: стол «Б», обезболивающие, спазмолитики, инфузионная терапия, местное лечение (перевязка раны ежедневная с хлоргексидином).

30.08.2021 выполнены консультации узкими специалистами: стоматолог (без патологии); невролог (рекомендованы Rg-ОГК и черепа в 2 проекциях, повторная консультация).

31.08.2021: состояние без улучшения; ФГДС: признаки хронического атрофического гастрита, рефлюкс-эзофагита, хронического панкреатита.

Повторная консультация ЛОР-врачом: патология исключена, назначены повторные консультации терапевта и невролога.

01.09.2021: состояние без изменений; осмотры специалистов: ЛОР — патологии не выявлено; невролог — жалобы на слабость, боль при открывании рта, глотании, зрачки S=D, рефлексы сохранены, тризм жевательных мышц, парезов и/или параличей нет, патологических и менингеальных знаков нет; заключение: тризм?

01.09.2021: консилиум врачей констатирует общее состояние средней степени тяжести, жалобы на слабость, невозможность открыть рот и глотать, спазм мышц челюсти, боль в области мышц рта, грудного и поясничного отдела позвоночника, температура тела 37,4 °С.

Уточненный анамнез заболевания: жалобы появились 27.08.2021; за 2 нед до поступления в стационар (15.08.2021) в быту травмировала правую голень, за медицинской помощью не обращалась, обработка раны и профилактика столбняка не проводились.

Объективно: жевательные мышцы с обеих сторон напряжены, умеренно болезненные при пальпации, самостоятельно открыть рот не может; нижняя челюсть сдвигается с большим усилием, глотание затруднено; пальпация паравerteбральных точек в грудинно-поясничном отделе позвоночника умеренно болезненна.

St. localis: по наружной поверхности правой голени в средней трети гнойная рана размером около 5,0×3,0 см, глубина — около 1,0 см; корка удалена, дно покрыто фибрином; туалет раны растворами антисептиков, повязка с йодионо-

лом; по задней поверхности левой голени в нижней трети осаднение около 1,0 см в диаметре, туалет ссадины, повязка с йодионолом.

Диагноз: тризм неуточненного происхождения; новообразование головного мозга? метастазы в головной мозг? остеохондроз грудинно-поясничного отдела позвоночника, выраженный болевой синдром; гнойная рана правой голени; ссадина левой голени; ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, желудочковая экстрасистолия, атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий, IIIa. ХСН ФК II NYHA; артериальная гипертензия I степени, риск 4; хронический атрофический гастрит; рефлюкс-эзофагит.

Назначено МСКТ головного мозга и шеи; продолжена терапия, местное лечение, к лечению добавлен карбамазепин и метронидазол; с учетом судорожной настроенности назначен диазепам (10 мг в/м); осуществлена бактериоскопия мазка из раны с окраской по Граму, проведены консультации инфекционистом и анестезиологом-реаниматологом.

02.09.2021: консилиум врачей фиксирует тяжелое общее состояние, пациентка продуктивному контакту слабодоступна, оглушение, в пространстве, времени, месте, собственной личности ориентирована слабо, на вопросы пытается отвечать, замедленно. Дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, хрипы отсутствуют. ЧД — 24—26 в мин, на момент осмотра находится на кислородной поддержке через концентратор кислорода 5—6 л/мин. SpO₂ — 93 %. Аускультативно тоны сердца аритмичные, ЧСС — 94 в мин, АД — 130/80 мм рт. ст. Температура тела — 37,6 °С. Язык сухой, обложен белым налетом. Других отклонений нет.

Неврологический статус: по шкале ком Глазго (ШКГ) 13 баллов, в сознании, на вопросы отвечает с трудом, так как не может открыть рот из-за тризма мышц лица. Зрачки S=D, реакция зрачков на свет сохранена. Асимметрии лицевой мускулатуры нет. Глокает с трудом. Гипертонус мышц рук и ног. Точки выхода тройничного нерва при пальпации болезненные. Сухожильные рефлексы S=D, патологические и менингеальные симптомы не выявлены. Болезненность при пальпации остистых отростков в паравerteбральных точках шейного и грудного отдела позвоночника. Кифосколиотическая деформация позвоночника. Эндокринологический статус:

щитовидная железа пальпаторно плотная, не увеличена, неоднородная.

St. localis: рана и ссадины на голени обрабатываются растворами антисептиков.

Решение консилиума 02.09.2021: в связи с подозрением на столбняк, наличием признаков нарушения сознания и дыхания, отсутствием противостолбнячного человеческого иммуноглобулина введена противостолбнячная сыворотка (ПСС) в дозе 100 000 МЕ в/венно, однократно; продолжено введение метронидазола, цефтриаксона по 2,0 в/венно 2 раза в день; при судорогах — диазепам; для обезболивания — кеторолак.

При стабилизации состояния и возможности транспортировки — МСКТ головного мозга и лицевого черепа. Взят мазок-отпечаток из дна раны для окраски по Грамму и бактериоскопии; проведение ИФА невозможно из-за отсутствия реактивов; назначено УЗИ щитовидной железы и паращитовидных желез для исключения гипертрофии паращитовидных желез.

Пациентка переведена в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР) ЦРБ для дальнейшего лечения и наблюдения.

В этот же день (02.09.2021) в связи с ухудшением состояния пациентки по уровню сознания и дыхательной недостаточности (неэффективность самостоятельного дыхания) на повторном консилиуме в ОАиР с участием районных и главных внештатных областных специалистов (анестезиолога-реаниматолога, инфекциониста, хирурга — по телефону) принято решение о переводе пациентки на ИВЛ, согласовано дальнейшее ее ведение. Налажено зондовое кормление и парентеральное питание «Кабивен».

С 02.09.2021 по 07.10.2021 (35 сут) пациентка в тяжелом состоянии находилась в ОАиР, из них с 02.09.2021 по 28.09.2021 (26 сут) — на ИВЛ.

13.09.2021 в связи с наличием сомнительной ригидности мышц затылка проведено исследование спинномозговой жидкости: цитоз — $80 \cdot 10^6$ (100 % лимфоциты); подтвержден диагноз серозного менингита.

13.09.2021 выполнена операция наложения нижней трахеостомии.

20.09.2021 в 8:05 состояние пациентки резко ухудшилось, произошла остановка сердечной и дыхательной деятельности, на кардиомониторе — изолиния, сознание отсутствует,

ШКГ — 3 балла, пульсации на магистральных сосудах нет, самостоятельных попыток вдохов нет. Зрачки широкие, рефлексы отсутствуют. Констатирована клиническая смерть пациентки, срочно начаты реанимационные мероприятия согласно общепринятым протоколам: ИВЛ аппаратом ВИАИ — 1—2, непрямой массаж сердца, медикаментозная терапия. Реанимация проведена успешно: сердечный ритм восстановлен в 8:10; продолжена интенсивная терапия в условиях ОАиР.

С 20.09.2021 по 28.09.2021 продолжено лечение в ОАиР, состояние тяжелое, стабильное, с незначительной положительной динамикой.

28.09.2021: состояние пациентки тяжелое, гемодинамически стабильное; по Мейо $3+3+4+1=11$ баллов, спонтанно открывает глаза, на болевой раздражитель реагирует (морщится), мышечная гипотония; неврологический статус: зрачки D=S, рефлексы сохранены, ригидность мышц затылка сомнительная, патологических знаков нет; кожа бледная, сухая, теплая, имеются пролежни и мацерация кожи в области крестца и пяток; отечность верхних и нижних конечностей; дыхание самостоятельное, через трахеостомическую трубку (ТСТ), эффективное, ЧД — 24—25 в мин, при дыхании атмосферным воздухом SpO_2 — 92—94 % периодическая инсuffляция увлажненным кислородом в ТСТ с потоком 4 л/мин; аускультативно дыхание везикулярное, проводится симметрично с обеих сторон одинаково, ослаблено в нижних отделах, влажные хрипы в нижних отделах; при санации через ТСТ выделилось небольшое количество слизистой мокроты с геморрагическим компонентом; тоны сердца аритмичные, приглушены, ЧСС — 72 уд/мин, АД — 140/80 мм рт. ст.

St. localis: повязки в области голеней сухие, лежат хорошо, отмечается отечность правой голени ниже и выше повязки, не нарастает.

С 28.09.2021 по 07.10.2021 отмечена постепенная положительная динамика, переведена на спонтанное дыхание, ТСТ удалена, проводилась коррекция анемии, клинико-лабораторный контроль, консультации узкими специалистами.

07.10.2021 переведена из ОАиР в хирургическое отделение с диагнозом: «Столбняк, генерализованная форма в стадии выздоровления. Серозный менингит. Гнойная рана правой голени в стадии эпителизации. Ссадина левой голени».

ни. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, экстрасистолия желудочковая, атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий, IIIa, хроническая сердечная недостаточность ФК II NYHA. АГ 1, риск 4». Клиническая смерть от 20.09.2021. Длительная ИВЛ (с 02.09.2021 до 28.09.2021). Состояние после трахеостомии (от 13.09.2021, ТСТ удалена 01.10.2021). Вентиляторно-гипостатическая пневмония в стадии разрешения. Диффузный пневмосклероз. Хронический атрофический гастрит. Рефлюкс-эзофагит. Анемия средней степени тяжести, смешанной этиологии. Остеохондроз грудинно-поясничного отдела позвоночника. Дисциркуляторная энцефалопатия II степени, сочетанного генеза. Паралитическая кишечная непроходимость.

07.10.2021 выписана домой по настоянию родственников, даны рекомендации по общему уходу и амбулаторному наблюдению врачей-специалистов.

Уточненные сведения о пациентке на момент подачи статьи (конец ноября 2021): состояние удовлетворительное, сохраняются признаки компенсированных сопутствующих столбняку заболеваний, анализ мочи в норме.

В табл. 2—5 приведены результаты общеклинических лабораторных исследований пациентки (выборочно по датам).

Как следует из табл. 2, в динамике болезни изменения в гемограмме характеризовались

нарастанием анемии (Hb до 69 г/л), незначительным лейкоцитозом (до $9,1 \cdot 10^9$) с нейтрофилезом (до 93 %) и палочкоядерным (до 7 %) сдвигом с постоянно высокой СОЭ (до 66 мм/ч) вплоть до выписки из стационара.

Как видно из табл. 3, биохимические показатели свидетельствовали о протеинемии, гипергликемии, азотемии, незначительном синдроме цитолиза, повышении СРБ при нормальных показателях прокальцитонина.

Существенных изменений в коагулограмме у пациентки не было, за исключением увеличения АЧТВ к 06.09.2021. до 47,2 с.

Изменения в моче, представленные в табл. 5, указывали на периодическое появление эритроцитов и лейкоцитов (мочевой катетер) и сохранение признаков воспаления при выписке, свидетельствующих о вероятности развития катетер-ассоциированной инфекции (рекомендации по лечению даны). Отмечено однократное выявление в моче бактерий (03.09) и грибов (29.09).

Результаты осмотра специалистов и специальных методов исследования.

31.08.2021: осмотр гинекологом — без патологии.

Группа крови, резус-фактор от 07.09.2021: В(III), Rh- (отр).

Посев раневого отделяемого 02.09.2021: обнаружен рост *Staphylococcus spp.* в 10^6 КОЕ; анти-

Таблица 2

Мониторинг результатов гемограммы пациентки Я.

Дата	Эр.	Нб	Тр.	Л.	Э.	П.	С.	Л.	М.	СОЭ
30.08	3,86	112	370	5,5		5	88	6	1	52
02.09	3,69	107	280	6,8		4	63	26	7	45
08.09	2,45	72	158	8,4	4	6	67	15	8	59
13.09	2,83	86	241	8,7	6	7	68	13	6	48
15.09	2,62	77	247	6,8	9	5	64	15	7	56
16.09	2,84	84	226	8,3	9	5	56	21	9	52
22.09	2,65	81	332	9,0	11	6	66	12	5	18
29.09	2,29	69	215	9,1	6	7	73	8	6	66
07.10	3,17	96	201	5,4	4	3	55	29	9	22

Таблица 3

Мониторинг биохимических исследований пациентки Я.

Дата	ОБ.	Гл.	Моч.	Кр.	Бил.	АСТ	АЛ	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Ca ²⁺	СРБ	ПКТ
31.08	77,0	7,8	17,0	85	9,6	34	20	143	4,5	104	1,1	—	—
02.09	74,0	10,0	15,7	111	13,4	80	39	153	4,5	111	1,1	35,4	—
06.09	50,0	—	9,7	94	6,4	79	44	147	4,7	108	1,0	—	—
10.09	—	—	16,0	219	9,0	96	60,6	146	4,8	110	—	—	<0,3
15.09	42,0	—	13,6	187	8,7	31	26	142	4,1	108	1,1	—	—
22.09	52,6	8,57	15,1	253	7,6	25	21,0	140	4,3	106	1,0	—	—
05.10	—	5,46	10,9	136	8,9	30	66,9	147	3,3	108	—	—	—

Таблица 4

Мониторинг результатов коагулограммы пациентки Я.

Дата	АЧТВ	ПВ	По Квику	МНО	Ф	Инд. АЧТВ
31.08	35,1	12,1	102,5	0,98	3,43	1,17
2.09	26,3	13,3	87,9	1,09	3,15	0,88
6.09	47,2	13,7	86,3	1,12	3,80	1,57
09.09	30,3	13,3	89,9	1,09	4,32	1,01
15.09	30,6	12,8	94,8	1,04	3,98	1,02
22.09	28,1	11,3	112,7	0,91	3,75	0,94
29.09	21,7	13,3	89,9	1,09	4,31	0,72
03.10	25,4	13,3	93,4	1,08	3,98	0,93

Таблица 5

Мониторинг результатов анализа мочи пациентки Я.

Дата	Ц.	М.	Р.	П.	Б.	Гл.	Эп.	Эр.	Л.
31.08	с/ж	с/м	к	1024	0,03	отр	3-6	2-3	6—8
03.09	с/ж	с/м	к	1019	0,09	отр	4-6	8—10	20—25
06.09	с/ж	мут.	к	1027	0,12	отр	2-3	25—30	15—20
15.09	с/ж	пр.	к	1017	—	—	2-3	3—5	2—4
22.09	с/ж	пр.	к	1017	сл	отр	2-3	12—15	8—10
29.09	с/ж	с/м	к	1012	0,06	отр	2-3	8—10	12—15
06.10	н/ж	м.	к	1018	0,06	отр	1-2	15—20	50—60

биотикограмма: чувствительность к ампициллину 18 (≥ 17), резистентность к гентамицину, доксициклину, меропенему, офлоксацину, цефепиму и цефтриаксону.

Гистология дна раны: гнойно-некротические массы.

ПЦР на COVID-19 от 30.08.2021: отрицательная.

МРП 31.08.2021: отрицательный.

Анализ ликвора от 13.09.2021: прозрачный, вытекает под нормальным давлением, цитоз — $80 \cdot 10^6$ (100 % лимфоциты), белок — 0,42 г/л, глюкоза — 2,54 ммоль/л. От 01.10.2021: прозрачный, вытекает под нормальным давлением, цитоз — $12 \cdot 10^6$ (100 % лимфоциты), белок — 0,36 г/л, глюкоза — 2,8 ммоль/л.

Кровь на маркеры HBV, HCV, ВИЧ от 07.09.21: отрицательные.

Rg ОГК от 02.09.2021: без патологии.

Rg ОБП от 03.09.2021: петли кишечника пневмотизированы, определяются горизонтальные уровни жидкости; заключение — признаки кишечной непроходимости.

Rg ОБП от 08.09.2021: выраженная пневматизация кишечника.

Rg ОГК от 10.09.2021, заключение: R-признаки левосторонней полисегментарной пневмонии, небольшой плевральный выпот слева?

Rg ОГК 13.09.2021, заключение: R-признаки двустороннего гидроторакса (слева динамика

положительная).

ЭКГ 30.08.2021: горизонтальное положение ЭОС, ЧСС — 80/мин, ритм синусовый, регулярный; признаки гипертрофии левого желудочка с изменениями в миокарде.

ФГДС 31.08.2021: признаки хронического атрофического гастрита, рефлюкс-эзофагита, хронического панкреатита.

ФБС 03.09.2021: признаки хронического атрофического эндобронхита.

УЗИ почек 01.09.2021: без патологии.

УЗИ плевральных полостей 14.09.2021: без патологии.

Проведенное лечение: введение ПСС 100 000 МЕ в/венно, однократно; противостолбнячный анатоксин 1,0 п/к; первичная хирургическая обработка раны, ежедневный туалет раны; метронидазол по 500 мг каждые 8 ч (против *Cl. tetani*); профилактика и лечение судорог: препараты бензодиазепинового ряда, седативные и миорелаксанты; респираторная поддержка (перевод на продленную ИВЛ) по причине прогрессирования дыхательной недостаточности (элементы апноэ и десатурации); коррекция анемии: гемотрансфузия, эритромаасса В (III) Rh — 4 дозы; коррекция коагулопатии: свежезамороженная плазма В (III) Rh — 1 доза; контроль водно-электролитного баланса и КЩС; энтеральное и парентеральное питание с учетом повышенных энергетических затрат организма; лечение вторичной инфекции (цефтриаксон 2,0 в/венно через 12 ч).

Заклучение

Особенностью представленного случая являются:

— травматический (ранево́й) столбняк у пациентки старческого возраста (84 года), проживающей в сельской местности, вероятно, не имеющей напряженного противостолбнячного иммунитета, протекающего в особо тяжелой, генерализованной форме с признаками серозного менингита;

— короткий период инкубации при ранении нижней конечности — 10—11 сут, вероятно, связанный с большой инфицирующей дозой и токсемией на фоне отсутствия противостолбнячного иммунитета в старческом возрасте;

— развитие клинической смерти, что не включает вовлечение в инфекционный процесс структур головного мозга (менингоэнцефалит?) по типу энцефалитического варианта столбняка с поражением верхних отделов спинного и продолговатого мозга (дыхательного центра, ядер блуждающего нерва, сердечно-сосудистого центра), приведшего к длительной ИВЛ;

— эффективность реанимационных мероприятий и наступление клинического выздоровления (по столбняку) у 84-летней пациентки с сопутствующими болезнями и осложнениями столбняка.

— ошибки диагностики на раннем этапе и трудности дифференциальной диагностики столбняка (тризма, судорожного синдрома) в силу крайне редко встречающегося заболевания (недостаточный сбор эпидемиологического анамнеза — наличие предшествующей травмы).

Лечение — перечень лекарственных средств этиотропного и патогенетического направления: ПСС 100 000 МЕ в/венно, однократно, противостолбнячный анатоксин 1,0 п/к, метронидазол, анальгин, папаверин, димедрол, метоклопрамид, инфузионная терапия, кеторолак, панкреатин, метопролол, карбамазепин, спазматон, диазепам, холин, эмоксипин, рантидин, фраксипарин, калия хлорид, витаминотерапия, эноксапарин, цефтриаксон, меропенем, ванкомицин, фуросемид, тиопентал, кальция хлорид, флуконазол, ардуан, фолиевая кислота, прозерин, этамзилат, кальция глюконат, овомин, эфолип, толперизон, викасол, амиодарон, допамин, нитроглицерин, атропин, адреналин, кабивен, сульфасин, лизиноприл, бисопролол, аспикард, клопидогрель, аторвастатин, интралипид. Осложнений не отмечено.

Контактная информация:

Цыркунов Владимир Максимович — д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней. Гродненский государственный медицинский университет. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно. Сл. тел. +375 29 887-74-14.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. М. Ц.
Сбор и обработка материала: В. М. Ц., Р. А. Д., А. К. Д.
Написание текста: В. М. Ц., А. К. Д.
Редактирование: В. М. Ц., А. К. Д.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Finkelstein P., Teisch L., Allen C. J., Ruiz G. Tetanus: A Potential Public Health Threat in Times of Disaster. *Prehosp Disaster Med.* 2017; 32(3): 339—42. doi: 10.1017/S1049023X17000012.
2. Henry R. Tetanus. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18(10): 1635. doi: 10.3201/eid1810.et1810.
3. Hof H., Bartel J. Immunity against tetanus is often lacking in the elderly. *Dtsch Med. Wochenschr.* 2011; 136(4): 148—50. German. doi: 10.1055/s-0031-1272499.
4. Yen L. M., Thwaites C. L. Tetanus. *Lancet.* 2019; 393(10181): 1657—68. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33131-3.
5. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Последнее обновление данных: 27.12.2020. dibit.ru/p/stats/blr/infect_
6. Egeli D., Kahyaoglu B., Bahar M. et al. An unexpected tetanus case. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(6): 746—52. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00075-X.
7. Колодкина В. Л., Самойлович Е. О., Мартынов В. С. и др. Популяционный иммунитет к дифтерии и столбняку в Беларуси в условиях многолетней иммунизации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2018; 17(3): 19—26. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-19-26_

REFERENCES

1. Finkelstein P., Teisch L., Allen C. J., Ruiz G. Tetanus: A Potential Public Health Threat in Times of Disaster. *Prehosp Disaster Med.* 2017; 32(3): 339—42. doi: 10.1017/S1049023X17000012.
2. Henry R. Tetanus. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18(10): 1635. doi: 10.3201/eid1810.et1810.
3. Hof H., Bartel J. Immunity against tetanus is often lacking in the elderly. *Dtsch Med. Wochenschr.* 2011; 136(4): 148—50. German. doi: 10.1055/s-0031-1272499.
4. Yen L. M., Thwaites C. L. Tetanus. *Lancet.* 2019; 393(10181): 1657—68. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33131-3.
5. World Health Organization (WHO). Poslednee obnovenie dannyh: 27.12.2020 (in Russian) dibit.ru/p/stats/blr/infect_ [(in Russian)]
6. Egeli D., Kahyaoglu B., Bahar M. et al. An unexpected tetanus case. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(6): 746—52. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00075-X.
7. Kolodkina V. L., Samojlovich E. O., Martynov V. S. i dr. Population immunity to diphtheria and tetanus in Belarus under conditions of long-term immunization. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika.* 2018; 17(3): 19—26. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-19-26_ [(in Russian)].

Поступила 08.12.2021.

Принята к печати 28.01.2022.



Т. А. ЕМЕЛЬЯНЦЕВА, В. Б. СМЫЧЕК

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ: ВЫХОД ЗА РАМКИ ТРАДИЦИОННОЙ МОДЕЛИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации, Минск, Беларусь

Целью настоящего исследования являлось изучение основных механизмов расстройства, которые препятствуют полному и эффективному участию ребенка с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) в жизни общества наравне со сверстниками. В клинично-экспертном исследовании приняли участие 724 ребенка (мальчики/девочки (М/Д) = 504/220): 471 ребенок с СДВГ (М/Д = 381/90 (клиническая группа) в возрасте $8,04 \pm 3,68$ года и 253 ребенка без СДВГ (М/Д = 123/130) — (контрольная группа) в возрасте $8,06 \pm 2,31$ года. Для оценки ограничений функционирования детей с СДВГ использовался базовый набор кодов Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья (МКФ) (ICF core-Sets ADHD). Оценка нарушений осуществлялась в формате: 0 — отсутствие нарушений или незначительные нарушения (до 4 % утраты); 1 — легкие нарушения (5—24 % утраты) с учетом разработанных параметров оценки. Установлено, что у детей с СДВГ трудности в получении общего среднего образования прежде всего определяются трудностями в контроле за своим поведением ($r = 0,52, p < 0,001$), нежели нарушениями функций внимания ($r = 0,17, p < 0,001$) и трудностями в концентрации ($r = 0,20, p < 0,001$) и направленности ($r = 0,20, p < 0,001$) внимания. Трудности в контроле за своим поведением у детей с СДВГ наиболее значимо определяются нарушениями функции побуждений и энергии ($r = 0,51, p < 0,001$) и нарушениями функций эмоций ($r = 0,33, p < 0,001$). Нарушения функций эмоций достоверно взаимосвязаны с нарушениями психомоторных функций ($r = 0,49, p < 0,001$) и трудностями в преодолении стресса и психологических нагрузок ($r = 0,42, p < 0,001$). Трудности в контроле за своим поведением у детей с СДВГ достоверно взаимосвязаны с трудностями в сложных межличностных взаимодействиях ($r = 0,61, p < 0,001$), которые, в свою очередь, определяются нарушениями исполнительных функций ($r = 0,31, p < 0,001$) и нарушениями функций эмоций ($r = 0,49, p < 0,001$). Использование кодов МКФ позволяет сформировать реабилитационный диагноз, определяющий конкретные задачи реабилитации у ребенка с СДВГ, улучшить междисциплинарное и межведомственное взаимодействие в оказании медицинской и коррекционно-педагогической помощи ребенку с СДВГ.

Ключевые слова: СДВГ, дети, ограничения функционирования, МКФ, реабилитация.

The purpose of this research was to study the main mechanisms of the disorder that prevent the full and effective participation of a child with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in society on an equal basis with peers. The clinical expert study involved 724 children (boys/girls (B/G) = 504/220): 471 children with ADHD (B/G = 381/90 (clinical group) aged 8.04 ± 3.68 years and 253 children without ADHD (B/G = 123/130) (control group) aged 8.06 ± 2.31 years. To assess the limitations of the functioning of children with ADHD, the basic set of codes of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF core-Sets ADHD) was used. The assessment of disorders was carried out in the following format: 0 - no disorders or minor disorders (up to 4% loss); 1 — mild disorders (5—24 % loss), taking into account the developed assessment parameters. It has been established that in children with ADHD difficulties in obtaining a general secondary education are primarily determined by difficulties in controlling their behavior ($r = 0.52, p < 0.001$), rather than impaired attention functions ($r = 0.17, p < 0.001$) and difficulties in concentration ($r = 0.20, p < 0.001$), focus of attention ($r = 0.20, p < 0.001$). Difficulties in controlling their behavior in children with ADHD are most significantly determined by disorders in the function of impulses and energy ($r = 0.51, p < 0.001$) and emotion dysfunctions ($r = 0.33, p < 0.001$). Emotion dysfunctions are significantly correlated with psychomotor dysfunctions ($r = 0.49, p < 0.001$) and difficulties in overcoming stress and stress coping ($r = 0.42, p < 0.001$). Difficulties in controlling their behavior in children with ADHD are significantly correlated with difficulties in complex interpersonal interactions ($r = 0.61, p < 0.001$), which, in turn, are determined by disorders of executive functions ($r = 0.31, p < 0.001$) and dysfunctions of emotions ($r = 0.49, p < 0.001$). The use of ICF codes makes it possible to form a rehabilitation diagnosis that defines the specific tasks of rehabilitation for a child with ADHD, improve interdisciplinary and interdepartmental interaction in the provision of medical, correctional and pedagogical assistance to a child with ADHD.

Keywords: ADHD, children, limitations of functioning, ICF, rehabilitation.

HEALTHCARE. 2022; 5: 73—80.

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE HEALTH CONDITION OF CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER: MOVING BEYOND THE TRADITIONAL MODEL OF MEDICAL CARE

T. A. Yemelyantsava, V. B. Smychek

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) [1] гиперкинетическое расстройство F 90 (синоним — синдром дефицита внимания и гиперактивности, СДВГ) рассматривается с позиций биомедицинской линейной модели, где лечение определяется с учетом клинических проявлений и этиопатогенетических механизмов заболевания (рис. 1).

Однако МКБ-10, а также Закон Республики Беларусь «О здравоохранении» от 18 июля 1993 г. № 2435-XII (в редакции от 11 декабря 2020 г. № 94-3) не позволяют оценить состояние здоровья ребенка с СДВГ в контексте его физического, духовного и социального благополучия, которые определяют термин «здоровье».

В качестве партнера МКБ-10 в 2001 г. ВОЗ предложила мировому сообществу Международную классификацию функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья (МКФ) [2]. МКФ позволяет осуществлять интегративный подход к оценке здоровья организма, его функционирования, последовательно определяя состояние структур и функций, активность (выполнение определенных задач в соответствии с возрастным периодом развития), участие в жизни общества, влияние факторов окружающей среды, в которой пациент живет и проводит свое время (среды отношений и установок окружающих).

Таким образом, МКФ рассматривает заболевание с позиций медицинской и социальной моделей понимания здоровья и ограничений функционирования.

Ограничения функционирования у детей с СДВГ формируются за счет нарушений определенных психических функций, которые при взаимодействии с различными барьерами окружающей среды препятствуют полному и эффективному участию ребенка в жизни общества наравне со сверстниками (рис. 2).

МКФ является систематизирующим инструментом, использует буквенно-цифровые коды, которые отражают имеющиеся нарушения психических функций и функций других органов и систем (b), степень активности и участия (d) ребенка с СДВГ с учетом воздействия факторов окружающей среды (e).

С помощью МКФ можно объяснить актуальные проблемы ребенка с СДВГ, определить и описать единым языком, понятным для разных специалистов (врачей и педагогов), его индивидуальные особенности функционирования, которые могут упускаться из внимания специалистов, сформировать реабилитационный диагноз и определить необходимый объем мероприятий медицинской реабилитации.

Целью настоящего исследования является оценка причин и основных механизмов расстройства, препятствующих полному и эффективному участию ребенка с СДВГ в жизни общества наравне со сверстниками.

Материал и методы

В клиническом исследовании приняли участие 724 ребенка (мальчики/девочки (М/Д) = 504/220): 471 — с диагнозом СДВГ (М/Д = 381/90) (клиническая группа) в возрасте $8,04 \pm 3,68$ года,

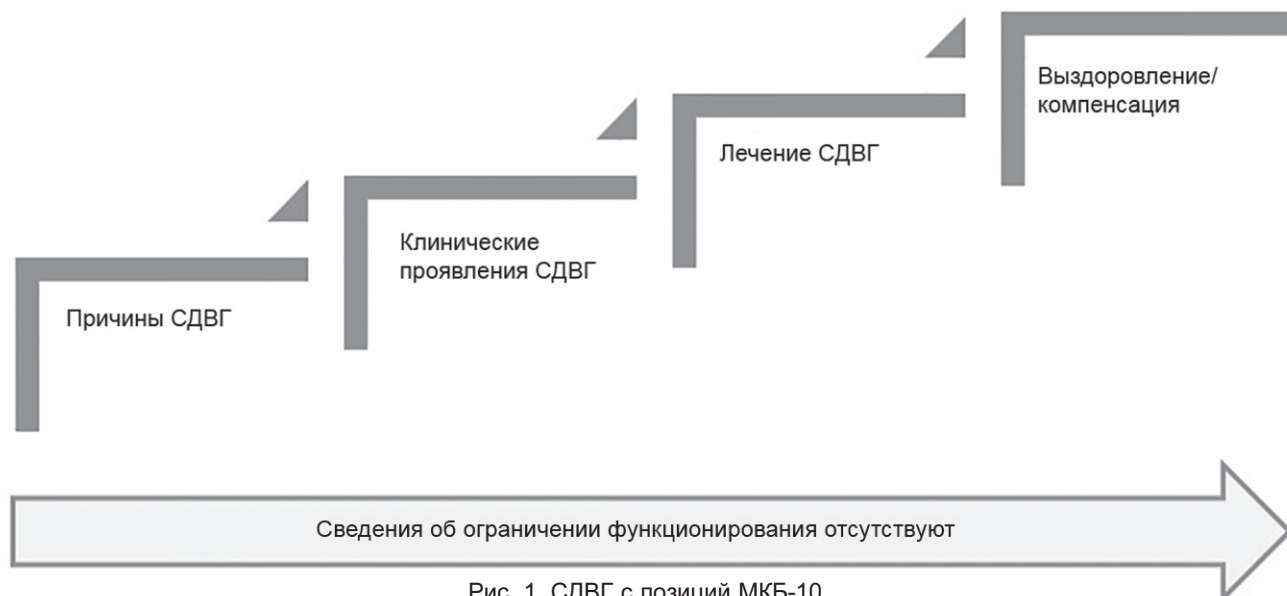


Рис. 1. СДВГ с позиций МКБ-10

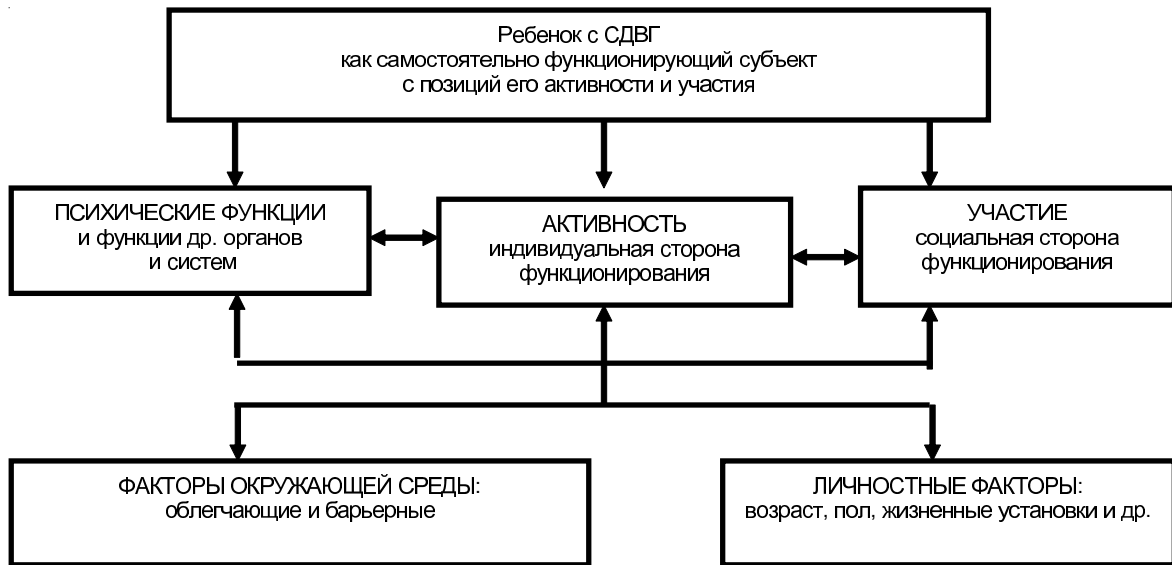


Рис. 2. СДВГ с позиций МКФ

253 — без СДВГ (М/Д = 123/130) (контрольная группа) в возрасте $8,06 \pm 2,31$ года.

Для оценки ограничений функционирования использовался метод реабилитационно-экспертной диагностики, включающий установление клиничко-функционального диагноза основного и сопутствующих заболеваний, выявление нарушений психических функций и функций других органов и систем, выявление ограничений активности и участия, определение облегчающих и барьерных факторов окружающей среды с использованием кодов МКФ.

В настоящее время разработаны электронные версии базовых наборов кодов МКФ (ICF core-Sets ADHD) для оценки функционирования детей с СДВГ для трех возрастных периодов: 0—5 лет, 6—16 лет, старше 17 лет [3].

В соответствии с базовым набором кодов СДВГ (ICF core-Sets ADHD) у детей клинической и контрольной групп оценивали следующие психические функции: функции побуждений и энергии (b 130), функции внимания (b 140), психомоторные функции (b 147), эмоциональные функции (b 152), высшие психические (исполнительные) функции (b 164).

Степень выраженности нарушений указанных функций оценивали в формате: xxx.0 — отсутствие нарушений или незначительные нарушения (0—4 % утраты); xxx.1 — легкие нарушения (5—24 % утраты); xxx.2 — умеренные нарушения (25—49 % утраты); xxx.3 — выраженные нарушения (50—95 % утраты); xxx.4 абсолютные нарушения (96—100 % утраты). Знак xxx соответствует коду МКФ.

В оценке ограничений активности и участия у детей клинической и контрольной групп использовали следующие домены: концентрация внимания (d 160), произвольное внимание (d 161); выполнение повседневного распорядка (d 230); преодоление стресса и других психологических нагрузок (d 240); контроль за собственным поведением (d 250); сложные межличностные взаимодействия (d 720). Оценка степени ограничений активности и участия происходила в формате, аналогичном оценке нарушений психических функций.

Среди факторов окружающей среды у детей с СДВГ оценивали эмоциональную поддержку близких родственников (e 310); установки близких родственников (e 410) и педагогов (e 430) в отношении расстройства.

Факторы облегчения кодировались (+), барьеры — разделительной точкой.

Оценка факторов окружающей среды происходила в формате: xxx.1 — легкие барьеры; xxx.2 — умеренные барьеры; xxx.3 — выраженные барьеры; xxx.4 — абсолютные барьеры; xxx+0 — нет облегчающих факторов; xxx+1 — легкие облегчающие факторы; xxx+2 — умеренные облегчающие факторы; xxx+3 — выраженные облегчающие факторы; xxx+4 — абсолютные облегчающие факторы. Знак xxx соответствует коду e-домена МКФ.

Оценку нарушений психических функций, ограничений активности и участия, факторов окружающей среды проводили с использованием параметров, разработанных нами при выполнении задания «Разработать и внедрить

метод медицинской экспертизы детей с психическими и поведенческими расстройствами» отраслевой научно-технической программы «Разработать и усовершенствовать технологии и методы медицинской экспертизы, реабилитации и оценки качества оказания медицинской помощи населению на 2019—2023 годы» для возрастных периодов: до 3 лет, 3—5 лет, 6—17 лет.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы SPSS STATISTICA 22. Использовали метод описательной статистики, метод статистического анализа с применением критерия хи-квадрат, метод ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

По результатам исследования у детей с СДВГ выявлены незначительные или легкие нарушения психических функций, активности и участия по кодам МКФ. У детей контрольной группы нарушения отсутствовали или выявлялись в незначительной степени.

Проведен статистический анализ достоверности различий нарушений психических функций, ограничений активности и участия у детей клинической и контрольной групп с использованием непараметрического критерия хи-квадрат (таблица).

По результатам анализа у детей с СДВГ по сравнению с детьми из контрольной группы имелись достоверные различия по всем указанным доменам ($p < 0,001$).

Наибольшие различия выявлены по функциям внимания (b 140) ($\chi^2 = 48,99$, $p < 0,001$), включая способность поддерживать внимание (b 1400), переключать внимание (b 1401) и разделять внимание (b 1402).

Нарушение функции поддержания внимания у детей с СДВГ проявляется снижением способности произвольно поддерживать внимание на внешних объектах необходимое время по сравнению с другими детьми соответствующего возраста. Нарушение функции разделения внимания у детей с СДВГ отражается в виде «зачарованности», «витания в облаках», когда внимание всецело принадлежит одному объекту внешнего или внутреннего мира и затрудняет восприятие других объектов «здесь и сейчас» в реальности. Нарушение функции переключения внимания у детей с СДВГ проявляется в виде снижения способности произвольно перенаправлять внимание с одного объекта на другой, в том числе ввиду нарушений функции разделения внимания.

Значимые различия между детьми с СДВГ и детьми контрольной группы выявлены в функции побуждений и энергии (b 130) ($\chi^2 = 7,47$, $p < 0,01$), включая уровень энергии (b 1300), обеспечивающий выносливость; мотивацию (b 1301) (побуждающую к действию); способность управлять импульсами (b 1304) (способность сдерживать внезапные сильные побуждения). Дети с СДВГ часто жалуются на усталость, отказываются выполнять рутинные, трудные для них задания или откладывают их выполнение до последнего момента. Описанные симптомы окружающими трактуются как «лень» и «манипуляция».

Достоверные различия выявлены между детьми с СДВГ и детьми контрольной группы в психомоторных функциях (b 147), которые обеспечивают контроль за спонтанными движениями и речевой продукцией ($\chi^2 = 27,62$, $p < 0,001$). Психомоторные функции обеспечивают адекватное поведение и включают функции

Сравнительный анализ нарушений психических функций, ограничений активности и участия по кодам МКФ у обследованных детей

Код МКФ	Психические функции	Хи-квадрат	p
b 130	Функции побуждений и энергии	7,43	<0,01
b 140	Функции внимания	48,99	<0,001
b 147	Психомоторные функции	27,62	<0,001
b 152	Функции эмоций	18,93	<0,001
b 164	Высшие психические (исполнительные) функции	8,04	<0,01
d 160	Концентрация внимания	47,09	<0,001
d 161	Направленность внимания	12,07	<0,001
d 230	Выполнение повседневного распорядка	30,16	<0,001
D 240	Преодоление стресса и других психологических нагрузок	12,30	<0,001
d 250	Контроль за собственным поведением	37,71	<0,001
d 720	Сложные межличностные взаимодействия	15,02	<0,001

психомоторного сдерживания речи и спонтанных движений; контроль состояний возбуждения и ажитации; кататонию, негативизм, амбивалентность, эхопраксию (повторение увиденных мимики, жестов) и эхололию (повторение услышанных слов, фраз). Нарушения психомоторных функций у детей с СДВГ, по сути, определяет понятие «гипердинамический синдром», или «гиперкинетическое расстройство». Ребенок с СДВГ беспокойно двигает руками и ногами, неусидчив, может ходить по классу, выкрикивать с места, допускать нелепые, неуместные высказывания. Такое поведение для окружающих выглядит как «клоуновское», неуместное, без учета социальных условностей. У ребенка с СДВГ периодически могут проявляться реакции пассивного негативизма (невыполнение просьб и требований) или парадоксального негативизма (действия противоположные тому, что требуется), речевого негативизма (отказ отвечать на вопросы). В ситуациях острого стресса, например, когда на ребенка с СДВГ начинают кричать, может развиться реакция острого психомоторного, неконтролируемого возбуждения с агрессивным и аутоагрессивным поведением. Все описанные симптомы относятся к нарушениям психомоторных (двигательных-волевых) функций.

У детей с СДВГ по сравнению с детьми контрольной группы выявлены достоверные различия в функциях эмоций (b 152) ($\chi^2 = 18,93$, $p < 0,001$), включая адекватность эмоций (b 1520) и эмоциональную лабильность (b 1521). Нарушения эмоций у детей с СДВГ проявляются чрезмерными эмоциональными реакциями и/или резкими перепадами настроения. При этом дети с СДВГ имеют достаточно широкий спектр эмоциональных реакций (b 1522) и часто обладают прекрасными артистическими способностями.

По результатам анализа выявлены достоверные различия между детьми с СДВГ и детьми контрольной группы в высших психических (исполнительных) функциях b 164 ($\chi^2 = 8,04$, $p < 0,01$), включая способность к организации и планированию (b 1641), когнитивную гибкость (b 1643), способность осознавать и контролировать свои собственные действия (b 1644), способность использовать свой предыдущий опыт (b 1645), а также умение ставить цели и достигать их (b 1646). Указанные функции обеспечивают возможность целенаправлен-

ной, успешной деятельности. В психиатрической практике отмеченные нарушения традиционно относят к проявлениям психического инфантилизма и рассматривают как результат неправильного воспитания (гиперопеки). Понимание нейropsychологических механизмов дефицита исполнительных функций позволяет научно обосновывать эффективные приемы воспитания у детей с СДВГ — ту самую гиперопеку. Родители и педагоги должны взять на себя сопровождение ребенка в осуществлении его целенаправленной деятельности, организации и планировании, в том числе обеспечении безопасных, исключающих травматизм ситуаций, так как ребенок с СДВГ не способен «остановиться и подумать».

У детей с СДВГ по сравнению с детьми контрольной группы выявлены достоверные различия в концентрации ($\chi^2 = 47,09$, $p < 0,001$) и направленности ($\chi^2 = 12,07$, $p < 0,001$) внимания.

Концентрация внимания — способность осознанно фокусировать внимание на объекте, например, сосредотачиваться в шумной обстановке. Направленность внимания (произвольное внимание) — способность осознанно сосредотачивать внимание на выполнении задания необходимое количество времени.

У детей с СДВГ по сравнению с детьми контрольной группы обнаруживаются достоверные различия в выполнении повседневного распорядка (d 230) ($\chi^2 = 30,16$, $p < 0,001$). Как правило, окружающие (родители и педагоги) имеют неадекватные ожидания и требования к ребенку с СДВГ, что становится причиной конфликтов.

По сравнению с детьми контрольной группы у детей с СДВГ выявлены достоверные различия в преодолении стресса и других психологических нагрузок (d 240) ($\chi^2 = 12,30$, $p < 0,001$), включая трудности в должном исполнении обязанностей с осознанием их важности (d 2400), трудности в ожидании своей очереди (d 2401), трудности в преодолении остро возникших, кризисных ситуаций (d 2402). Неспособность детей с СДВГ выполнять должным образом рутинные обязанности воспринимается окружающими как избалованность, невоспитанность и наглость.

Наибольшие достоверные различия у детей с СДВГ по сравнению с детьми контрольной группы выявлены в трудностях контроля за собственным поведением (d 250) ($\chi^2 = 37,71$,

$p < 0,001$), включая трудности в адекватном восприятии новых объектов и ситуаций (d 2500), трудности в приспособлении к требованиям, трудности в управлении своим поведением и эмоциями (d 2501), трудности в установлении контактов (d 2502); трудности в предсказуемом поведении (d 2503); трудности в выборе приемлемого уровня активности (в соответствии с требованиями и ожиданиями окружающих) (d 2504).

У детей с СДВГ по сравнению с детьми контрольной группы выявлены достоверные различия в сложных межличностных взаимодействиях (d 720) ($\chi^2 = 15,02$, $p < 0,001$), включая трудности в регулировании эмоций и поведения во время взаимодействия (d 7202), трудности взаимодействия в соответствии с социальными нормами (d 7203), трудности в соблюдении социальной дистанции (d 7204).

По результатам проведенного корреляционного анализа с использованием коэффициента Спирмена у детей с СДВГ обнаружена достоверно значимая связь между трудностями в получении общего среднего образования (d 820) и трудностями в контроле за своим поведением (d 250) ($r = 0,52$, $p < 0,001$).

Трудности в контроле за своим поведением у детей с СДВГ достоверно определяются нарушениями функции побуждений и энергии (b 130) ($r = 0,51$, $p < 0,001$) и нарушениями функций эмоций ($r = 0,33$, $p < 0,001$).

Трудности в контроле за своим поведением у детей с СДВГ достоверно взаимосвязаны с трудностями в сложных межличностных взаимодействиях (d 720) ($r = 0,61$, $p < 0,001$), которые в свою очередь определяются нарушениями исполнительных функций (b 164) ($r = 0,31$, $p < 0,001$) и нарушениями функций эмоций (b 152) ($r = 0,49$, $p < 0,001$).

При этом нарушения функций эмоций (b 152) достоверно взаимосвязаны с нарушениями психомоторных функций ($r = 0,49$, $p < 0,001$) и трудностями в преодолении стресса и психологических нагрузок (d 240) ($r = 0,42$, $p < 0,001$).

По результатам проведенного корреляционного анализа трудности в получении общего среднего образования (d 820) у детей с СДВГ достоверно ($p < 0,001$), но в слабой степени ($r = 0,17$) зависят от нарушений функций внимания (b 140) и трудностей в концентрации (d 160) и направленности (d 161) внимания ($r = 0,20$, $p < 0,001$ и $r = 0,20$, $p < 0,001$ соответственно).

Установлена достоверная, но слабая связь между трудностями в контроле за своим поведением (d 250) у детей с СДВГ и эмоциональной поддержкой родителей (e 310) ($r = 0,12$, $p < 0,001$), а также влиянием установок родителей в отношении расстройства (e 410) ($r = 0,11$, $p < 0,001$). Установки педагогов (e 430) в отношении расстройства также достоверно определяют трудности в контроле за своим поведением (d 250) у детей с СДВГ ($r = 0,17$, $p < 0,001$).

Результаты корреляционного анализа, определяющие механизмы формирования ограниченный функционирования у детей с СДВГ, представлены на рис. 3.

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало, что у детей с СДВГ трудности в получении общего среднего образования прежде всего определяются трудностями в контроле за своим поведением ($r = 0,52$, $p < 0,001$), нежели нарушениями функций внимания ($r = 0,17$, $p < 0,001$), трудностями в концентрации внимания ($r = 0,20$, $p < 0,001$) и направленности внимания ($r = 0,20$, $p < 0,001$).

Трудности в контроле за своим поведением у детей с СДВГ наиболее значимо определяются нарушениями функции побуждений и энергии ($r = 0,51$, $p < 0,001$) и нарушениями функций эмоций ($r = 0,33$, $p < 0,001$). Нарушения функций эмоций достоверно взаимосвязаны с нарушениями психомоторных функций ($r = 0,49$, $p < 0,001$) и трудностями в преодолении стресса и психологических нагрузок ($r = 0,42$, $p < 0,001$).

Кроме того, трудности в контроле за своим поведением у детей с СДВГ достоверно взаимосвязаны с трудностями в сложных межличностных взаимодействиях ($r = 0,61$, $p < 0,001$), которые в свою очередь, определяются нарушениями исполнительных функций ($r = 0,31$, $p < 0,001$) и нарушениями функций эмоций ($r = 0,49$, $p < 0,001$).

При этом трудности в контроле за своим поведением у детей с СДВГ достоверно, но в незначительной степени зависят от эмоциональной поддержки родителей ($r = 0,12$, $p < 0,001$), установок родителей ($r = 0,11$, $p < 0,001$), а также установок педагогов в отношении расстройства ($r = 0,17$, $p < 0,001$).

Использование кодов МКФ позволяет сформировать реабилитационный диагноз, определяющий конкретные задачи реабилитации у ребенка с СДВГ.

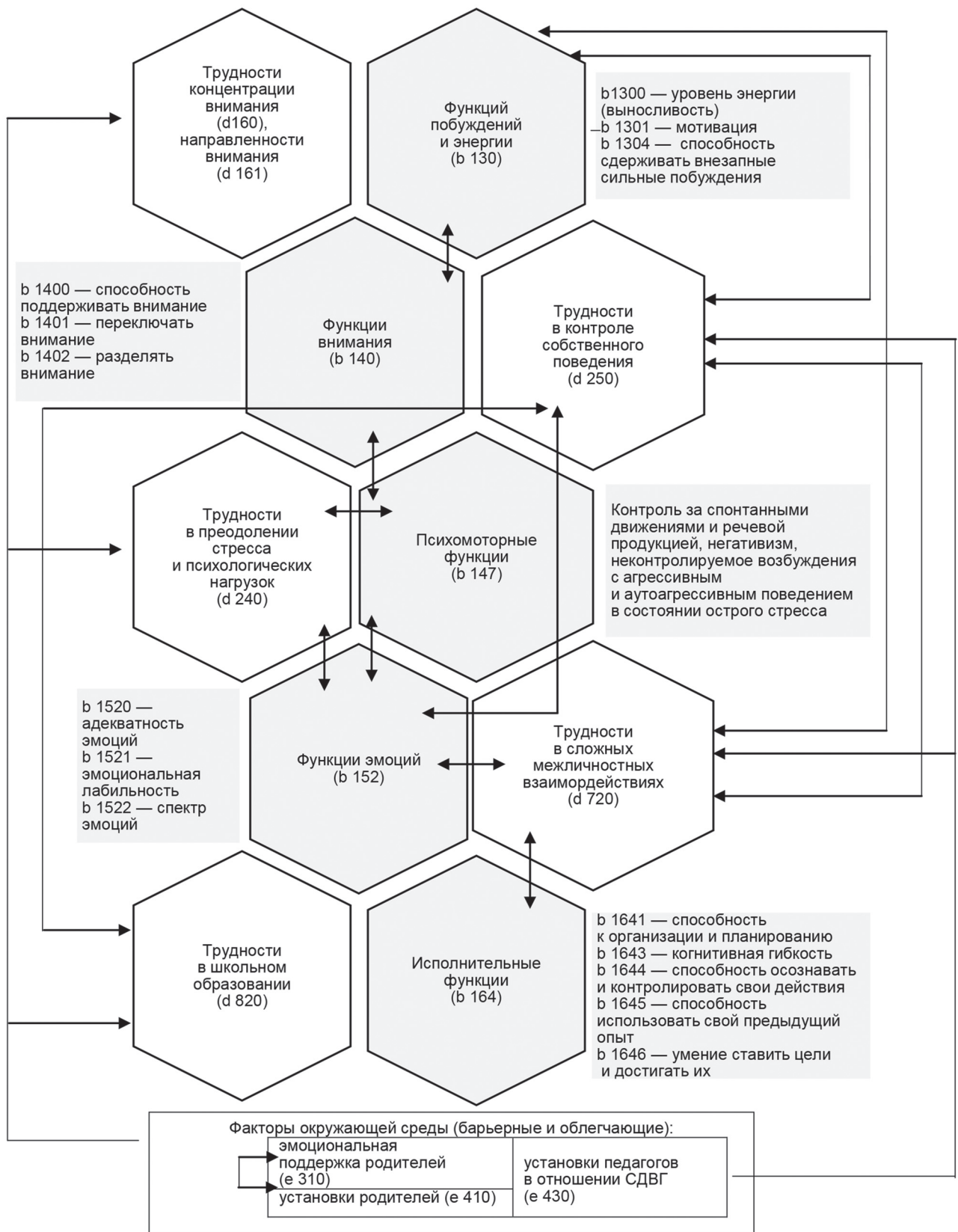


Рис. 3. Механизмы формирования ограничений функционирования у детей с СДВГ

Реабилитационный диагноз, составленный по кодам МКФ, способствует улучшению междисциплинарного и межведомственного взаимодействия в оказании медицинской и коррекционно-педагогической помощи ребенку с СДВГ.

Контактная информация:

Емельянцева Татьяна Александровна — к. м. н., доцент, зав. лабораторией медицинской экспертизы и реабилитации при психических и поведенческих расстройствах. РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации. Д. Юхновка, Колодищанский с/с, 93, 223027 Минский район, Минская область
Сл. тел. +375 17 516 69 18

Участие авторов:

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

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Международная классификация болезней 10-го пересмотра*. Режим доступа: <http://mkb-10.com/index.php?id=4048> (дата доступа 04.01.2021).
2. *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. WHO. Geneva. 2001.
3. *ICF Core Sets for ADHD, ICF Core Sets for Obesity*. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1119-y>.20185.

REFERENCES

1. *International Classification of Diseases of the 10th revision*. Available at: <http://mkb-10.com/index.php?id=4048> (accessed 04.01.2021). *[[in Russian]]*
2. *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. WHO. Geneva. 2001.
3. *ICF Core Sets for ADHD, ICF Core Sets for Obesity*. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1119-y>.20185.

Поступила 17.02.2022.

Принята к печати 22.02.2022.

Адрес редакции:

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

Подписные индексы:

для организаций – 749122,
для индивидуальных подписчиков – 74912

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

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

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 04.05.2022. Тираж 1008 экз. Заказ
Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».
ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.
Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.