

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)	А. И. КУБАРКО
И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ	М. И. МИХАЙЛОВ (РОССИЯ)
С. ВЕКШЕР (США)	Д. А. МОРОЗОВ (РОССИЯ)
И. Д. ВОЛОТОВСКИЙ	Т. В. МОХОРТ
А. В. ВОРОБЕЙ	А. Г. МРОЧЕК
Г. Л. ГУРЕВИЧ	Е. Л. НАСОНОВ (РОССИЯ)
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ	Д. Л. ПИНЕВИЧ
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)

**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. Н. ЧУКАНОВ
Н. Н. КУДЕНЬЧУК	В. Д. ШИЛО
В. П. МИХАЙЛОВСКИЙ	А. Т. ЩАСТНЫЙ
М. Е. НИЧИТАЙЛО (УКРАИНА)	



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH  
OF THE REPUBLIC OF BELARUS  
FOUNDATION

№ 8(905)/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)	A. I. KUBARKO
I. V. VASILEVSKIY	M. I. MIKHAYLOV (Russia)
S. VEKSNER (USA)	D. A. MOROZOV (Russia)
I. D. VOLOTOVSKIY	T. V. MOKHORT
A. V. VARABEI	A. G. MROCHEK
G. L. GUREVICH	E. L. NASONOV (Russia)
Y. G. DZEHTSIAROU	D. L. PINEVICH
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)

**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. N. CHUKANOV
N. N. KUDENCHUK	V. D. SHILO
V. P. MIKHAYLOVSKIY	A. T. SHCHASTNY
M. E. NICHITAYLO (Ukraine)	

*От редакции* ..... 4

*Editorial note*

### Клиническая медицина

### Clinical Medicine

**Турок И. В.** Факторы, влияющие на имплантацию эмбриона у пациенток, находящихся в циклах экстракорпорального оплодотворения ..... 5

**Turok I. V.** Factors affecting embryo implantation in patients in IVF cycles

### Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

### Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

**Ермолович М. А., Самойлович Е. О., Белуга М. В., Артюшевская М. В.** Частота возникновения неиммунной водянки плода парвовирусной этиологии на разных стадиях эпидемического процесса инфекции ..... 16

**Yermolovich M. A., Samoilovich E. O., Beluga M. V., Artyushevskaya M. V.** Frequency of non-immune fetal hydrops caused by parvovirus B19 at different stages of the epidemic process of infection

### Лекции и обзоры

### Lectures and Reviews

**Кужаль Н. Л., Лаптева Е. А., Каштальян О. А., Коваленко И. В., Катибникова Е. И., Харевиц О. Н., Моносова Е. С., Мушовец А. И., Велуго В. С., Мартынюк А. Н.** Спирометрические исследования: стандарты выполнения и интерпретация (с обновленными рекомендациями ATS/ERS 2019 г.) 23

**Kuzhal N. L., Lapteva E. A., Kashtalyan O. A., Kovalenko I. V., Katibnikova E. I., Kharevich O. N., Monosova E. S., Mushovets A. I., Velugo V. S., Martynyuk A. N.** Spirometry studies: performance standards and interpretation (with 2019 ATS/ERS recommendations updated)

### 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 II. Энергетические и клеточно-молекулярные аспекты проведения пейсмекерных потенциалов, возбуждения и сокращения миокарда ..... 31

**Kubarko A. I.** System analysis of the electrical and cellular-molecular foundation of the heart work and some of its disorders. II. Electrical and cellular-molecular aspects of the conduction of pacemaker potentials, excitation and myocardium contraction.

### Школа молодого ученого

### The School of Young Scientist

**Башчинский С. Е.** Структура научных публикаций ... 53

**Bashchinsky S. E.** The structure of scientific publications

### Обмен опытом

### Sharing Experience

**Суркова Л. К., Дюсмикеева М. И., Залуцкая О. М., Стринович А. Л., Бурак О. М., Кудлач Н. И.** Гранулематозные заболевания легких: частота, структура и особенности гистологической дифференциальной диагностики ..... 60

**Surkova L. K., Dyusmikeeva M. I., Zalutskaya O. M., Strinovich A. L., Burak O. M., Kudlach N. I.** Granulomatous lung diseases: frequency, structure and features of histological differential diagnosis

**Литвинчук Д. В., Данилов Д. Е., Карпов И. А., Юровский Н. Н., Глаз О. Ч., Маковская А. А., Бас И. С., Кирпиченко А. Н., Чиникайло А. М., Верховодкина Т. В.** Применение ремдесивира в лечении COVID-19 ..... 68

**Litvinchuk D. V., Danilau D. E., Karpov I. A., Yurovskiy N. N., Hlaz V. Ch., Makouskaya A. A., Bas I. S., Kirpichenka A. N., Chynikaila H. M., Verkhavodkina T. V.** Use of remdesivir in the treatment of COVID-19

**Светлицкая О. И., Бич Т. А., Юдина О. А., Неровня А. М.** Морфологические особенности поражения легких и других внутренних органов при COVID-19 ..... 74

**Svetlitskaya O. I., Bich T. A., Yudina O. A., Nerovnya A. M.** Morphological features of lung and other internal organ lesion in COVID-19

### В свободный час

### At Leisure Time

Мудрые мысли знаменитых врачей ..... 79

Wise idea of famous doctors

### **Дорогие коллеги!**

Есть в жизни разделительная черта, до которой хочется ускорить течение времени, а после нее — замедлить или остановить. Это время, когда человек покоряется состоянию своего тела, сокрушенно смотрит на выпадающие волосы, озабоченно считает прожитые годы, скрывает день рождения, не понимая, что ключ к долголетию и счастью — это духовность.

Каждый возраст несет свои радости, каждому доступна своя внутренняя красота, и надо уметь наслаждаться этим. Ребенок открывает глаза и видит мироздание во всем богатстве и великолепии. Время изумления, доверчивости, пробуждения духа. Юноша познает любовь в сладостном томлении и мучительном блаженстве. Пора мечтательных поисков, вопросов без ответов, дружбы и отречения, искренней любви ко всей вселенной. Взрослый человек находит жизненное призвание, утверждает духовную самостоятельность. Период завершения формирования характера, увлекательных замыслов и перспектив. Зрелый муж познает радость и муки творчества, испытывает предел своих сил и предметную глубину жизни. Время заслуг и признания, счастье законченных творений. Старость вкушает покой и тишину сердца, наслаждается властью свободного отречения, видит перед собой дивный горизонт жизни. Пора сладостных воспоминаний, высшей духовной зрелости. А древнему старцу дано еще больше, он приобщается к таинственной целесообразности мира во всей глубине и благости. Тихое учительство мудреца, мирное освобождение от всего слишком человеческого, предчувствие скорого преображения жизни. Он уже проникает взором в потустороннюю жизнь, готов благословить свой земной конец и, покидая землю, спокойно вступает в тот вечный мир, которому принадлежат его помыслы. Сколь же счастлив человек, приемлющий утехи старости и не утративший даров юности!

Между тем старческий возраст воспринимается как печальное осуждение жизни. Техногенная цивилизация подарила беспрецедентную в истории продолжительность жизни, но социум не готов ее принять. Уход стариков из общественной жизни воспринимается как норма, считается, что в наше состязательное время они мало на что годны. Стремление «подтянуть» их социальный статус и добиться активной интеграции в обществе отсутствует. Они могли бы передать накопленный опыт, но между поколениями возникла глубокая трещина из технологий и диджитализации. Молодежь, не знающая философии жизни, постоянно смотрящая себе в руку, где зажат мобильник, не понимает пожилых, их принято терпеть, если не полностью игнорировать. Раньше стариков слушали, теперь они одиноки. Если есть возможность, переселяются в дома престарелых, где наблюдают, как постепенно уходят в мир иной их друзья, тихо вздыхающие через стенку. Или сиротливо живут в скромных городских квартирах и покосившихся сельских домах, отдавая последнее за газ и электричество.

Вступление общества в «век пожилых» выдвигает старение в число объективных факторов социального риска и требует создания комплексной системы медико-социальной защиты граждан преклонного возраста. К сожалению, позиция социума далека от идеальной, гериатрическая помощь в современном понимании фактически отсутствует. Престиж специальности «гериатрия» низок, медики не хотят работать со стариками в силу предубежденности и эйджистских представлений.

В новейшей истории гериатрия развивалась по пути создания госпиталей ветеранов войн, которые, по сути, являются санаториями, реабилитационными центрами или стационарными отделениями для относительно активных пожилых людей. О гериатрии бытует ложное представление как о редуцированном разделе внутренних болезней, который как «лоскутное одеяло» включает разные медицинские дисциплины с точки зрения особенностей течения болезней в старческом возрасте. Это не соответствует современным представлениям о гериатрической медицине, сделавшей огромный рывок за последние годы, когда сложился особый терминологический аппарат, ее пропедевтика и специфика лечебно-реабилитационной помощи.

Как предотвратить или хотя бы смягчить кризис преклонного возраста? Рецепт вечной молодости «Не расстанусь с комсомолом, буду вечно молодым» перестал срабатывать после развала СССР. Гармония старости — это целый комплекс слагаемых, который начинается с государственно-правового регулирования статуса пожилых людей и заканчивается колоссальной духовной работой самого человека. Старение совсем не обязательно деградация, это процесс преобразования личности не всегда в худшую сторону. Важно мириться с проблемами возраста и обеспечить необходимую нагрузку душе, телу, интеллекту. Для противодействия потере мотивации жизни, особенно разрушительной в преклонном возрасте, Г. Селье предложил рецепт «Думай о себе, но будь необходим для других». Жизнь может и должна завершиться старостью-гармонией, старостью-мудростью.

С уважением,  
профессор



Ю. К. Абаев



И. В. ТУРОК

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИМПЛАНТАЦИЮ ЭМБРИОНА У ПАЦИЕНТОК, НАХОДЯЩИХСЯ В ЦИКЛАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Городская гинекологическая больница, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Провести анализ факторов, включая ультразвуковые, влияющих на имплантацию эмбриона, оценить их вклад в прогнозирование исходов при проведении циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

**Материал и методы.** Обследована 121 пациентка, находящаяся в программе ВРТ. По результатам проведенных программ экстракорпорального оплодотворения женщины были разделены на 2 группы: в основную группу вошли 60 пациенток, у которых клиническая беременность наступила, в группу сравнения — 61 пациентка, у которой клиническая беременность не наступила. Проведен сравнительный анализ ультразвуковых характеристик органов малого таза у пациенток с бесплодием, находящихся в программах ВРТ в зависимости от наступления имплантации.

**Результаты.** По результатам проведенного исследования выявлены достоверные межгрупповые различия по толщине эндометрия ( $p=0,014$ ), пиковой систолической скорости (ПСС) в маточных артериях ( $p=0,028$ ), длине матки ( $p=0,006$ ), аномалии формы полости матки ( $p=0,045$ ), наличию/отсутствию перистальтики эндометрия ( $p=0,008$ ), волн эндометрия с противоположной направленностью ( $p=0,0014$ ). Установлено, что наличие миомы матки малых размеров ( $p<0,001$ ), поверхностных форм наружного генитального эндометриоза ( $p<0,001$ ), глубокого инфильтративного эндометриоза ( $p=0,021$ ) ухудшает прогноз имплантации. С помощью ROC-анализа были рассчитаны пороговые значения количественных показателей для прогнозирования успешного исхода программ ВРТ, определены их чувствительность и специфичность. Пороговая величина толщины эндометрия составила 9,6 мм (чувствительность — 75 %, специфичность — 70 %), длина матки — 55 мм (чувствительность — 70 %, специфичность — 74,1 %), ПСС хотя бы в одной из маточных артерий — 37 см/с и более (чувствительность — 62,5 %, специфичность — 70,7 %).

**Заключение.** При проведении программ ВРТ толщина эндометрия не может быть использована в качестве единственного ультразвукового маркера его рецептивности. Внедрение комплексной ультразвуковой оценки состояния эндометрия в клиническую практику способствует прогнозированию исходов программ ВРТ и повышению их эффективности.

**Ключевые слова:** бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, толщина эндометрия, доплерометрия маточных артерий, переходная зона миометрия, перистальтика эндометрия, волны эндометрия, эффективность имплантации эмбриона.

**Objective.** To analyze the factors, including ultrasound, affecting the implantation of the embryo, to evaluate their contribution to predicting outcomes during assisted reproductive technology (ART) cycles.

**Materials and methods.** 121 patients in the ART program were examined. According to the results of IVF programs, women were divided into two groups: the main group consisted of 60 patients in whom clinical pregnancy occurred, the comparison group consisted of 61 patients in whom clinical pregnancy did not occur. A comparative analysis of the ultrasound characteristics of the pelvic organs in patients with infertility who are in ART programs, depending on the onset of implantation, was carried out.

**Results.** The results of the study revealed significant intergroup differences in endometrial thickness ( $p=0.014$ ), peak systolic velocity (PSV) in the uterine arteries ( $p=0.028$ ), length of the uterus ( $p=0.006$ ), anomalies in the shape of the uterine cavity ( $p=0.045$ ), presence/absence of endometrial peristalsis ( $p=0.008$ ), endometrial waves with the opposite direction ( $p=0.0014$ ). It was found that the presence of small uterine fibroid ( $p<0.001$ ), superficial forms of external genital endometriosis (EGE) ( $p<0.001$ ), deep infiltrative endometriosis (DIE) ( $p=0.021$ ) worsens the prognosis of implantation. Using ROC-analysis threshold values of quantitative indicators for predicting the favourable outcome of ART programs were calculated, their sensitivity and specificity were determined. The threshold endometrial thickness was 9.6 mm, (sensitivity — 75 %, specificity — 70 %); uterus length — 55 mm (sensitivity — 70 %, specificity — 74.1 %); PSS in at least one of the uterine arteries is 37 cm/sec and more (sensitivity — 62.5 %, specificity — 70.7 %).

**Conclusions.** While conducting ART programs the thickness of the endometrium cannot be used as the only US marker of its receptivity. The introduction of a comprehensive ultrasound assessment of the state of the endometrium in clinical practice contributes to predicting the outcomes of ART programs and increasing their effectiveness.

**Key words:** infertility, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, endometrial thickness, uterine artery doppler, junctional zone of myometrium, uterine peristalsis, endometrial waves, embryo implantation efficiency.

Во всем мире, в том числе и в Республике Беларусь, отмечается рост числа проводимых программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), за последнее десятилетие их количество увеличилось в 4 раза. Однако эффективность методов по данным отделения планирования семьи и вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) РНПЦ «Мать и дитя» составила в среднем от 34,2 в 2008 г. до 38,0 в 2021 г. в расчете на один цикл. Недостаточная результативность, немалая стоимость процедуры, а также сопутствующие риски доказывают необходимость поиска новых предикторов успеха в программах ЭКО.

Процесс имплантации эмбрионов является наиболее важным этапом в наступлении беременности. Считается, что первостепенное значение для репродуктивного успеха имеют два фактора: восприимчивость эндометрия и качество ооцитов [1]. По оценкам J. M. Franasiak и соавт., на качество эмбрионов приходится одна треть неудач при имплантации, в то время как неадекватная рецептивность эндометрия и изменение контакта эмбрион — эндометрий ответственны за оставшиеся две трети [2]. Рецептивность эндометрия — структурно-функциональные характеристики, определяющие его способность к имплантации. Золотым стандартом оценки состояния полости и слизистой оболочки матки признана гистероскопия с биопсией и последующим гистологическим исследованием эндометрия, однако гистологические критерии тонкого и рецептивного эндометрия на сегодняшний день не выработаны [3]. Необходимо отметить, что гистероскопия и проводимое выскабливание полости матки являются инвазивными манипуляциями, они могут быть фактором развития ятрогенного хронического эндометрита, причиной повреждения базального слоя эндометрия и иных осложнений. Каждая последующая внутриматочная манипуляция дополнительно уменьшает эффективность имплантации в программе ЭКО в среднем на 6,31 % [4]. Поэтому гистологическое исследование необходимо рассматривать в комплексе с новыми неинвазивными методами оценки восприимчивости эндометрия. Одним из таких методов является ультразвуковое исследование (УЗИ). Оно обладает рядом преимуществ (высокая информативность, неинвазивность, безопасность, доступность), а современные режимы УЗ-визуализации предостав-

ляют новые возможности для оценки состояния эндометрия.

Цель исследования — провести анализ факторов, включая ультразвуковые, влияющих на имплантацию эмбриона, оценить их вклад в прогнозирование исходов при проведении циклов ВРТ.

### Материал и методы

В проспективное исследование включены пациентки, находившиеся в программе ЭКО отделения планирования семьи и ВРТ РНПЦ «Мать и дитя» с января 2019 г. по июнь 2020 г. Всего была обследована 121 пациентка.

Критерии включения: пациентки с любой формой бесплодия, вероятность преодоления которого с помощью ВРТ выше, чем при применении других методов лечения; возраст — 18—49 лет; отсутствие признаков хронического эндометрита по данным гистологического заключения, проведенного перед программой ВРТ; перенос эмбрионов (ПЭ) хорошего качества; женщины, проживающие на территории Республики Беларусь; информированное согласие пациенток на включение в исследование.

Критерии исключения: заболевания с деформацией полости матки (миома больших размеров, узловая форма аденомиоза); патологические состояния эндометрия (полипы эндометрия, синехии в полости матки, выявленные в день исследования); отмена ПЭ в полость матки в исследуемом цикле.

У всех женщин применяли стандартный протокол ЭКО или ЭКО/интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида (ИКСИ) с использованием препаратов рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) или человеческих менопаузальных гонадотропинов и антагонистов гонадотропин-рилизинг-фактора (ГнРГ). Переносили только морфологически качественные эмбрионы на 3—5-е сутки культивирования. Оставшиеся жизнеспособные эмбрионы криоконсервировали методом витрификации. Беременность диагностировали биохимическим методом на 14-е сутки после ПЭ в полость матки. Наступление клинической беременности, диагностированной путем визуализации при УЗИ одного плодного яйца или более, констатировали на 21-е сутки.

В рамках работы УЗИ данным пациенткам проводили в день введения триггера финального созревания ооцитов (овуляторная доза препарата ХГЧ).

УЗИ осуществляли на УЗ-сканере высокого класса Samsung Medison Accuvix V10 по стандартному протоколу [5].

Исследование начинали с трансабдоминального УЗ-сканирования (с наполненным мочевым пузырем), идентифицировали мочевой пузырь, положение тела и шейки матки. Далее измерения проводили трансвагинально при опорожненном мочевом пузыре. Для этого матку сканировали в сагиттальной плоскости от одного маточного угла до противоположного, затем в поперечной плоскости от шейки матки до дна. Определяли положение матки, оценивали ее длину и ширину, переднезадний размер (толщину). Длину тела матки измеряли в сагиттальной плоскости от внутреннего зева до наиболее удаленной точки дна. Переднезадний размер определяли перпендикулярно длине матки по наружным контурам передней и задней стенок в наиболее широкой части тела матки. Ширину измеряли в наиболее широкой части от правого до левого контура боковых стенок матки. Далее производили расчет объема (см<sup>3</sup>) матки. Его вычисляли по формуле, заложенной в программное обеспечение УЗ-приборов:

$$V = 0,523 \times A \times B \times C,$$

где А, В и С — длина, толщина и ширина органа (см); 0,523 — коэффициент.

Отмечали состояние и наличие образований миометрия — наличие миомы матки, УЗ признаков аденомиоза, наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

Особое внимание уделяли оценке состояния эндометрия. Для этого после получения обзора всей матки изображение увеличивали и на экране оставляли только изображение тела матки. Увеличение устанавливали как можно большим, фокусируясь на эндометрии.

Перистальтику эндометрия изучали в среднесагиттальном срезе, в течение 3 мин проводили оценку активности матки. Анализировали перистальтику по критерию «наличие/отсутствие». При ее наличии определяли направле-

ние волнообразной активности эндометрия. Волнообразную активность эндометрия описывали с помощью системы классификации (табл. 1) [6]. Регистрировали длительность волны (с) и частоту волн (количество сокращений в минуту).

Оценку толщины эндометрия (ТЭ) проводили в сагиттальном срезе, она включала в себя максимальную толщину обоих слоев эндометрия (рис. 1, 2). Для этого калиперы размещали на уровне двух противоположных границ раздела «эндометрий — миометрий» и ТЭ измеряли перпендикулярно срединной линии эндометрия в том месте, где он был наиболее толстым. Размер ТЭ указывали в мм с округлением до одного десятичного знака [7]. Измерения проводили до и после оценки перистальтической активности. Фиксировали максимальную толщину (ТЭмакс) в период релаксации, минимальную величину (ТЭмин) — в период максимального сокращения; рассчитывали разность ТЭ между максимальным и минимальным показателями по формуле: ТЭмакс – ТЭмин. Среднюю величину ТЭ рассчитывали по формуле: (ТЭмакс + ТЭмин)/2.

Структуру и эхогенность эндометрия определяли по следующим УЗ вариантам [8, 9]:

- тип А — полностью однородный гиперэхогенный эндометрий, центральная эхогенная линия не визуализируется;
- тип В (промежуточный вариант) — изоэхогенный эндометрий, при этом центральная эхогенная линия нерегулярная или отсутствует;
- тип С — трехслойный эндометрий, который состоит из выраженных наружных и центральной гиперэхогенных линий и внутренней гипоэхогенной или анэхогенной области.

Переходную зону оценивали в дне, по передней и задней стенкам, проводили оценку толщины, фиксировали наибольшую величину. Изучали структуру, наличие включений (рис. 3, 4) [10].

**Допплерометрическое исследование.** Оценка гемодинамики сосудов матки включала в себя цветное доплеровское картирование (ЦДК) и спектральную доплерометрию.

Таблица 1

### Система классификации волн эндометрия

Тип волн	Описание
Цервико-фундальные	Направлены от шейки матки к дну
Фундо-цервикальные	Направлены от дна к шейке матки
Противоположные	Начинающиеся одновременно в шейке матки и в дне
Случайные	Начинающиеся в различных очагах
Нет волн	Нет видимой активности

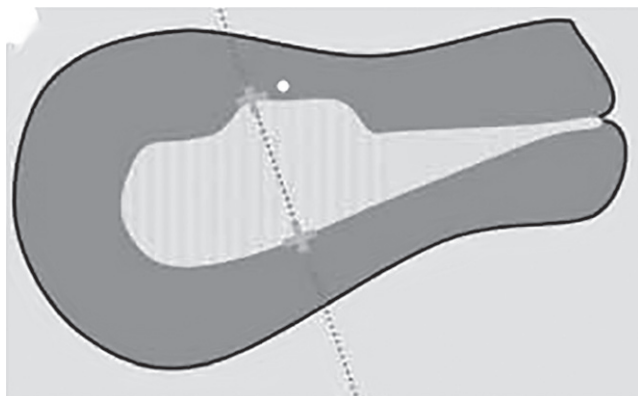


Рис. 1. Методика измерения ТЭ

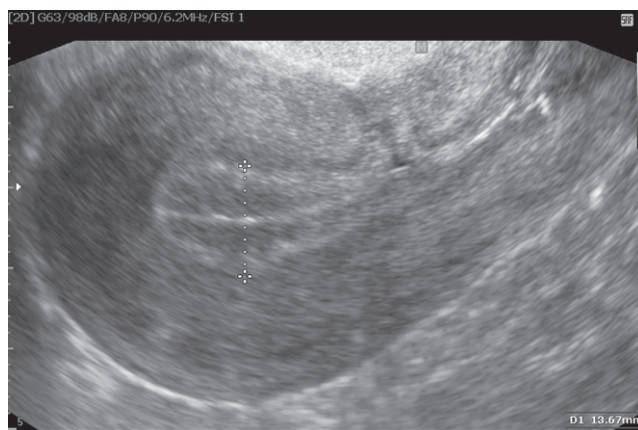


Рис. 2. Измерение ТЭ

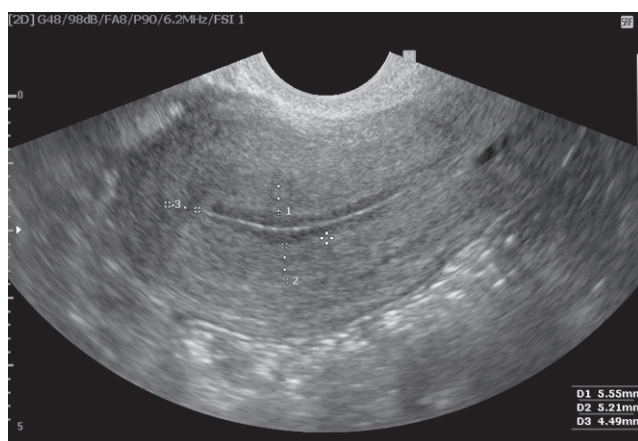


Рис. 3. Измерение толщины переходной зоны

При ЦДК обращали внимание на степень и симметричность васкуляризации миометрия; проводили визуализацию всех ветвей сосудистого дерева матки (маточных, аркуатных, радиальных, базальных, спиральных артерий). Изучение кровотока производили в правой (ПМА) и левой (ЛМА) маточных артериях. Для этого визуализировали сагиттальный разрез матки и цервикальный канал. Затем датчик перемещали в боковом направлении до визуализации

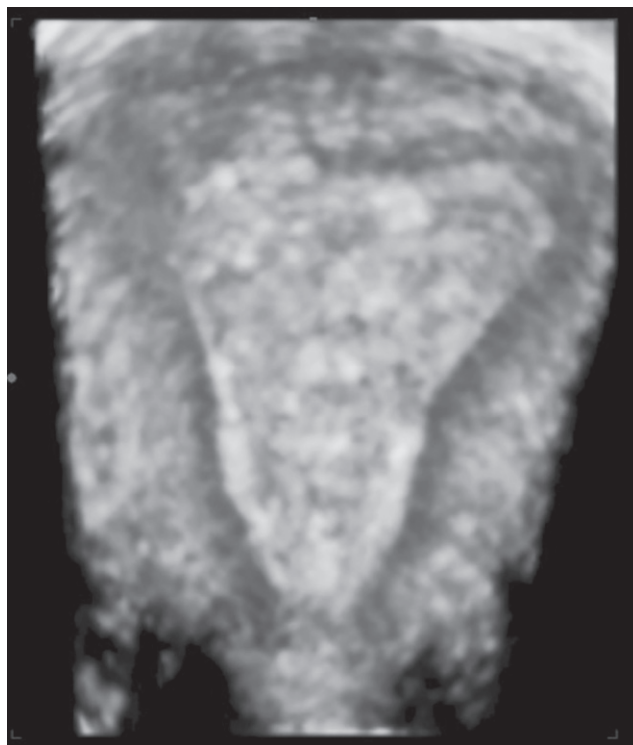


Рис. 4. Переходная зона в режиме цифровой трехмерной реконструкции

зации парацервикального сосудистого сплетения и идентифицировали каждую маточную артерию на уровне перешейка, где она делится на нисходящую и восходящую ветви.

Включали спектральный доплер, получали спектр кривых скоростей кровотока (КСК) в каждой маточной артерии. Измерения проводили в восходящей ветви маточной артерии в наиболее прямолинейном участке при большом увеличении интересующей области перпендикулярно оси сосуда в том месте, где она отдает ветви к телу матки, — дугообразные артерии [11]. Оценивали величину угло-независимых индексов пульсационного индекса (ПИ) и индекса резистентности (ИР), пиковую систолическую скорость (ПСС), конечную диастолическую скорость (КДС), что отражается на экране монитора. Углонезависимые индексы рассчитывали автоматически по предустановленным формулам при автоматической трассировке спектра. Анализировали спектр КСК, а именно наличие патологического спектра — диастолической выемки, аномального пика С, реверсного кровотока в диастолу (рис. 5).

Эндометриальный кровоток классифицировали по количественной балльной оценке (рис. 6, 7) [7]:



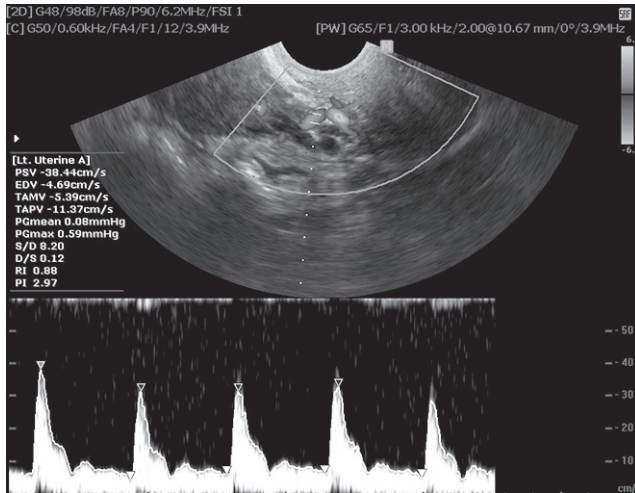


Рис. 5. Оценка кровотока в маточных артериях

- 1 балл — отсутствие кровотока (а);
- 2 балла — минимальный кровоток (b);
- 3 балла — умеренный кровоток (с);
- 4 балла — интенсивный кровоток (d).

Далее проводили 3D-исследование, изучали форму полости матки, отмечали наличие аномальной полости.

В яичниках исследовали структуру и наличие новообразований. Проводили подсчет количества фолликулов в протоколе стимуляции яичников, рассчитывали диаметр лидирующего фолликула. У фолликула округлой формы диаметр измеряли от одной внутренней стенки до другой, у фолликула овальной формы измерение проводили по формуле:

$$(P1 + P2 + P3)/3,$$

где P1, P2 и P3 — соответственно максимальный, минимальный и косой размеры фолликула [12].

При УЗ-мониторинге после проведения протокола стимуляции яичников подсчитывали количество аспирированных при пункции фолликулов и количество полученных ооцитов. Оценивали число полученных эмбрионов в результате их культивирования, отмечали количество витрифицированных эмбрионов и количество эмбрионов, перенесенных в изучаемом цикле ВРТ.

По результатам проведенных программ ЭКО женщины были разделены на 2 группы: основную группу (ОГ) составили 60 пациенток, у которых клиническая беременность наступила; в группу сравнения (ГС) вошла 61 пациентка, у которой клиническая беременность не наступила. Средний возраст обследованных достоверно различался и в ОГ составил 33 [32; 35] года, в ГС — 35 [32; 38] лет ( $p=0,002$ ).

Проведена сравнительная оценка УЗ-критериев у пациенток с бесплодием, находившихся в программе ВРТ в зависимости от наступления имплантации.

## Результаты и обсуждение

**УЗ-исследование матки.** У 52 ( $85,0 \pm 4,6$ ) пациенток ОГ и 51 ( $85,2 \pm 4,5$ ) из ГС матка находилась в *anteflexio*, у 9 ( $15,0 \pm 4,6$ ) ОГ и 9 ( $14,8 \pm 4,5$ ) ГС ( $p=0,970$ ) — в *retroflexio*.

При измерении линейных размеров матки выявлены достоверные различия по ее длине: в ОГ она составила 55 [49; 60] мм, в ГС — 52 [48; 56] мм ( $p=0,006$ ) (табл. 2).

При оценке миометрия, органов малого таза достоверные различия выявлены у пациенток с миомой матки небольших размеров: 12 пациенток ( $20,0 \pm 5,2$ ) ОГ и 32 ( $52,5 \pm 6,4$ ) — ГС

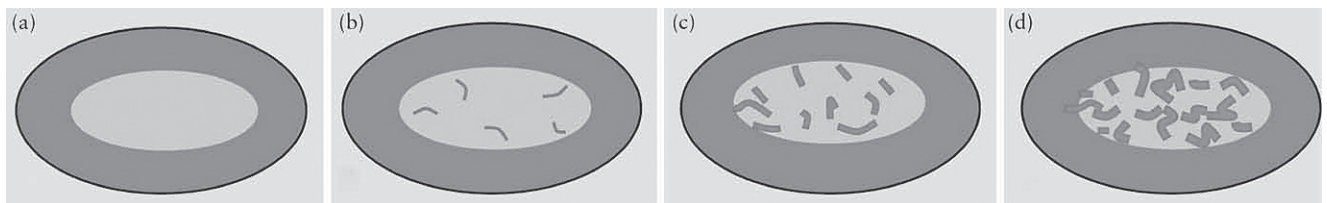


Рис. 6. Схема ЦДК эндометриального кровотока

Таблица 2

### Размеры матки

Показатель	ОГ	ГС	p
Длина матки, мм	55 [49; 60]	52 [48; 56]	0,006
Толщина, мм	40 [36; 45]	40 [36; 44]	0,848
Ширина матки, мм	55 [50; 60]	53 [50; 60]	0,369
Объем матки, см <sup>3</sup>	61,5 [46,4; 73,2]	63,2 [45,9; 76,9]	0,908

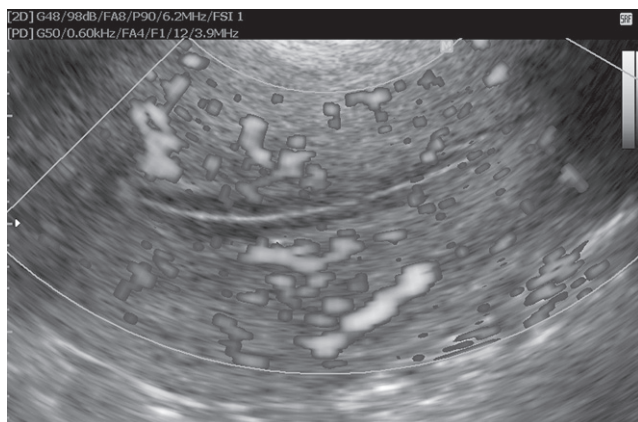


Рис. 7. Минимальный эндометриальный кровоток

( $p < 0,001$ ) (табл. 3). При анализе пациенток с выявленным эндометриозом достоверные различия выявлены у пациенток с НГЭ. Поверхностные формы НГЭ имели 10 ( $16,7 \pm 4,8$ ) пациенток ОГ и 28 ( $45,9 \pm 6,4$ ) — ГС ( $p < 0,001$ ); глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ) диагностирован у 6 ( $10,0 \pm 3,9$ ) пациенток ОГ и 16 ( $26,2 \pm 5,6$ ) — ГС ( $p = 0,021$ ).

**Оценка состояния эндометрия.** В табл. 4 отмечено, что ТЭ максимальная у обследованных достоверно различалась и в ОГ составила  $10,2$  [ $9,1$ ;  $11,9$ ] мм, в ГС —  $9,0$  [ $8,1$ ;  $11,0$ ] мм ( $p = 0,014$ ). При изучении минимальной ТЭ, а также при расчете средней величины ТЭ достоверных различий между группами выявлено не было. В рамках исследования нами проведен анализ разности ТЭ у каждой пациентки одним исследователем на одном оборудовании. Исследуемые группы по данному критерию не различались, однако необходимо отметить, что максимальная разность ТЭ составила  $2,5$  мм.

При изучении толщины переходной зоны межгрупповых различий не выявлено ( $p = 0,476$ ).

При анализе структуры эндометрия установлено, что большинство пациенток обеих групп имели структуру типа С: в ОГ — 45 ( $75,0 \pm 5,6$ ), в ГС — 40 ( $65,6 \pm 6,1$ ) ( $p = 0,407$ ); структуру типа В фиксировали у 15 пациенток ( $25,0 \pm 5,6$ ) ОГ, у 19 ( $31,2 \pm 5,9$ ) — ГС ( $p = 0,466$ ); эндометрий типа А у женщин ОГ не визуализировали, 2 ( $3,3 \pm 2,3$ ) пациентки ГС ( $p = 0,183$ ) имели данную структуру.

Большинство пациенток обеих групп имели нормальную форму полости матки: 55 ( $91,7 \pm 3,6$ ) — ОГ, 54 ( $88,5 \pm 4,1$ ) — ГС ( $p = 0,577$ ). При анализе состояния полости матки выявлены достоверные различия у пациенток с аномалиями формы: они наблюдались у 4 ( $6,6 \pm 3,2$ ) пациенток ГС, в то время как у пациенток ОГ аномалии формы полости не регистрировались ( $p = 0,045$ ).

**Кровоток в маточных артериях.** Анализ показателей кровотока выявил асимметрию цифровых значений систолической скорости кровотока ПМА и ЛМА. Обнаружены достоверные различия по ПСС ЛМА: в ОГ ПСС составила  $38$  [ $31$ ;  $46$ ] см/с, в ГС —  $35$  [ $30$ ;  $48$ ] см/с ( $p = 0,028$ ). В ПМА при оценке скоростей кровотока достоверной разницы не получено.

Уголнезависимые индексы среди пациенток имели монотонные значения и достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ).

У большинства пациенток обеих групп регистрировали аномальные формы КСК, однако частота нарушений была сопоставима.

**Кровоток в эндометрии.** При анализе структуры эндометриального кровотока межгрупповых

Таблица 3

**Оценка миометрия и органов малого таза**

Патология	ОГ		ГС		p
	n	$p \pm Sp$	n	$p \pm Sp$	
Аденомиоз	33	$55,0 \pm 6,4$	38	$62,3 \pm 6,2$	0,415
Миома матки	12	$20,0 \pm 5,2$	32	$52,5 \pm 6,4$	$< 0,001$
Поверхностные формы НГЭ	10	$16,7 \pm 4,8$	28	$45,9 \pm 6,4$	$< 0,001$
ГИЭ	6	$10,0 \pm 3,9$	16	$26,2 \pm 5,6$	0,021

Таблица 4

**Толщина эндометрия**

ТЭ, мм	ОГ	ГС	p
Максимальная	$10,2$ [ $9,1$ ; $11,9$ ]	$9,0$ [ $8,1$ ; $11,0$ ]	0,014
Минимальная	$8,3$ [ $7,5$ ; $9,7$ ]	$8,9$ [ $7,7$ ; $10,6$ ]	0,703
Средняя	$8,7$ [ $8,3$ ; $10,1$ ]	$9,1$ [ $8,1$ ; $11,1$ ]	0,780
Разность ТЭ	$1,3$ [ $0,7$ ; $1,7$ ]	$0,8$ [ $0,4$ ; $1,8$ ]	0,246

различий выявлено не было. У пациенток обеих групп наиболее часто регистрировали минимальный кровоток в эндометрии (1 балл): у 34 пациенток ( $56,7 \pm 6,4$ ) ОГ и 35 ( $57,4 \pm 6,3$ ) — ГС ( $p=0,969$ ); умеренный кровоток (2 балла) регистрировали у 19 ( $31,7 \pm 6,0$ ) пациенток ОГ и 20 ( $2,8 \pm 6,0$ ) — ГС ( $p=0,816$ ). Отсутствие кровотока регистрировали у 5 ( $8,3 \pm 3,6$ ) пациенток ОГ и 5 ( $8,2 \pm 3,5$ ) — ГС ( $p=0,845$ ).

#### Оценка перистальтики эндометрия.

По критерию «наличие/отсутствие перистальтической активности эндометрия» выявлены достоверные различия. В табл. 5 указано, что волны эндометрия регистрировались у 38 ( $63,3 \pm 6,2$ ) пациенток ОГ и у 24 ( $39,3 \pm 6,3$ ) пациенток ГС ( $p=0,008$ ).

При оценке направления волн выявлены достоверные различия между группами пациенток, имевших волны противоположной направленности: ОГ — 23 ( $38,0 \pm 6,3$ ), ГС — 11 ( $18,0 \pm 4,9$ ) ( $p=0,0014$ ). Структура направленности перистальтических волн в исследуемых группах представлена на рис. 8.

При анализе длительности и частоты перистальтических волн достоверных различий не

установлено: длительность в ОГ составила 10 [7; 18] с, в ГС — 10 [7; 15] с ( $p=0,386$ ); частота в ОГ составила 3 [2; 4] сокращения/мин, в ГС — 3 [3; 3] сокращения/мин ( $p=0,945$ ).

**Исследование яичников.** Общее количество фолликулов в яичниках достоверно не различалось: в ОГ — 10 [7; 13], в ГС — 9 [5; 13] ( $p=0,396$ ).

При измерении диаметра лидирующего фолликула установлены достоверные различия в правом яичнике: в ОГ — 18 [17; 19] мм, в ГС — 17 [15; 18] мм ( $p=0,011$ ), в левом яичнике различий не выявлено; диаметр лидирующего фолликула составил: в ОГ — 18 [16; 18] мм, в ГС — 18 [15; 18] мм ( $p=0,433$ ). То есть критерием назначения триггера овуляции с целью улучшения исходов имплантации является размер лидирующего фолликула не менее 18 мм.

Представленные данные свидетельствуют о влиянии таких УЗ-критериев, как толщина эндометрия, ПСС в одной из маточных артерий, перистальтика эндометрия, аномалия формы полости матки на наступление клинической беременности. Поэтому данные показатели

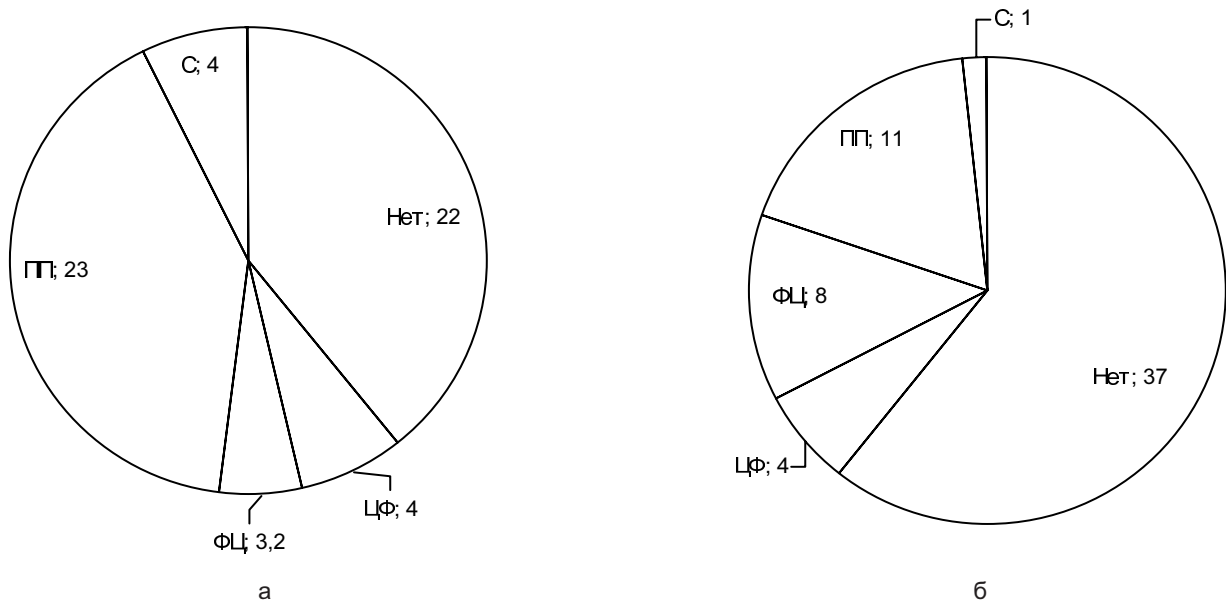


Рис. 8. Структура направленности перистальтических волн: а — ОГ; б — ГС

Таблица 5

#### Перистальтика эндометрия

Тип волн	ОГ		ГС		p
	n	$p \pm Sp$	n	$p \pm Sp$	
Цервико-фундальные	4	$6,7 \pm 5,0$	4	$6,6 \pm 7,6$	0,501
Фундо-цервикальные	7	$11,7 \pm 6,3$	8	$13,1 \pm 9,6$	0,182
Противоположные	23	$38,0 \pm 6,3$	11	$18,0 \pm 4,9$	0,0014
Случайные	4	$6,7 \pm 5,0$	1	$1,6 \pm 4,1$	0,334
Нет волн	22	$36,6 \pm 6,2$	37	$60,6 \pm 6,3$	0,008

можно использовать для прогнозирования исходов программ ВРТ. Также с учетом ранее опубликованных нами данных в качестве предиктора имплантации эмбриона можно использовать возраст пациентки и уровень антимюллерова гормона (АМГ). Для этого с помощью ROC-анализа были рассчитаны пороговые значения количественных показателей для прогнозирования имплантации, определяли их чувствительность и специфичность. Данные представлены в табл. 6 и 7.

Независимо от проводимых протоколов ЭКО и их исходов существуют большие различия между естественным циклом и гормонально вызванной контролируемой гиперстимуляцией овуляции. При контролируемой стимуляции в условиях мультифолликулярного роста фоновое состояние и течение менструального цикла полностью отличаются от естественного цикла. В цикле стимуляции суперовуляции происходит ускоренное созревание эндометрия [13]. В процессе подготовки к программам ВРТ оценку эндометрия проводят в различные фазы менструального цикла, также в день предполагаемого «окна имплантации». В течение циклов контролируемой стимуляции овуляции УЗ-мониторинг проводят в день пункции ооцитов, в день ПЭ, а также в день введения триггера овуляции [13—16]. Изучение эндометрия с целью предикции исходов ВРТ в большинстве случаев осуществляют в пролиферативную фазу, то есть в день введения триггера овуляции. Это связано с морфологическими изменениями, происходящими в эндометрии — усилением пролиферации

и утолщением эндометрия, которые отражают восприимчивость (рецептивность) эндометрия и открытие «окна имплантации». Также большое значение в этот период имеет оценка синхронизации созревания фолликулов с рецептивностью эндометрия. Необходимо отметить, что на данном этапе происходит оценка критериев назначения триггера финального созревания ооцитов и может приниматься решение о ПЭ или сегментации цикла, исходя из особенностей проведенного УЗИ.

В результате проведенного сравнительного анализа выявлены особенности УЗ-характеристик эндометрия, матки, яичников, определяющих исходы программ ВРТ.

ТЭ является самым важным и наиболее изученным параметром анатомической оценки. Несмотря на множество проведенных исследований, в настоящее время отсутствует общепринятое понятие размеров «тонкого» эндометрия, поэтому разные авторы под пороговой величиной подразумевают различную толщину и приводят разную ее частоту встречаемости. Это связано с тем, что нет единого «правильного» дня, общепринятого для проведения исследований. Также ограничением использования данного параметра является возможность воспроизводимости оценки ТЭ. Еще в 1994 г. Karlsson и соавт. описали среднее несоответствие в 1,5 мм при измерениях эндометрия опытными и неопытными специалистами УЗ-диагностики.

В результате проведенного исследования выявлено, что ТЭ не является постоянной

Таблица 6

#### Характеристики ROC-кривых потенциальных факторов наступления клинической беременности в циклах ЭКО

Переменная	AUC	95 % ДИ	p
Возраст, лет	0,36±0,058	0,25—0,48	0,022
АМГ, нг/мл	0,70±0,055	0,60—0,81	0,001
ПСС в маточной артерии, см/с	0,66±0,057	0,55—0,78	0,007
ТЭ, мм	0,73±0,053	0,62—0,83	<0,001
Длина матки, мм	0,73±0,053	0,62—0,83	<0,001

Таблица 7

#### Пороговые значения УЗ-показателей

Показатель	Cut-off	Чувствительность, %	Специфичность, %
Возраст, лет	34 и менее	64,0	74,0
АМГ, нг/мл	2,4 и более	70,2	60,0
ПСС в маточной артерии, см/с	37 и более	62,5	70,7
ТЭ, мм	9,6 и более	75,0	70,0
Длина матки, мм	55 и более	70,0	74,1

и неизменной величиной. В настоящем исследовании показано, что максимальное различие при измерении ТЭ одним исследователем составило 2,5 мм, связано это с наличием перистальтической активности эндометрия. Так как по показателю «максимальная ТЭ» получены достоверные различия, то мы считаем целесообразным в качестве критерия наступления имплантации использование величины «ТЭ», измеренной в период релаксации матки. В связи с вышеизложенным использование ТЭ в качестве единственного инструмента для прогнозирования имплантации, а также для принятия решения об отмене проводимого цикла и о замораживании эмбрионов не оправдано.

Длина матки ассоциировалась с благоприятными исходами программ ВРТ. Потенциальные механизмы, лежащие в основе более низкой вероятности имплантации у пациенток с меньшей величиной длины матки, включают анатомические и гормональные причины. Низкие значения длины матки могут свидетельствовать о дефиците или избытке эстрогена, что неблагоприятно влияет на успешность цикла и способствует асинхронному созреванию эндометрия и его неадекватной рецептивности [18, 19]. Исследований взаимосвязи между длиной матки и исходами фертильности как в группе ВРТ, так и в общей популяции немного. Полученные результаты соотносятся с опубликованным в 2013 г. анализом 8981 цикла ВРТ у 5120 пациенток, в котором говорится, что женщины с наименьшей длиной матки имеют более низкие показатели живорождения и более высокие показатели самопроизвольных абортов [19].

При оценке маточной гемодинамики большинство исследований посвящено изучению эндометриального кровотока [7, 9, 17, 20]. В нашем исследовании наличие эндометриального кровотока не ассоциировалось с увеличением частоты имплантации. Возможно, это связано с субъективностью применяемой классификации [7]. При исследовании кровотока в маточных артериях выявлено, что ПСС в одной из маточных артерий 37 см/с и выше ассоциирована с наступлением клинической беременности. Так как достоверные различия выявлены в одной из маточных артерий, необходимо дополнительное исследование, касающееся возможности использования средних значений ПСС в маточных артериях. В клинической практике при доплерометрии маточные

артерии относительно легко определяются, при этом возможность объективно оценить абсолютные скорости кровотока и ПСС может использоваться в качестве предиктора имплантации.

Сократительная активность эндометрия имеет особое место в наступлении беременности [6]. Установлено, что имплантация происходила достоверно чаще у пациенток с наличием перистальтики эндометрия. Необходимо отметить, что волны противоположной направленности, то есть начинающиеся одновременно в шейке матки и в дне матки, достоверно ассоциировались с наступлением клинической беременности. Цервико-фундальные волны обеспечивают транспорт эмбриона, а фундо-цервикальные одновременно препятствуют его движению по направлению к устьям маточных труб и обеспечивают оптимальные условия для имплантации эмбриона. Таким образом, наличие волн эндометрия можно использовать в качестве предиктора имплантации. Мы пришли к выводу, что отсутствие сократительной активности эндометрия нарушает транспорт сперматозоидов и эмбрионов и приводит к снижению фертильности.

На исходы программ ВРТ оказывают неблагоприятное влияние аномалии формы полости матки [21]. В таких случаях врачу-специалисту важно выбрать оптимальное место эмбриотрансфера. По данным исследований, при нормальной полости матки исходы беременности не зависят от размещения эмбриона, однако при аномалиях матки размещение эмбриона в среднем отделе полости матки дает лучший результат [22, 23].

### Выводы

1. В результате проведения УЗ-оценки эндометрия достоверно установлено, что пороговым значением ТЭ для успешного прогнозирования имплантации в циклах ЭКО является 9,6 мм с чувствительностью 75 % и специфичностью 70 %.

2. Длина матки 55 мм ассоциирована с наступлением имплантации с чувствительностью 70 % и специфичностью 74,1 %.

3. Наличие миомы матки малых размеров, поверхностных форм наружного генитального эндометриоза, глубокого инфильтративного эндометриоза ухудшает прогноз имплантации в программе ВРТ.

4. Гемодинамическим фактором, определяющим наступление имплантации, можно считать пиковую систолическую скорость хотя бы в одной из маточных артерий 37 см/с и более с чувствительностью 62,5 % и специфичностью 70,7 %.

5. Перистальтика эндометрия статистически значимо чаще регистрировалась в группе пациенток с наступившей имплантацией.

6. В качестве критерия наступления имплантации эмбриона целесообразно использование величины толщины эндометрия, измеренной в период релаксации матки.

7. Наличие волн противоположной направленности повышает шансы имплантации эмбриона в циклах ВРТ.

8. Аномалии полости матки сопряжены с нарушениями имплантации в циклах ВРТ.

9. Комплексный подход к УЗ-оценке состояния эндометрия в клинической практике помогает прогнозировать исходы программ ВРТ с целью повышения их эффективности.

#### Контактная информация:

Турок Инесса Вячеславовна — врач ультразвуковой диагностики, зав. отделением ультразвуковой диагностики. Городская гинекологическая больница. Ул. Сеницкая, 53, 220007 г. Минск. Сл. тел. +375 17 227-07-66.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kasius A., Smit J. G., Torrance H. L. et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2014; 20(4): 530—41.
2. Franasiak J. M., Holoch K. J., Yuan L. et al. Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression versus  $\alpha\beta\gamma 3$  testing in women with unexplained infertility. *Fertility and sterility*. 2014; 101(6): 1724—31.
3. Кузнецова И. В., Землина Н. С., Рашидов Т. Н. и др. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения. *Эффективная фармакотерапия*. 2015; 5: 42—9.
4. Усольцева Е. О. Структурно-функциональные особенности эндометрия у женщин с повторными неудачами в программах ЭКО, возможные подходы к восстановительной терапии (клинико-экспериментальное исследование): автореф. ... дис. канд. мед. наук. 2017. 12 с.
5. Улезко Е. А., Булгак А. Г., Кушнеров А. И. и др. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза, плода, поверхностных органов, головного мозга и тазобедренных суставов у детей, сердца и сосудов (показания, оборудование, технические характеристики и унифицированные протоколы). *Инструкция по применению: утв. МЗ РБ 03.10.2008, рег. № 076-0708*. 2008.
6. Van Gestel I., Jland I., Evers M. M. et al. Complex endometrial wave-patterns in IVF. *Fertility and Sterility*. 2007; 88(3): 612—5.
7. Leone F. P. G., Timmerman D., Bourne T. et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2010; 35(1): 103—12.
8. Gonen Y., Casper R. F. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization. *J. Vitro Fertilization and Embryo Transfer*. 1990; 7(3): 146—52.
9. Singh N., Bahadur A., Mittal S. et al. Predictive value of endometrial thickness, pattern and sub-endometrial blood flows on the day of hCG by 2D doppler in in-vitro fertilization cycles: A prospective clinical study from a tertiary care unit. *J. Hum. Reprod. Sci*. 2011; 4(1): 29.
10. Maged A. M., Ramzy A. M., Ghar M. A. et al. 3D ultrasound assessment of endometrial junctional zone anatomy as a predictor of the outcome of IC SI cycles. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2017; 212: 160—5.
11. Bhide A., Acharya G., Baschat A. et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2021; 58(2): 331—9.
12. Son W. Y., Chung J. T., Herrero B. et al. Selection of the optimal day for oocyte retrieval based on the diameter of the dominant follicle in hCG-primed in vitro maturation cycles. *Hum. Reprod*. 2008; 23(12): 2680—5.
13. Van Vaerenbergh I., Fatemi H. M., Blockeel C. et al. Progesterone rise on HCG day in GnRH antagonist/rFSH stimulated cycles affects endometrial gene expression. *Reprod. Biomed. Online*. 2011; 22(3): 263—71.
14. Багдасарян Л. А., Корнеева И. Е. Толщина эндометрия: предиктор эффективности программ ЭКО/ICSI (обзор литературы). *Гинекология*. 2018; 20(1): 113—6.
15. Боярский К. Ю., Гайдюков С. Н., Пальченко Н. А. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2013; 4: 51—60.
16. McWilliams G. D., Frattarelli J. L. Changes in measured endometrial thickness predict in vitro fertilization success. *Fertility and Sterility*. 2007; 88(1): 74—81.
17. Craciunas L., Gallos I., Chu J. et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*. 2019; 25(2): 202—23.
18. Dandolu V., Singh R., Lidicker J. et al. BMI and uterine size: is there any relationship? *Int. J. Gynecol. Pathology*. 2010; 29(6): 568—71.
19. Hawkins L. K., Correia K. F., Srouji S. S. et al. Uterine length and fertility outcomes within a cohort of in vitro fertilization (IVF) patients. *Fertility and Sterility*. 2013; 100(3): 32—3.
20. Wang J., Xia F., Zhou Y., et al. Association between Endometrial/Subendometrial Vasculature and Embryo Transfer Outcome: A Meta-analysis and Subgroup Analysis. *J. Ultrasound Med*. 2018; 37(1): 149—63.
21. Ludwin A., Coelho Neto M. A., Ludwin I. et al. Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): diagnostic criteria for T-shaped uterus. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2020; 55(6): 815—29.

22. Sun Y., Fang L., Su Y., Guo Y. Uterine cavity shape and the best site for embryo transfer. *Int. J. Gynecol. Obstetrics*. 2009; 105(2): 140—4.
23. Saravelos S. H., Cocksedge K. A., Li T. C. The pattern of pregnancy loss in women with congenital uterine anomalies and recurrent miscarriage. *Reprod. Biomed. Online*. 2010; 20(3): 416—22.

## REFERENCES

1. Kasius A., Smit J. G., Torrance H. L. et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2014; 20(4): 530—41.
2. Frasiak J. M., Holoch K. J., Yuan L. et al. Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression versus  $\alpha\beta\gamma 3$  testing in women with unexplained infertility. *Fertility and sterility*. 2014; 101(6): 1724—31.
3. Kuznetsova I. V., Zemlina N. S., Rashidov T. N. i dr. The problem of thin endometrium and possible solutions. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015; 5: 42—9. [(in Russian)]
4. Usol'tseva E. O. Structural and functional features of the endometrium in women with repeated failures in IVF programs, possible approaches to rehabilitation therapy (clinical and experimental study): avtoref. ... dis. kand. med. nauk. 2017. 12 s. [(in Russian)]
5. Ulezko E. A., Bulgak A. G., Kushnerov A. I. i dr. Ultrasound examination of the organs of the abdominal cavity and retroperitoneal space, small pelvis, fetus, superficial organs, brain and hip joints in children, heart and blood vessels (indications, equipment, technical specifications and unified protocols). *Instruktsiya po primeneniyu: utv. MZ RB 03.10.2008, reg. № 076-0708*. 2008. [(in Russian)]
6. Van Gestel I., Jland I., Evers M. M. et al. Complex endometrial wave-patterns in IVF. *Fertility and Sterility*. 2007; 88(3): 612—5.
7. Leone F. P. G., Timmerman D., Bourne T. et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010; 35(1): 103—12.
8. Gonen Y., Casper R. F. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization. *J. Vitro Fertilization and Embryo Transfer*. 1990; 7(3): 146—52.
9. Singh N., Bahadur A., Mittal S. et al. Predictive value of endometrial thickness, pattern and sub-endometrial blood flows on the day of hCG by 2D doppler in in-vitro fertilization cycles: A prospective clinical study from a tertiary care unit. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2011; 4(1): 29.
10. Maged A. M., Ramzy A. M., Ghar M. A. et al. 3D ultrasound assessment of endometrial junctional zone anatomy as a predictor of the outcome of IC SI cycles. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 212: 160—5.
11. Bhide A., Acharya G., Baschat A. et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2021; 58(2): 331—9.
12. Son W. Y., Chung J. T., Herrero B. et al. Selection of the optimal day for oocyte retrieval based on the diameter of the dominant follicle in hCG-primed in vitro maturation cycles. *Hum. Reprod.* 2008; 23(12): 2680—5.
13. Van Vaerenbergh I., Fatemi H. M., Blockeel C. et al. Progesterone rise on HCG day in GnRH antagonist/rFSH stimulated cycles affects endometrial gene expression. *Reprod. Biomed. Online*. 2011; 22(3): 263—71.
14. Bagdasaryan L. A., Korneeva I. E. Endometrial thickness: a predictor of the effectiveness of IVF/ICSI programs (literature review). *Ginekologiya*. 2018; 20(1): 113—6. [(in Russian)]
15. Boyarskiy K. Yu., Gaydukov S. N., Pal'chenko N. A. Modern view on the problem of receptivity and thin endometrium in ART programs (literature review). *Problemy Reproduktsii*. 2013; 4: 51—60. [(in Russian)]
16. McWilliams G. D., Frattarelli J. L. Changes in measured endometrial thickness predict in vitro fertilization success. *Fertility and Sterility*. 2007; 88(1): 74—81.
17. Craciunas L., Gallos I., Chu J. et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*. 2019; 25(2): 202—23.
18. Dandolu V., Singh R., Lidicker J. et al. BMI and uterine size: is there any relationship? *Int. J. Gynecol. Pathology*. 2010; 29(6): 568—71.
19. Hawkins L. K., Correia K. F., Srouji S. S. et al. Uterine length and fertility outcomes within a cohort of in vitro fertilization (IVF) patients. *Fertility and Sterility*. 2013; 100(3): 32—3.
20. Wang J., Xia F., Zhou Y., et al. Association between Endometrial/Subendometrial Vasculature and Embryo Transfer Outcome: A Meta-analysis and Subgroup Analysis. *J. Ultrasound Med.* 2018; 37(1): 149—63.
21. Ludwin A., Coelho Neto M. A., Ludwin I. et al. Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): diagnostic criteria for T-shaped uterus. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; 55(6): 815—29.
22. Sun Y., Fang L., Su Y., Guo Y. Uterine cavity shape and the best site for embryo transfer. *Int. J. Gynecol. Obstetrics*. 2009; 105(2): 140—4.
23. Saravelos S. H., Cocksedge K. A., Li T. C. The pattern of pregnancy loss in women with congenital uterine anomalies and recurrent miscarriage. *Reprod. Biomed. Online*. 2010; 20(3): 416—22.

Поступила 31.03.2022.

Принята к печати 24.06.2022.



<sup>1</sup>М. А. ЕРМОЛОВИЧ, <sup>1</sup>Е. О. САМОЙЛОВИЧ, <sup>2</sup>М. В. БЕЛУГА, <sup>3</sup>М. В. АРТЮШЕВСКАЯ

## ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕИММУННОЙ ВОДЯНКИ ПЛОДА ПАРВОВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ИНФЕКЦИИ

<sup>1</sup>РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь, <sup>2</sup>РНПЦ «Мать и дитя», Минск, Беларусь, <sup>3</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

**Цель.** Установить связь частоты возникновения водянки плода парвовирусной этиологии со стадиями эпидемического процесса инфекции.

**Материал и методы.** Диагностику парвовирусной инфекции проводили на основании выявления специфических IgM-антител и ДНК парвовируса В19 в сыворотке крови беременной женщины и новорожденного или в материале аутопсии плодов.

**Результаты.** В период 2012—2021 гг. в Беларуси зарегистрирован один эпидемический подъем парвовирусной инфекции длительностью 2 года (2015—2016). За этот же десятилетний период подтверждено 18 случаев неиммунной водянки плода, обусловленной парвовирусом В19, которые выявлялись с одинаковой частотой (от 1 до 3 случаев в год) в периоды как подъема, так и спада заболеваемости парвовирусной инфекцией в стране. Парвовирусной инфекцией обусловлено 23,7 % случаев неиммунной водянки плода, частота их возникновения составила 1,7 на 100 000 новорожденных, что соответствует аналогичным показателям в развитых странах мира.

**Заключение.** Представленные данные свидетельствуют о высоком уровне выявления и диагностики водянки плода парвовирусной этиологии в Республике Беларусь. Ежегодно подтверждалось от 1 до 3 случаев заболевания, частота их возникновения не была связана со стадиями эпидемического процесса инфекции. Исследование случаев неиммунной водянки плода с целью установления этиологической роли парвовируса В19 следует проводить независимо от общего уровня заболеваемости парвовирусной инфекцией в стране.

**Ключевые слова:** парвовирусная инфекция человека, заболеваемость, неиммунная водянка плода, лабораторная диагностика.

**Objective.** To establish the relationship between the incidence of fetal hydrops caused by parvovirus B19 and the epidemic stages of the infection.

**Materials and methods.** Diagnosis of parvovirus infection was based on the detection of specific IgM and DNA of parvovirus B19 in the blood serum of pregnant woman and a newborn or in the autopsy materials of the fetus.

**Results.** In 2012—2021 in Belarus one epidemic rise of parvovirus infection lasting two years (2015—2016) was registered. During the same ten-year period in total 18 cases of fetal hydrop caused by parvovirus B19 were confirmed, which were detected with the same frequency (from 1 to 3 cases per year), during both rise and fall of in the incidence of parvovirus infection in the country. Parvovirus infection was revealed in 23.7 % of cases of non-immune fetal hydrops, the incidence of its was 1.7 per 100,000 newborns, that similar to indicators in the developed countries.

**Conclusions.** The data obtained indicate a high level of detection and diagnosis of non-immune fetal hydrops caused by parvovirus B19 in Belarus. From 1 to 3 cases were confirmed annually and its incidence was not related to the epidemic stage of the infection. Therefore, the examination of non-immune fetal hydrops on parvovirus B19 etiology should be carried out regardless of the current incidence rate of parvovirus infection in the country.

**Key words:** human parvovirus infection, morbidity, non-immune fetal hydrops, laboratory diagnostics

HEALTHCARE. 2022; 8: 16—22.

FREQUENCY OF NON-IMMUNE FETAL HYDROPS CAUSED BY PARVOVIRUS B19 AT DIFFERENT STAGES OF THE EPIDEMIC PROCESS OF INFECTION

M. A. Yermolovich, E. O. Samoilovich, M. V. Beluga, M. V. Artyushevskaya

Парвовирусная инфекция человека широко распространена в мире и характеризуется разнообразием клинических проявлений. Наряду с основной, экзантемной, формой заболевания (инфекционная эритема или пятая болезнь), у взрослых лиц инфицирование часто сопровож-

дается артропатиями, а также, как и при других вирусных инфекциях, может иметь разную степень тяжести клинических проявлений или протекать субклинически [1]. Анализ заболеваемости парвовирусной инфекцией, проведенный в разных странах, свидетельствует о циклическом характере ее



эпидемического процесса, при этом длительность периодов между подъемами заболеваемости может значительно варьировать, составляя от 2 до 9 лет [2, 3]. Первичное инфицирование преимущественно происходит в возрасте 3—10 лет, однако многочисленные исследования, в том числе проведенные в Республике Беларусь, свидетельствуют о том, что к 20-летнему возрасту лишь 50—55 % населения имеют специфические антитела, обусловленные предшествующим контактом с возбудителем [4—6]. К возрасту 45 лет в нашей стране доля иммунных заболеваний возрастает до 85 %, что отражает инфицирование значительной части населения в период основного детородного возраста [4].

Одним из наиболее клинически значимых проявлений парвовирусной инфекции является неиммунная водянка плода, которая развивается в случае инфицирования женщины в период беременности. Известно, что парвовирус В19 способен передаваться трансплacentарно, при этом вероятность и тяжесть поражения плода не зависят от наличия и выраженности клинических проявлений заболевания у женщины [7]. В большинстве случаев водянка развивается у плода через 3—10 нед после заболевания женщины [8, 9], однако риск внутриутробной передачи инфекции сохраняется до 12—15 нед и более [10].

Основным патогенетическим механизмом повреждений плода при парвовирусной инфекции считается анемия, которая развивается в результате разрушения прекурсоров эритроцитов. Среди известных к настоящему времени возбудителей парвовирус В19 является наиболее значимым этиологическим агентом, вызывающим фетальную анемию [11]. Плод особенно чувствителен к воздействию вируса во втором триместре беременности, что объясняется наиболее активной экспрессией Р-антигена (основной рецептор для парвовируса В19) в этот период и преимущественным сосредоточением гемопоза в печени плода [11—13]. Во втором триместре вследствие потребностей растущего организма резко (более чем в 30 раз) увеличивается количество эритроцитов, продолжительность жизни которых на стадии печеночного кроветворения вдвое короче (40—70 сут), чем на стадии костномозгового [12], что в сочетании с остальными факторами приводит к быстрому формированию анемии при любых нарушениях эритропоза. Ультразвуко-

вые признаки поражения плода не являются специфическими, поэтому при их обнаружении требуется проведение лабораторного обследования для верификации этиологии заболевания [14]. Частота выявления неблагоприятных последствий инфицирования парвовирусом В19 варьирует в разных исследованиях в зависимости от критериев включения, эпидемической ситуации и использованных методов диагностики, однако до настоящего времени имеющиеся показатели считаются заниженными и требующими дальнейшего уточнения. В большинстве стран отсутствие регистрации и рутинного надзора препятствуют установлению вклада парвовирусной инфекции в патологию человека [15].

С 2005 г. в Республике Беларусь проводится лабораторная верификация парвовирусной инфекции у пациентов с острой экзантемой, выявленных на всей территории страны в рамках надзора за корью и краснухой, а также у лиц, у которых оба эти диагноза на основании серологических и молекулярно-генетических исследований были исключены. Многолетние наблюдения позволили установить цикличность эпидемического процесса парвовирусной инфекции с длительностью эпидемического цикла, составлявшей 8 лет [16]. Начиная с 2012 г. верификация парвовирусной инфекции в стране также проводится для случаев неиммунной водянки плода и включает серологическое исследование и молекулярно-генетическую диагностику как женщины, так и новорожденного или плода [17].

Целью настоящего исследования явился анализ частоты выявления водянки плода парвовирусной этиологии за период 2012—2021 гг. и установление ее связи с эпидемическими циклами парвовирусной инфекции.

### Материал и методы

Верификацию диагноза парвовирусной инфекции проводили на основании выявления IgM-антител к парвовирусу В19 в сыворотке крови или вирусной ДНК в различных биологических образцах. Материал для молекулярно-генетического исследования — сыворотка крови, пуповинная кровь, околоплодные воды, асцитическая жидкость, материал аутопсии плаценты и внутренних органов плода.

Всего за 10-летний период наблюдения лабораторные исследования проведены в 76 случаях

неиммунной водянки плода: в 32 случаях обследованы женщина и новорожденный или плод, в 35 — только женщина, в 9 — только новорожденный.

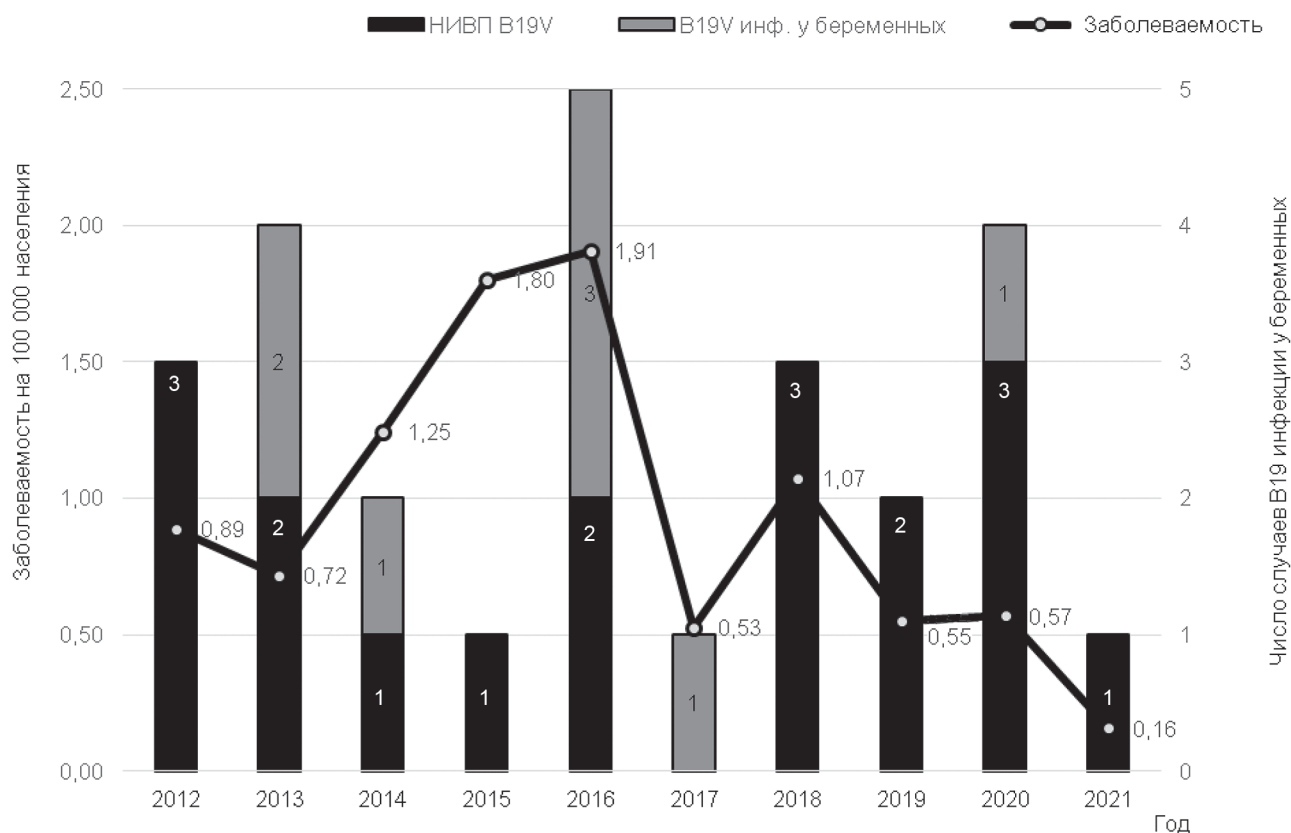
IgM- и IgG-антитела к парвовирусу В19 выявляли при иммуноферментном анализе с использованием соответствующих коммерческих наборов производства Virion/Serion и Euroimmun (Германия) в соответствии с протоколами производителя. ДНК выделяли из 200 мкл клинического образца с помощью набора QIAgen DNA mini kit, Qiagen (Нидерланды). Детекцию ДНК парвовируса В19 проводили методом ПЦР в режиме реального времени с применением коммерческих наборов производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия, (2012—2015) и РНПЦ эпидемиологии и микробиологии (Беларусь, 2016—2021) с качественной оценкой результатов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA 10.0. Для описательного анализа количественные переменные выражали в виде медианы (интерквартильного размаха); для качественных переменных приводили абсолют-

ные количества и частоты в группах в виде процентов (n, %).

### Результаты и обсуждение

В период 2012—2021 гг. при лабораторном обследовании пациентов с острой экзантемой, выявленных в рамках надзора за корью и краснухой, критерии парвовирусной инфекции ежегодно имели от 16 до 180 из них, что соответствовало показателям лабораторно подтвержденной заболеваемости от 0,16 до 1,91 на 100 000 населения (рисунок). В 2012—2014 гг. показатель заболеваемости составлял от 0,89 до 1,25 на 100 000. В 2015 г. он возрос до 1,80 на 100 000 населения и продолжал сохраняться на высоком уровне (1,91 на 100 000) в 2016 г. В дальнейшем произошло резкое снижение заболеваемости до 0,5 на 100 000 населения в 2017 г., и в последующие годы данный показатель существенно не изменялся. Таким образом, за анализируемый 10-летний период зафиксирован 1 эпидемический подъем заболеваемости парвовирусной инфекцией, наблюдавшийся в 2015—2016 гг. Наименьший за 10-летний период показатель заболеваемости



Заболеваемость экзантемной формой парвовирусной инфекции и число случаев неиммунной водянки плода и острой экзантемы парвовирусной этиологии у беременных женщин в Республике Беларусь в 2012—2021 гг.

зафиксирован в 2021 г., когда он был практически в 10 раз ниже, чем в период эпидемического подъема (0,16 против 1,91 на 100 000 населения).

За этот же 10-летний период наблюдения парвовирусная инфекция была подтверждена у 26 беременных женщин, в том числе у 8 женщин с манифестной формой заболевания и у 18 женщин с водянкой плода (см. рисунок).

Типичные симптомы парвовирусной инфекции имели 8 женщин, в том числе у 5 из них наблюдалась острая макуло-папулезная экзантема, у 3 — выраженные артропатии, которые явились причиной госпитализации, что послужило основанием для лабораторного обследования. Из 8 женщин в период заболевания 6 отмечали наличие симптоматической парвовирусной инфекции у старшего ребенка в семье, еще 1 женщина имела контакт с ребенком с острой экзантемой вне семьи, и лишь у 1 женщины указания на какую-либо связь с другими пациентами с экзантемой отсутствовали. Ни у одной из 8 женщин с клинически выраженной парвовирусной инфекцией не произошло развития водянки плода.

При лабораторном обследовании у всех 5 беременных женщин с острой экзантемой парвовирусная инфекция была подтверждена выявлением специфических IgM и вирусной ДНК (таблица). У 3 женщин с артропатиями также была выявлена вирусная ДНК, но специфические IgM-антитела имели 2 из них. Третья женщина, несмотря на то что была госпитализирована по поводу артропатий и у старших детей в семье в это время наблюдалась острая экзантемная инфекция, обследована в поздние сроки (более 1,5 мес) от начала заболевания, что, вероятнее всего, и явилось причиной отрицательного результата выявления специфических IgM.

Все 8 случаев манифестной парвовирусной инфекции у беременных женщин выявлены в течение 5 из 10 лет наблюдения, их появление не имело связи со стадиями эпидемического процесса. Из 8 лет с низким уровнем заболеваемости по 1 случаю зафиксировано в 2014, 2017 и 2020 гг., 2 случая — в 2013 г. В течение 2-летнего периода подъема заболеваемости (2015—2016) ни одного случая не зафиксировано в 2015 г., 3 случая выявлено в 2016 г.

Одна из наиболее тяжелых форм парвовирусной инфекции (неиммунная водянка плода) в период 2012—2021 гг. диагностирована у 18 женщин. Ни у одной из них не было эпизодов острой экзантемы, выраженных артропатий, требующих обращения к врачу, или контакта с пациентом с острой экзантемой в период беременности. Такое субклиническое течение парвовирусной инфекции обусловило особенности ее лабораторной верификации — у всех женщин обследование было проведено только после выявления патологии плода.

Положительный уровень специфических IgM-антител имели лишь 8 (44,5 %) из 18 женщин, еще у 2 (11,1 %) женщин получен сомнительный результат. Известно, что формирование водянки плода может происходить в период от 2 до 12 нед и более после инфицирования женщины. Хотя точную дату контакта с возбудителем установить не представлялось возможным, несомненно, что основной причиной отсутствия IgM-антител к парвовирусу B19 у значительной части женщин являлось проведение обследования в отдаленные сроки после начала заболевания. У всех женщин в сыворотке крови выявлена вирусная ДНК, что и явилось основным критерием верификации диагноза.

Из 18 женщин с водянкой плода и лабораторно верифицированной парвовирусной инфекцией обследование новорожденного или

#### Лабораторные критерии парвовирусной инфекции у беременных женщин с разными клиническими проявлениями заболевания

Клинические проявления	Количество обследованных женщин	Имели лабораторные критерии парвовирусной инфекции	
		IgM	ДНК
Острая экзантема	5	5 (100 %)	5 (100 %)
Артропатии	3	2 (66,6 %)	3 (100 %)
Неиммунная водянка плода:	18	10 (55,6 %)*	18 (100 %)
ребенок/плод	12	0	12 (100 %)

Примечание: \* — в том числе сомнительный результат у 2 женщин.

плода проведено в 12 случаях. Ни у одного из них, независимо от срока гестации на момент проведения обследования, специфические IgM не выявлены, что свидетельствует о низкой диагностической значимости серологических методов для подтверждения пренатального инфицирования парвовирусом В19. Как и у женщин, у всех новорожденных или плодов обнаружена ДНК парвовируса В19 в сыворотке крови или аутопсийном материале (в случае гибели плода), подтверждающая важность использования ПЦР-диагностики как основного метода установления парвовирусной этиологии при водянке плода.

Случаи неиммунной водянки плода парвовирусной этиологии в период 2012—2021 гг. выявлялись ежегодно, за исключением 2017 г., при этом какой-либо связи частоты их возникновения с периодами подъема и спада заболеваемости парвовирусной инфекцией в стране установлено не было. Наибольшее число случаев (по 3 в год) было подтверждено в 2012, 2018 и 2020 гг., каждый из которых характеризовался низким уровнем заболеваемости парвовирусной инфекцией (см. рисунок). На протяжении 2-летнего эпидемического подъема заболеваемости лишь 1 случай парвовирусной водянки плода был подтвержден в 2015 г., 2 — в 2016 г.

Несмотря на то что первичное инфицирование парвовирусом В19 может происходить в любом возрасте, основной возрастной группой заболеваемости в Республике Беларусь, как и в других странах с умеренным климатом, являются дети в возрасте 4—10 лет [18, 19]. Эпидемические подъемы преимущественно обусловлены распространением парвовируса В19 среди детей, в то время как интенсивность циркуляции возбудителя среди неиммунных взрослых происходит, вероятнее всего, со сходной интенсивностью в годы как эпидемического неблагополучия, так и благополучия. Это свидетельствует о необходимости подозревать парвовирусную этиологию неиммунной водянки плода и проводить ее верификацию независимо от общего уровня заболеваемости парвовирусной инфекцией в стране.

Возраст женщин с водянкой плода парвовирусной этиологии составил 20—39 (медиана — 29 [24—30]) лет. Срок гестации на момент обнаружения водянки плода составлял 19—34 (медиана — 26 [22—31]) нед, что согласуется

с наибольшей подверженностью плода воздействию парвовируса В19 во II триместре гестации. Всего за 10-летний период наблюдения лабораторно исследованы 76 случаев неиммунной водянки плода. Таким образом, в этиологической структуре данного заболевания на долю парвовирусной инфекции пришлось 23,7 % (18/76). Полученные данные сходны с результатами проведенного во Франции 15-летнего наблюдения, где парвовирус В19 обусловил возникновение 22 % случаев неиммунной водянки плода [20].

За анализируемые 10 лет в Беларуси родились 1 041 269 детей, соответственно, частота выявления водянки плода парвовирусной этиологии составила 1,7 на 100 000 новорожденных. Этот показатель незначительно отличается от показателя, установленного в результате многолетних наблюдений в США и Франции, где он составлял 2 и 3 на 100 000 новорожденных соответственно [20, 21]. Важно отметить, что рассчитанный за период 2012—2018 гг. показатель выявления неиммунной водянки плода парвовирусной этиологии в Беларуси составлял 1,5 на 100 000 новорожденных [22], а в период 2019—2021 гг. он увеличился до 2,3 на 100 000 новорожденных, что отражает повышение информированности врачей и расширение этиологического обследования пациентов с неиммунной водянкой плода. Несомненно, планомерное обеспечение верификации парвовирусной инфекции в случаях неиммунной водянки плода во всех регионах страны позволит получить более полные данные об истинной распространенности данной патологии.

Таким образом, проводимое в Республике Беларусь эпидемиологическое слежение за наиболее распространенной формой парвовирусной инфекции (экзантемой) позволило зафиксировать за период 2012—2021 гг. один подъем заболеваемости длительностью 2 года, происходивший в 2015—2016 гг. За этот же 10-летний период лабораторно было подтверждено 8 случаев парвовирусной инфекции у беременных женщин с острой экзантемой и выраженными артропатиями, которые выявлялись в годы как подъема, так и спада заболеваемости. В течение 4 из 8 лет низкой заболеваемости зафиксировано по 1 или 2 случая манифестной парвовирусной инфекции у беременных женщин, в другие годы они не выявлялись вовсе. В течение 2-летнего периода подъема заболеваемости ни одного случая не было

обнаружено в 2015 г., 3 случая подтверждены в 2016 г.

Внедрение в 2012 г. лабораторной верификации парвовирусной инфекции у женщин с неиммунной водянкой плода позволило в течение 10 лет наблюдения подтвердить парвовирусную этиологию в 18 (23,7 %) из 76 исследованных случаев. Ежегодно (за исключением 2017 г.) в стране выявляли от 1 до 3 случаев неиммунной водянки плода парвовирусной этиологии, какой-либо связи между частотой их выявления и стадиями эпидемического процесса установлено не было. Это свидетельствует о необходимости подозревать парвовирусную этиологию и проводить ее верификацию при неиммунной водянке плода независимо от общего уровня заболеваемости парвовирусной инфекцией в стране.

Частота выявления водянки плода парвовирусной этиологии за период 2012—2021 гг. составила 1,7 на 100 000 новорожденных, что значительно отличается от аналогичного показателя в экономически развитых странах. Результаты динамического наблюдения показывают, что этот показатель составлял 1,5 на 100 000 новорожденных в 2012—2018 гг. и увеличился до 2,3 на 100 000 новорожденных в период 2019—2021 гг., что свидетельствует об улучшении качества выявления и вирусологического обследования женщин с неиммунной водянкой плода в последние годы. Несомненно, планомерное обеспечение верификации парвовирусной инфекции в случаях неиммунной водянки плода во всех регионах страны позволит получить более полные данные об истинной распространенности данной патологии.

#### Контактная информация

Ермолович Марина Анатольевна — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории вакциноуправляемых инфекций. РНПЦ эпидемиологии и микробиологии. Ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск. Сл. тел. +375 17 267-70-97.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е. О. С., М. А. Е.  
Сбор информации и обработка данных: М. А. Е., М. В. Б., М. В. А.  
Написание текста: М. А. Е.  
Редактирование: Е. О. С.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Landry M. L. Parvovirus B19. *Microbiol Spectr.* 2016; 4(3). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0008-2015.
2. Naides S. J. Erythema infectiosum (fifth disease) occurrence in Iowa. *Am. J. Public Health.* 1988; 78: 1230—1.
3. Mor O., Ofir I., Pavel R. et al. Parvovirus B19V infection in Israel: prevalence and occurrence of acute infection between 2008 and 2013. *Epidemiol. Infect.* 2016; 144(1): 207—14.
4. Ермолович М. А., Дронина А. М., Самойлович Е. О. Распространенность IgG антител к парвовирусу B19 у жителей Беларуси. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2014; 1: 9—13.
5. Van Rijckevorsel G. G., Sonder G. J., Schim van der Loeff M. F., Van den Hoek J. A. R. Population based study on the seroprevalence of parvovirus B19 in Amsterdam. *J. Med. Virol.* 2009; 81(7): 1305—9.
6. Zajkowska A., Garkowski A., Czupryna P. et al. Seroprevalence of parvovirus B19 antibodies among young pregnant women or planning pregnancy, tested for toxoplasmosis. *Przegl Epidemiol.* 2015; 69(3): 479—82.
7. Beigi R. H., Wiesenfeld H. C., Landers D. V., Simhan H. N. High rate of severe fetal outcomes associated with maternal parvovirus B19 infection in pregnancy. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2008; 2008:524601.
8. Chisaka H., Ito K., Niikura H. et al. Clinical manifestations and outcomes of parvovirus B19 infection during pregnancy in Japan. *Tohoku J. Exp. Med.* 2006; 209(4): 277—83.
9. Nunoue T., Kusuhara K., Hara T. Human fetal infection with parvovirus B19: maternal infection time in gestation, viral persistence and fetal prognosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 21(12): 1133—6.
10. Enders M., Schalasta G., Baisch C. et al. Human parvovirus B19 infection during pregnancy — value of modern molecular and serological diagnostics. *J. Clin. Virol.* 2006; 35: 400—6.
11. Corcoran A., Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host—pathogen interactions of parvovirus B19. *J. Med. Microbiol.* 2004; 53(6): 459—75.
12. Chisaka H., Morita E., Yaegashi N., Sugamura K. Parvovirus B19 and the pathogenesis of anaemia. *Rev. Med. Virology.* 2003; 13(6): 347—59.
13. Carlsen K., Beck B. L., Bagger P. V. et al. Pregnancy loss ascribable to parvovirus B19/erythrovirus is associated with a high prevalence of trisomy. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010; 70(4): 328—34.
14. Voekt C. A., Rinderknecht T., Hirsch H. H. et al. Ultrasound indications for maternal STORCH testing in pregnancy. *Swiss Med. Wkly.* 2017; 147: 14534.
15. Watt A. P., Brown M., Pathiraja M. et al. The lack of routine surveillance of parvovirus B19 infection in pregnancy prevents an accurate understanding of this regular cause of fetal loss and the risks posed by occupational exposure. *J. Med. Microbiol.* 2013; 62(1): 86—92.
16. Yermalovich M. A., Dronina A. M., Semeiko G. V. et al. Comprehensive surveillance data suggest a prominent role of parvovirus B19 infection in Belarus and the presence of a new subtype within subgenotype 1a. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 1225.
17. Артюшевская М. В., Леонова Е. Ю., Шишко Г. А. и др. Перинатальные инфекции: парвовирус B19. Клинический случай с положительным исходом. *ARS MEDICA.* 2013; 6: 5—11.
18. Enders M., Weidner A., Enders G. Current epidemiological aspects of human parvovirus B19 infection during pregnancy and childhood in the western part of Germany. *Epidemiol. Infect.* 2007; 135(4): 563—9.

19. Ермолович М. А., Дронина А. М., Самойлович Е. О. Эпидемический процесс острой парвовирусной инфекции в Республике Беларусь. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2016; 5: 13—20.

20. Chauvet A., Dewilde A., Thomas D. et al. Ultrasound diagnosis, management and prognosis in a consecutive series of 27 cases of fetal hydrops following maternal parvovirus B19 infection. *Fetal. Diagn. Ther.* 2011; 30(1): 41—7.

21. Rodis J. F., Borgida A. F., Wilson M. et al. Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops: a survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 179(4): 985—8.

22. Ермолович М. А., Артюшевская М. В., Леонова Е. Ю. и др. Клинико-лабораторная диагностика и исходы неиммунной водянки плода парвовирусной этиологии. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2019; 3: 57—64.

## REFERENCES

1. Landry M. L. Parvovirus B19. *Microbiol Spectr.* 2016; 4(3). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0008-2015.

2. Naides S. J. Erythema infectiosum (fifth disease) occurrence in Iowa. *Am. J. Public Health.* 1988; 78: 1230—1.

3. Mor O., Ofir I., Pavel R. et al. Parvovirus B19V infection in Israel: prevalence and occurrence of acute infection between 2008 and 2013. *Epidemiol. Infect.* 2016; 144(1): 207—14.

4. Yermalovich M. A., Dronina A. M., Samoylovich E. O. Prevalence of IgG antibodies to parvovirus B19 in population of Belarus. *Epidemiologiya i vaksिनoprofilaktika.* 2014; 1: 9—13. [(in Russian)]

5. Van Rijckevorsel G. G., Sonder G. J., Schim van der Loeff M. F., Van den Hoek J. A. R. Population based study on the seroprevalence of parvovirus B19 in Amsterdam. *J. Med. Virol.* 2009; 81(7): 1305—9.

6. Zajkowska A., Garkowski A., Czupryna P. et al. Seroprevalence of parvovirus B19 antibodies among young pregnant women or planning pregnancy, tested for toxoplasmosis. *Przegl Epidemiol.* 2015; 69(3): 479—82.

7. Beigi R. H., Wiesenfeld H. C., Landers D. V., Simhan H. N. High rate of severe fetal outcomes associated with maternal parvovirus B19 infection in pregnancy. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2008; 2008:524601.

8. Chisaka H., Ito K., Niikura H. et al. Clinical manifestations and outcomes of parvovirus B19 infection during pregnancy in Japan. *Tohoku J. Exp. Med.* 2006; 209(4): 277—83.

9. Nunoue T., Kusuhara K., Hara T. Human fetal infection with parvovirus B19: maternal infection time in gestation, viral persistence and fetal prognosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 21(12): 1133—6.

10. Enders M., Schalasta G., Baisch C. et al. Human parvovirus B19 infection during pregnancy — value of modern

molecular and serological diagnostics. *J. Clin. Virol.* 2006; 35: 400—6.

11. Corcoran A., Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host—pathogen interactions of parvovirus B19. *J. Med. Microbiol.* 2004; 53(6): 459—75.

12. Chisaka H., Morita E., Yaegashi N., Sugamura K. Parvovirus B19 and the pathogenesis of anaemia. *Rev. Med. Virology.* 2003; 13(6): 347—59.

13. Carlsen K., Beck B. L., Bagger P. V. et al. Pregnancy loss ascribable to parvovirus B19/erythrovirus is associated with a high prevalence of trisomy. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010; 70(4): 328—34.

14. Voekt C. A., Rinderknecht T., Hirsch H. H. et al. Ultrasound indications for maternal STORCH testing in pregnancy. *Swiss Med. Wkly.* 2017; 147: 14534.

15. Watt A. P., Brown M., Pathiraja M. et al. The lack of routine surveillance of parvovirus B19 infection in pregnancy prevents an accurate understanding of this regular cause of fetal loss and the risks posed by occupational exposure. *J. Med. Microbiol.* 2013; 62(1): 86—92.

16. Yermalovich M. A., Dronina A. M., Semeiko G. V. et al. Comprehensive surveillance data suggest a prominent role of parvovirus B19 infection in Belarus and the presence of a new subtype within subgenotype 1a. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 1225.

17. Artyushevskaya M. V., Leonova E. Yu., Shishko G. A. i dr. Perinatal infections: parvovirus B19. Clinical case with a positive outcome. *ARS MEDICA.* 2013; 6: 5—11. [(in Russian)]

18. Enders M., Weidner A., Enders G. Current epidemiological aspects of human parvovirus B19 infection during pregnancy and childhood in the western part of Germany. *Epidemiol. Infect.* 2007; 135(4): 563—9.

19. Yermalovich M. A., Dronina A. M., Samoilovich E. O. Epidemic process of acute parvovirus infection in the Republic of Belarus. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2016; 5: 13—20. [(in Russian)]

20. Chauvet A., Dewilde A., Thomas D. et al. Ultrasound diagnosis, management and prognosis in a consecutive series of 27 cases of fetal hydrops following maternal parvovirus B19 infection. *Fetal. Diagn. Ther.* 2011; 30(1): 41—7.

21. Rodis J. F., Borgida A. F., Wilson M. et al. Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops: a survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 179(4): 985—8.

22. Yermalovich M. A., Artyushevskaya M. V., Leonova E. Yu. i dr. Clinical and laboratory diagnosis and outcomes of non-immune hydrops fetalis caused by parvovirus B19. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2019; 3: 57—64. [(in Russian)]

Поступила 14.04.2022.

Принята к печати 24.06.2022.



<sup>1</sup>Н. Л. КУЖАЛЬ, <sup>2</sup>Е. А. ЛАПТЕВА, <sup>2</sup>О. А. КАШТАЛЬЯН, <sup>2</sup>И. В. КОВАЛЕНКО, <sup>2</sup>Е. И. КАТИБНИКОВА,  
<sup>2</sup>О. Н. ХАРЕВИЧ, <sup>2</sup>Е. С. МОНОСОВА, <sup>2</sup>А. И. МУШОВЕЦ, <sup>3</sup>В. С. ВЕЛЮГО, <sup>3</sup>А. Н. МАРТЫНЮК

## СПИРОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: СТАНДАРТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ (С ОБНОВЛЕННЫМИ РЕКОМЕНДАЦИЯМИ ATS/ERS 2019 г.)

<sup>1</sup>37-я городская поликлиника, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

<sup>3</sup>Минский областной противотуберкулезный диспансер, Минск, Беларусь

*Рассматриваются наиболее частые ошибки проведения спирометрии и оценки показателей. Обращается внимание на соблюдение стандартов спирометрии ATS/ERS 2019 г., правильное проведение тестов ЖЕЛ, ФЖЕЛ, бронходилатационного теста. Приводятся примеры дефектных исследований, объясняются причины ошибок.*

**Ключевые слова:** спирометрия, стандарты спирометрии, пробы ЖЕЛ и ФЖЕЛ, бронходилатационный тест, ошибки спирометрии.

*This article discusses the most common mistakes of spirometry and interpretation of results. Attention is paid to the observance of spirometry standards ATS/ERS 2019 proper testing VC, FVC, bronchodilation test. Examples of faulty research and explains the causes of errors are presented.*

**Key words:** spirometry, standartisation of spirometry, VC and FVC maneuvers, bronchodilation test, defects of spirometry.

HEALTHCARE. 2022; 8: 23—30.

### SPIROMETRY STUDIES: PERFORMANCE STANDARDS AND INTERPRETATION (WITH 2019 ATS/ERS RECOMMENDATIONS UPDATED)

N. L. Kuzhal, E. A. Lapteva, O. A. Kashtalyan, I. V. Kovalenko, E. I. Katibnikova, O. N. Kharevich, E. S. Monosova, A. I. Mushovets, V. S. Velugo, A. N. Martynyuk

Спирометрия по частоте использования в отделениях и кабинетах функциональной диагностики занимает второе место после ЭКГ.

Она входит в стандарт обследования пациентов с заболеваниями органов дыхания и в обязательный перечень методов исследования при проведении периодических медосмотров по многим профессиям [1—5].

От качества выполненного спирографического исследования зависят корректность выставляемого клинического диагноза, оценка эффективности выбранной лечебной тактики. Однако по имеющимся данным литературы и на основании собственного опыта авторов можно констатировать, что от 30 до 60 % спирометрических исследований проводится некачественно [6, 7]. Причинами ошибок являются как дефекты выполнения самой спирометрии, обычно проводимой исследователем, так и врачебные ошибки интерпретации результатов тестов.

Качественное исследование во многом зависит от:

— тесной кооперации исследователя и пациента;

- опыта и умения исследователя;
- технических возможностей прибора;
- заинтересованности в получении качественного результата как со стороны исследователя, так и со стороны пациента;
- наличия в спирометре программы контроля качества исследования.

Общепринятыми критериями правильного исследования и оценки результатов спирометрии на сегодняшний день являются критерии Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (ATS/ERS) от 2019 г. [8]:

- обязательность калибровки спирометра;
- ограничение влияния внешних факторов на результаты исследования;
- правильное положение пациента при исследовании;
- правильное положение мундштука в ротовой полости;
- исключение дефектных маневров;
- соблюдение правил выполнения дыхательных маневров (жизненная емкость легких — ЖЕЛ и форсированная ЖЕЛ — ФЖЕЛ),

необходимость как минимум трех воспроизводимых попыток ЖЕЛ и ФЖЕЛ;

- соблюдение критериев качества исследования;
- правильная интерпретация результатов.

Калибровка спирометра признается обязательной процедурой при работе со всеми вариантами преобразователей потока, в которых необходима периодическая проверка соответствия непосредственно измеряемого параметра и рассчитанной скорости движения воздуха по трубке. При эксплуатации возможно изменение аэродинамических характеристик преобразователя (вследствие попадания мокроты, возникновения дефектов мембраны, небольших повреждений и т. п.), что скажется на измеряемой величине скорости потока воздуха [9].

Правильное положение пациента при спирометрии заключается в следующем: пациент сидит, спина прямая, ноги стоят на полу или на подставке для ног (для детей и невысоких взрослых) [8], положение трубки преобразователя потока немного направлено вверх для уменьшения вероятности загрязнения ее слюной и мокротой. Носовое дыхание должно быть перекрыто зажимом. Мундштук должен быть зажат зубами и плотно охвачен губами, при этом язык должен находиться под мундштуком и не мешать прохождению воздуха. Пациент должен быть проинструктирован о правильном выполнении маневров при исследовании.

На результаты спирометрии могут влиять внешние факторы, которые необходимо отразить в протоколе исследования. В Стандартах ATS/ERS 2019 г. пациентам рекомендуется избегать в течение 1 ч перед исследованием не только курения сигарет, но и других источников вдыхания дыма (кальян, вейпинг), исключить энергичные физические упражнения в течение 1 ч перед тестированием, предупреждается

о запрете использования не только алкоголя, но и других интоксикантов, меняющих сознание и координацию, за 8 ч до тестирования. В новых стандартах нет требования воздержаться от обильного приема пищи.

Обязательно уточняется использование лекарственных препаратов, которые могут повлиять на функциональные показатели внешнего дыхания, в первую очередь бронходилататоров. Использование бронходилататора незадолго перед исследованием может исказить результаты, факт применения препарата должен быть обязательно отражен в протоколе. Это особенно касается пациентов с неконтролируемой или плохо контролируемой бронхиальной астмой, которые могут быть вынуждены использовать бронходилататоры перед выходом из дома. В этом случае спирометрические показатели будут отражать не истинное состояние бронхиальной проходимости, а результат действия бронходилататора.

Вопрос об отмене бронходилататора перед исследованием должен решать лечащий врач (табл. 1).

Величина ЖЕЛ может быть уменьшенной из-за недостаточно полного вдоха или недостаточно полного выдоха, а также из-за «утечки» воздуха из углов рта при неплотном охвате мундштука губами. Необходимо выполнять маневры ЖЕЛ вдоха и ЖЕЛ выдоха, из которых первый часто оказывается больше второго, особенно при выраженных обструктивных нарушениях. Желательно проведение не менее трех попыток, чтобы различия ЖЕЛ в них не превышали 150 мл. Выполнение только одного маневра недопустимо. Ошибочным является попытка форсированных дыхательных маневров (вдоха или выдоха) при проведении пробы ЖЕЛ.

Дефектные маневры ФЖЕЛ встречаются наиболее часто. К этим дефектам относятся: медленное развитие экспираторного усилия

Таблица 1

**Сроки отмены бронходилататоров перед проведением спирометрии [8]**

Бронходилататоры	Время отмены, ч
Короткодействующие $\beta_2$ -агонисты (англ. SABA: сальбутамол, альбутерол)	4—6
Короткодействующие антихолинергические (м-холинолитические) препараты (англ. SAMA: ипратропия бромид)	12
Длительнодействующие $\beta_2$ -агонисты (англ. LABA: сальметерол, формотерол)	24
$\beta_2$ -агонисты ультрадлительного действия (англ. Ultra-LABA: индакатерол, олодатерол, вилантерол)	36
Длительнодействующие антихолинергические (м-холинолитические) препараты (англ. LAMA : тиотропия бромид, аклидиния бромид, умеклидиния бромид, гликопиррония бромид)	36—48



(когда максимум скорости (TPEF) достигается позднее первых 150 мс форсированного выдоха), кашель во время маневра, выполнение маневра Вальсальвы, «утечка» воздуха из углов рта, закрытие мундштука языком или сжатие мундштука зубами, «довдыхания» во время маневра [10] (рис. 1—4).

Кашель во время маневра ФЖЕЛ проявляется множественными пиками на кривой «поток — объем» (см. рис. 3).

Для автоматического расчета правильности выполнения начальной части маневра ФЖЕЛ рекомендуется использовать показатель «обратно-экстраполированный объем» (EV или Vэкстр) (рис. 5).

В норме величина «обратно-экстраполированный объем» не должна превышать 100 мл (5 % ФЖЕЛ) (рис. 6) [8]. У детей маневр может быть сохранен для дальнейшего анализа при

отсутствии других дефектов при Vэкстр более 80 мл (12,5 % ФЖЕЛ) [11].

В Стандартах ATS/ERS 2019 г. к критериям качества отнесен показатель времени форсированного выдоха (максимальная длительность выдоха  $\geq 15$  с для пациентов с выраженной бронхиальной обструкцией), однако нет требований к минимальному значению продолжительности маневра ФЖЕЛ (FET). Требование ATS/ERS 2005 г. о минимальном времени форсированного выдоха приводило к исключению слишком большого количества достоверных маневров при незначительном влиянии на значения анализируемых показателей. Достоверным критерием правильного завершения маневра ФЖЕЛ служит показатель величины объема, выдыхаемого за последнюю секунду ФЖЕЛ (VокончПн). В норме этот показатель должен быть менее 25 мл. При его увеличении отмечается раннее прекращение

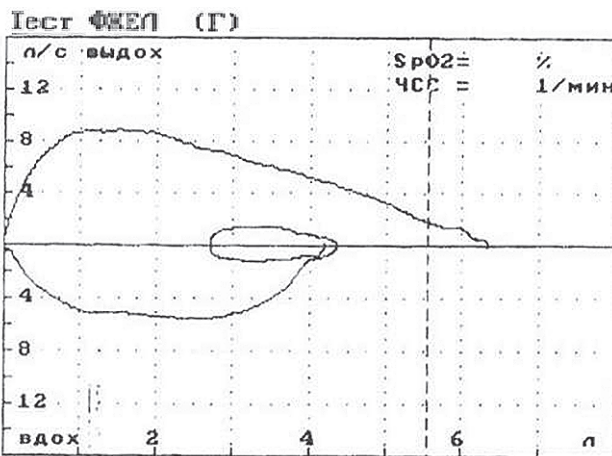


Рис. 1. Раннее прекращение маневра ФЖЕЛ: по оси ординат — объем; по оси абсцисс — поток. Видна ступень в конце форсированного выдоха

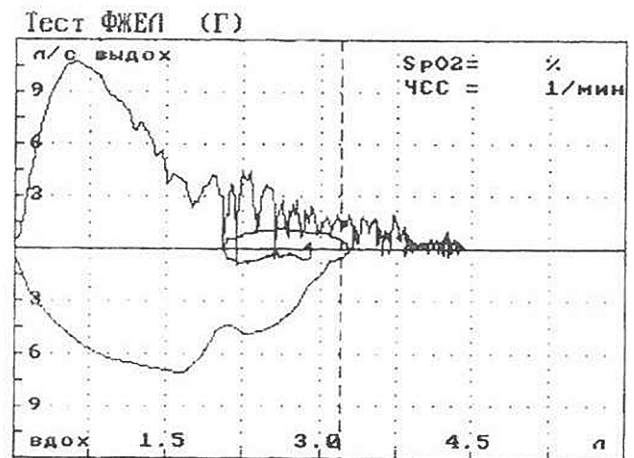


Рис. 3. Кашель в конце маневра ФЖЕЛ: по оси ординат — объем; по оси абсцисс — поток

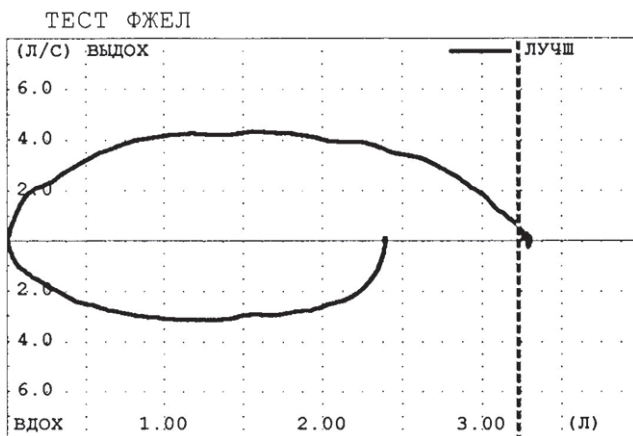


Рис. 2. Медленное развитие экспираторного усилия: по оси ординат — объем; по оси абсцисс — поток (TPEF 320 мс)

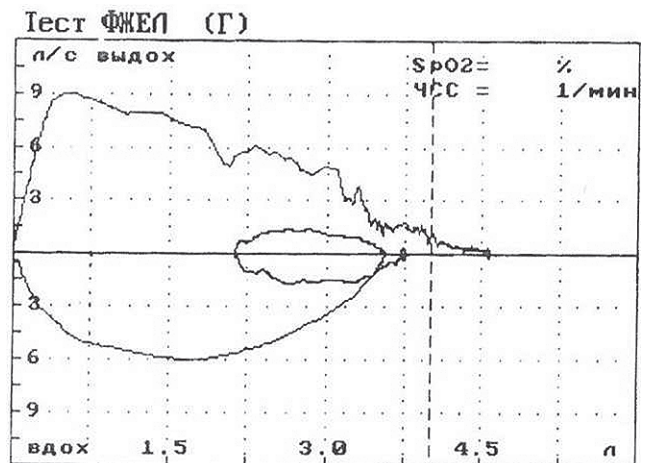


Рис. 4. Довдыхание во время маневра ФЖЕЛ: по оси абсцисс — объем; по оси ординат — поток

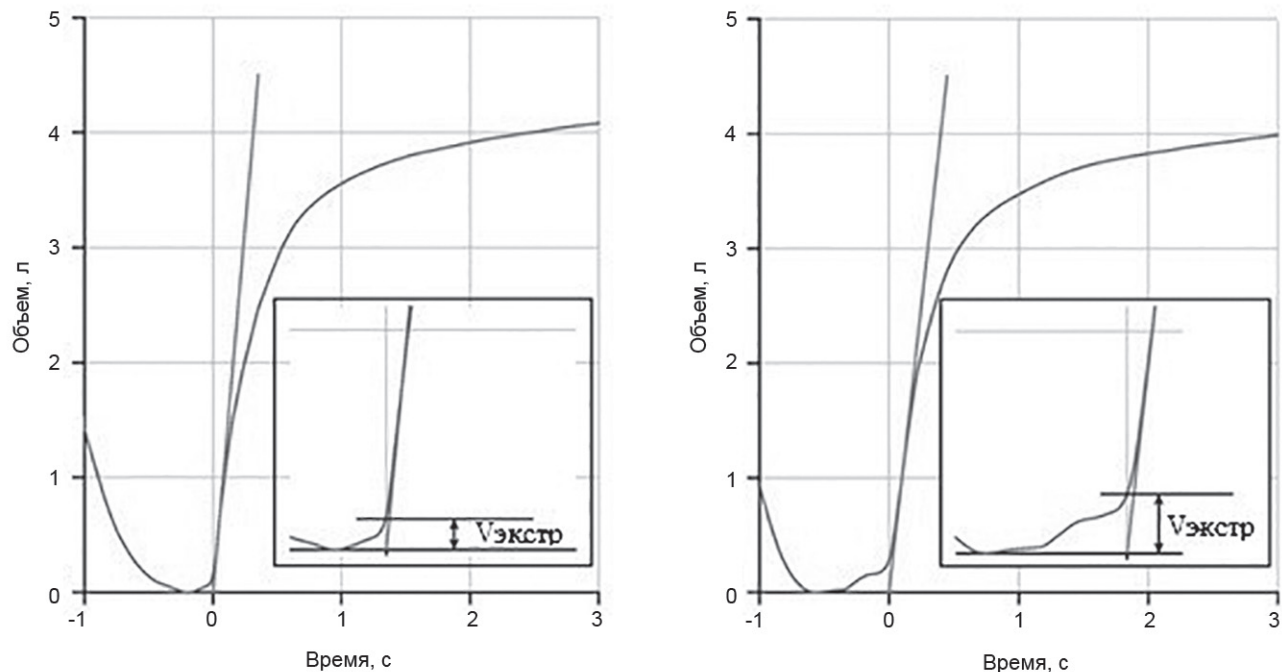


Рис. 5. Определение величины обратно-экстраполированного объема (EV или  $V_{\text{экстр}}$ ). Проведена касательная к наиболее крутой части кривой ФЖЕЛ, пересечение касательной к оси времени дает точку отсчета 0. Из этой точки возводится перпендикуляр до кривой ФЖЕЛ. Из полученной точки возводится перпендикуляр к оси объема. На ней отсекается искомая величина  $V_{\text{экстр}}$ . Величина  $V_{\text{экстр}}$  равна объему газа, выдыхаемого до времени 0, который в этих двух примерах от одного и того же пациента составляет 0,136 л для левой панели (приемлемо) и 0,248 л — для правой (неприемлемо). Для этого пациента предел  $V_{\text{экстр}}$  составляет 5 % ФЖЕЛ, равной 0,225 л

выдоха, на графике «поток — объем» это выглядит как ступень в конечной части кривой (см. рис. 1).

Качество теста проверяется по хорошей воспроизводимости нескольких попыток, когда все кривые «поток — объем» «ложатся» одна в одну (dЖЕЛ, dФЖЕЛ).

Утечка воздуха из углов рта может проявляться как уменьшение объемных показателей или сочетанного уменьшения и объемных, и скоростных показателей.

Закрытие мундштука языком или чрезмерное сжатие одноразового бумажного мундштука зубами может имитировать различные варианты обструктивного синдрома.

Во всех случаях дефектного выполнения спирометрических проб их дальнейший анализ теряет смысл и заключение будет неверным. Даже при удовлетворительных численных значениях показателей могут быть не выявлены обструктивные нарушения. У очень тяжелых пациентов иногда приходится делать заключение по таким кривым, так как крайне сложно добиться правильного выполнения спирометрического исследования, что необходимо отразить в протоколе.

	КЛЕМЕНТ	НОРМ	ЛУЧШ	%
ЖЕЛ	л	4.64	4.18	90
ДО	л	0.70	2.06	297
МОД	л	7.86	25.9	330
РОВЫД	л		0.14	
РОВД	л		1.98	
ЧД	л/мин		13	
ФЖЕЛ	л	4.47	4.16	93
ОФВ1	л	3.67	3.28	89
ОФВ1/ФЖЕЛ	%		79	
ИндТиф	%	78	78	
ПОСВЫД	л/с	8.58	6.04	70
ТРЕФ	с		0.14	
ПОСВД	л/с		5.87	
МОС25	л/с	7.79	5.83	75
МОС50	л/с	5.20	3.83	74
МОС75	л/с	2.32	1.31	57
СОС2575	л/с	4.27	3.06	72
ФЕТ	с		4.18	
МВЛ	л/мин	116	102	88

Рис. 6. Значения показателей на аппарате «МАС-ПК»

Контроль качества выполнения спирометрического исследования включает визуальный контроль и оценку показателей.

Визуальный контроль качества и количественное представление данных подразумевают оценку основных показателей кривой ФЖЕЛ (см. рис. 5 и 6):

1. Постепенное плавное приближение кривой «объем — время» к оси времени с формированием экспираторного «плато» (VокончПн — объем воздуха за последнюю секунду форсированного выдоха не более 25 мл).

2. Обратно-экстраполированный объем (EV или Vэкстр) не должен превышать 100 мл (5 % ФЖЕЛ).

3. Максимальная длительность выдоха (FET)  $\geq 15$  с (для пациентов с выраженной бронхиальной обструкцией).

4. Должно быть не менее 3 (но не более 8 у взрослых) воспроизводимых попыток, когда показатели ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха за первую секунду маневра ФЖЕЛ (ОФВ<sub>1</sub>) различаются не более чем на 150 мл для пациентов старше 6 лет (если абсолютные значения ФЖЕЛ менее 1,0 л, различия ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> не должны превышать 100 мл [10]), и  $\leq 100$  мл, или 10 % от наибольшего значения ФЖЕЛ (в зависимости от того, какой показатель больше). Разница между двумя самыми большими значениями ОФВ<sub>1</sub> должна быть  $\leq 100$  мл, или 10 % от наибольшего значения ОФВ<sub>1</sub> (в зависимости от того, какой показатель больше) для пациентов 6 лет и младше (см. рис. 6, рис. 7) [8].

Рассмотрим ошибки проведения бронходилатационного теста.

1. *Использование меньших, чем рекомендуемые Стандартами ATS/ERS 2005 г. [12], доз препаратов.* Стандарты ATS/ERS 2005 г. рекомендуют использование 4 доз бета-агониста (400 мкг сальбутамола) и 4 доз холинолитика (80 мкг ипратропиума бромида). Использование меньших доз у взрослых пациентов приводит к неопределенным результатам, но может быть оправдано при индивидуальных противопоказаниях: тяжелое состояние пациента, опасность тахикардии, неблагоприятные реакции на препарат при предыдущем тестировании и др.

В педиатрической практике используют следующие дозы препаратов: сальбутамол и фенотерол/ипратропий у детей до 7 лет — 1 ингаляция, старше 7 лет — 2 ингаляции; ипратропий — 1 ингаляция вне зависимости от возраста. У де-

Нспиро		3	+
dЖЕЛ	л	0.05	+
VокончСп	л	0.02	+
Нпневмо		3	+
dОФВ1	л	0.08	+
dФЖЕЛ	л	0.11	+
Vэкстр	л	0.20	+
VокончПн	л	0.02	+

Рис. 7. Соблюдение критериев качества тестов

тей старше 12 лет при установленном диагнозе бронхиальной астмы бронходилатационную пробу проводят так же, как у взрослых [13].

В соответствии со Стандартами ATS/ERS 2005 г. положительный тест с бронхолитиком диагностируется при приросте ОФВ<sub>1</sub> не менее чем на 200 мл и не менее чем на 12 % по отношению к исходной величине. В случаях, когда по результатам теста с бронхолитиком нет прироста ОФВ<sub>1</sub> ( $\geq 12$  % и  $\geq 200$  мл), но есть прирост ФЖЕЛ ( $\geq 12$  % и  $\geq 200$  мл) при неизменном времени выдоха, проба будет считаться положительной [12].

В педиатрической практике проба считается положительной:

- в случае прироста ОФВ<sub>1</sub> на 12 % и более по отношению к исходному;
- при повышении суммарной величины воспроизводимости параметров (максимальная объемная скорость воздуха на уровне 25, 50 или 75 % ФЖЕЛ) МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub> (37 % и более) при соблюдении двух условий: различия в величине ФЖЕЛ до и после ингаляции не более 5 %; вклад МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub> в суммарное значение должен превышать воспроизводимость каждого из них (10,0; 12,56; 13,64 соответственно) [14].

2. *Оценка степени бронхиальной обструкции по степени снижения скоростных показателей кривой «поток — объем»* (МОС<sub>75</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>25</sub>, СОС<sub>25-75</sub> из-за их высокой вариабельности) [15, 16]. В соответствии со Стандартами ATS/ERS 2005 г. тяжесть вентиляционных нарушений оценивается по степени уменьшения показателя ОФВ<sub>1</sub> (в % к должной величине) [12] (табл. 2), а факт наличия обструкции определяется по уменьшению индексов ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ или ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ по отношению к возрастной норме. При этом стоит отметить, что снижение индекса ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ является

более чувствительным критерием бронхиальной обструкции, чем уменьшение индекса  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  [17, 18].

3. *Неправильное ингаляционное введение препарата.* Это может быть связано с недостаточным обучением медсестры, отсутствием спейсера, неспособностью пациента произвести максимально глубокий вдох препарата. Правильное введение препарата через спейсер подразумевает: последовательное введение в спейсер по 1 дозе препарата, максимально глубокий вдох из камеры спейсера, при возможности — задержку дыхания на глубине вдоха на несколько секунд, медленный выдох через нос, если носовое дыхание не затруднено [19]. Такая процедура повторяется 4 раза для взрослых (для детей — с учетом возраста). Неправильным следует считать одновременное введение в спейсер 2 или 4 доз препарата, так как в этом случае труднее обеспечить полноценное поступление препарата в дыхательные пути.

Наиболее частыми ошибками оценки спирометрических показателей можно назвать следующие:

1. Указание на рестриктивные нарушения только на основании сниженных показателей ЖЕЛ без анализа структуры общей емкости легких (ОЕЛ) методом бодиплетизмографии или разведения индикаторного газа и на смешанные (рестриктивные в сочетании с обструктивными) нарушения при одновременном, но не всегда пропорциональном снижении ЖЕЛ,  $ФЖЕЛ$ ,  $ОФВ_1$ ,  $ОФВ_1/ЖЕЛ$ ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ . По результатам спирометрии можно лишь высказать предположение о наличии рестрикции или смешанных нарушений.

2. Оценка уровня бронхиальной обструкции крупных, средних и мелких бронхов (по преимущественному снижению скоростных показателей) соответственно в начале, середине и в конце форсированного выдоха. На сегодняшний день оценка уровня поражения бронхов только на основании снижения скоростных показателей при спирометрии не получила под-

тверждения и ее следует избегать. Утверждение о дистальной бронхиальной обструкции на основании только снижения скоростных показателей в конце форсированного выдоха нуждается в доказательстве.

### Алгоритм диагностики для пожилых пациентов

Применение к пациентам старше 65 лет общепринятых критериев не всегда допустимо, поскольку пожилые люди иногда не способны правильно и полностью выполнить исследование вследствие общего утомления, низкой воспроизводимости маневров.

Проведение спирометрического исследования основано на хорошем сотрудничестве пациента с медицинской сестрой, тогда как у пожилых способность к обучению и запоминанию с годами снижается. Кроме того, выполнение форсированного выдоха при спирометрии требует высокой активности со стороны пациента, к которой способны не все люди преклонного возраста. Малоактивный образ жизни приводит к слабости дыхательной мускулатуры. К тому же с возрастом происходит уменьшение эластичности легочной ткани, замедление клиренса в мелких дыхательных путях, что сопровождается изменением формы конечной части кривой форсированного выдоха, которое можно увидеть при качественном анализе. Количественные параметры характеризуются уменьшением ЖЕЛ и пропорциональным снижением скоростных показателей.

Эксперты ATS/ERS рекомендуют у лиц старше 70 лет, никогда не куривших и не имевших характерных клинических симптомов хронических заболеваний органов дыхания, снизить порог нормальных значений для индекса  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  до 0,65 (65 %), чтобы избежать гипердиагностики ХОБЛ.

Таким образом, технически точное выполнение исследования функции внешнего дыхания зависит не только от правильности и своевременности калибровки спирометра, но и от соблюдения ряда правил и условий как со стороны исследователя, так и со стороны пациента.

При интерпретации результатов спирографии необходимо учитывать Стандарты ATS/ERS 2019 г.

При проведении бронхолитического теста рекомендуется использовать максимальные дозы бронхолитических препаратов 400 мкг и 80 мкг для сальбутамола и ипратропиума бромида соответственно.

Таблица 2

#### Степень тяжести снижения $ОФВ_1$ [12]

Степень тяжести	$ОФВ_1$ , % долж.
Легкая	>70
Умеренная	60—69
Среднетяжелая (значительная)	50—59
Тяжелая (резкая)	35—49
Крайне тяжелая (крайне резкая)	<35

Следует избегать однозначного суждения о наличии рестриктивных или обструктивных изменений только на основании снижения основных спирометрических показателей без проведения углубленного исследования.

Неправильно проведенное и неверно трактованное спирометрическое исследование приводит в лучшем случае к бессмысленности его проведения, а в худшем — к получению заведомо ложной информации и дезинформации лечащего врача, что не может не сказаться на качестве обследования пациентов.

#### Контактная информация:

Кужаль Надежда Леонидовна — врач функциональной диагностики.

38-я городская поликлиника.

Ул. Воронянского, 50/1, 220007, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 225-09-70.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. Л. К., О. А. К., Е. А. Л.

Сбор и обработка материала: И. В. К., Е. И. К., О. Н. Х., В. С. В.,

А. Н. М., Е. С. М., А. И. М.

Написание текста: Н. Л. К., О. А. К., Е. А. Л.

Редактирование текста: Е. А. Л., Е. И. К.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Инструкции о порядке проведения обязательных медицинских осмотров работающих и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.04.2010 № 47.
2. Об утверждении руководства по ведению распространенных респираторных заболеваний у взрослых для врачей амбулаторно-поликлинических организаций здравоохранения «Практический подход к охране здоровья легких»: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь 07.05.2014 № 497.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Российское респираторное общество. Москва; 2016. 61 с.
4. Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда: приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (с изменениями и дополнениями 2016 г.)
5. Об утверждении Инструкции о порядке проведения диспансеризации: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.08.2016 № 96.
6. Стручков П. В., Дроздов Д. В., Лукина О. Ф. Спирометрия. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 105 с.
7. Muller-Brandes C., Kramer U., Gappa M. et al. LUNOKID: can numerical American Thoracic Society/European Respiratory Society quality criteria replace visual

inspection of spirometry? *Eur. Respir. J.* 2014; 43(5): 1347—56.

8. Graham B. L., Steenbruggen I., Miller M. R. et al. *Standardisation of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement.* *Am. J. Respir. Clin. Care Med.* 2019; 200(8): 70—88.

9. Miller M. R., Hankinson J., Brusasco V. et al. *Standardisation of spirometry.* *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 319—38.

10. Miller M. R., Crapo R., Hankinson J. et al. *General considerations for lung function testing.* *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 153—61.

11. Beydon N., Davis S. D., Lombardi E. et al. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children.* *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175(12): 1304—45.

12. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. *Interpretative strategies for lung function tests.* *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 948—68.

13. Лукина О. Ф. Особенности исследования функции внешнего дыхания у детей и подростков. *Практическая пульмонология.* 2017; 4: 39—44.

14. Физиология роста и развития детей и подростков: теорет. и клин. вопр. Под ред. Л. А. Щеплягиной. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 414 с.

15. Панфилов Ю. А., Луняков В. А. Спирометрия в клинической практике. *Земский врач. Альманах-2017:* 21—6.

16. Чучалин А. Г., Айсанов З. Р., Чикина С. Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014; 6: 11—24.

17. Савушкина О. И., Черняк А. В., Каменева М. Ю. и др. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике обструкции дыхательных путей легкой степени выраженности. *Пульмонология.* 2018; 28(4): 391—8.

18. Черняк А. В., Савушкина О. И. Спирометрическое исследование в клинической практике. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 202; 77: 125—33.

19. Трушенко Н. В. Дозированные аэрозольные ингаляторы — как правильно сделать ингаляцию. *Астма и аллергия.* 2018; 3: 9—10.

## REFERENCES

1. On approval of the Instructions on the procedure for conducting mandatory medical examinations of employees and invalidating some decisions of the Ministry of Health of the Republic of Belarus: Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated April 28, 2010 № 47. [in Russian]
2. On Approval of the Guidelines for the Management of Common Respiratory Diseases in Adults for Doctors of Outpatient Healthcare Organizations “A Practical Approach to Protecting Lung Health”: Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated May 7, 2014 № 497. [in Russian]
3. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma. Russian Respiratory Society, Moscow; 2016. 61 s. [in Russian]
4. On approval of the lists of harmful and (or) hazardous production factors and work, during the performance of which

mandatory preliminary and periodic medical examinations (examinations) are carried out, and The Procedure for Conducting Mandatory Preliminary and Periodic Medical Examinations (Examinations) of Employees Engaged in Heavy Work and Work with Harmful and (or) Dangerous Working Conditions: Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated April 12, 2011 № 302n (as amended and supplemented in 2016). [in Russian]

5. On approval of the instructions on the procedure for medical examination: Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated August 12, 2016 № 96. [in Russian]

6. Struchkov P. V., Drozdov D. V., Lukina O. F. Spirometry. Guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 105 s. [in Russian]

7. Muller-Brandes C., Kramer U., Gappa M. et al. LUNOKID: can numerical American Thoracic Society/European Respiratory Society quality criteria replace visual inspection of spirometry? *Eur. Respir. J.* 2014; 43(5): 1347—56.

8. Graham B. L., Steenbruggen I., Miller M. R. et al. Standardisation of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am. J. Respir. Clin. Care Med.* 2019; 200(8): 70—88.

9. Miller M. R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 319—38.

10. Miller M. R., Crapo R., Hankinson J. et al. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 153—61.

11. Beydon N., Davis S. D., Lombardi E. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society

statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175(12): 1304—45.

12. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 948—68.

13. Lukina O. F. Features of the study of the function of external respiration in children and adolescents. *Prakticheskaya pulmonologiya.* 2017; 4: 39—44. [in Russian]

14. Physiology of growth and development of children and adolescents: theor. and clin. Issues. Pod red. L. A. Shcheplyaginoy. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 414 s. [in Russian]

15. Panfilov Yu. A., Lunyakov V. A. Spirometry in clinical practice. *Zemskiy vrach. Almanakh-2017:* 21—6. [in Russian]

16. Chuchalin A. G., Aisanov Z. R., Chikina S. Yu. i dr. Federal clinical guidelines of the Russian Respiratory Society on the use of the spirometry method. *Pulmonologiya.* 2014; 6: 11—24. [in Russian]

17. Savushkina O. I., Chernyak A. V., Kameneva M. Yu. i dr. Possibilities of pulse oscillometry in the diagnosis of mild airway obstruction. *Pulmonologiya.* 2018; 28(4): 391—8. [in Russian]

18. Chernyak A. V., Savushkina O. I. Spirometry study in clinical practice. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya.* 202; 77: 125—33. [in Russian]

19. Trushenko N. V. Metered-dose aerosol inhalers — how to inhale correctly. *Astma i allergiya.* 2018; 3: 9—10. [in Russian]

Поступила 26.01.2022.

Принята к печати 27.05.2022.

## Читайте в следующих номерах:

### Клиническая медицина

- ✓ Щастный А.Т. и соавт. Влияние почечной недостаточности на некоторые показатели иммунной системы мужчин и женщин перед операцией пересадки почки

### Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ Еремин В. Ф., Карпенко Ф. Н. SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2: этиология, эпидемиология, современные взгляды. Сообщение 1.
- ✓ Титов Л. П. и соавт. Мониторинг микрофлоры мочевыводящих путей пациентов и ее резистентность к антибиотикам: многоцентровое исследование 2012—2021 гг.

### Лекции и обзоры

- ✓ Устинович Ю. А. Некротический энтероколит в практике врача неонатолога: современные взгляды, решения

### Дискуссии

- ✓ Сивец Н. Ф. Отдаленные результаты хирургического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы



А. И. КУБАРКО

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

### II. ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ И КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕЙСМЕКЕРНЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ, ВОЗБУЖДЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ МИОКАРДА

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

В статье рассматриваются различия в механизмах инициирования сокращения скелетных мышц и миокарда. Обсуждаются механизмы проведения пейсмекерных потенциалов проводящей системой сердца, роль в них каналов щелевых контактов и ионных каналов. Излагаются современные представления о роли ионных каналов и динамики токов ионов в происхождении различных фаз потенциала действия сократительных миоцитов, распространении возбуждения по миокарду и роли кальция в электромеханическом сопряжении. Обсуждается роль рефрактерности и ее динамики в распространении возбуждения и сокращения миокарда. Приводятся примеры связи нарушений функционирования каналов щелевых контактов и ионных каналов с развитием аритмий и других заболеваний сердца.

**Ключевые слова:** пейсмекерные клетки, кардиомиоциты, каналы щелевых контактов, ионные каналы, ионные токи, мембранный потенциал покоя, потенциал действия, рефрактерность, проводящая система сердца.

The article the differences in the mechanisms of contraction initiation of the skeletal muscles and myocardium are denvisaged. The mechanisms of conduction of pacemaker potentials by conduction system of the heart, the role of gap junctions and ionic channels in conduction mechanisms are discussed. Modern data about the role of ionic channels and the dynamics of ion currents in the origin of various phases of the action potential of contractile cardiac myocytes, in the spread of excitation through the myocardium and the role of calcium in the excitation contraction coupling are outlined. The significance of refractoriness and its dynamics in the propagation of excitation and myocardium contraction are discussed. Examples of the relationship between impairments in the functioning of gap junction channels and ion channels with the development of cardiac arrhythmias and other cardiac diseases are given.

**Key words:** pacemaker cells, cardiac myocytes, gap junction channels, ion channels, ion currents, resting membrane potential, action potential, refractoriness, conduction system

HEALTHCARE. 2022; 8; 31—52.

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

II. ELECTRICAL AND CELLULAR-MOLECULAR ASPECTS OF THE CONDUCTION OF PACEMAKER POTENTIALS, EXCITATION AND MYOCARDIUM CONTRACTION

A. I. Kubarko

Еще на ранних этапах эмбрионального развития сердца просматривается системный, четко скоординированный принцип формирования будущей целостной архитектуры и основ насосной функции сердца. Клетки и их структурные и функциональные элементы развиваются во времени так, чтобы обеспечить готовность к выполнению ими конкретных функций, а интеграция и координация этих функций осуществляются таким образом, чтобы не просто взаимодействовать, но и взаимосодействовать одна другой для формирования главной — насосной функции сердца.

Как было рассмотрено ранее [1], одними из наиболее представленных в кардиомиоцитах структур при их развитии из мезенхимных клеток являются митохондрии и совокупность ферментов, необходимых для обеспечения энергией процессов синтеза различных веществ как основы для дифференцировки кардиомиоцитов [2]. В появившихся атипичных миоцитах синтезируется набор каналообразующих белков, которые встраиваются в цитоплазматическую мембрану и становятся основой их самопроизвольного возбуждения. Становление этой функции в эмбриональном периоде происходит

тогда, когда казалось бы она еще не востребована, когда еще не просматривается формирование анатомических структур будущего сердца. В это же время наблюдается возникновение миоцитов, в саркоплазме которых начинается синтез будущих сократительных белков и белков внутриклеточного матрикса. Их взаимодействие обеспечивает создание упорядоченной надмолекулярной пространственной укладки сократительных белков в саркомеры, что проявляется появлением поперечной исчерченности в миоцитах. Саркомеры, последовательно соединяющиеся друг с другом с помощью соединительнотканых Z-пластинок, формируют условия для эффективного сокращения миоцитов. Параллельно в сократительных миоцитах возникают структуры и механизмы запуска и регуляции их сокращения.

### Сравнительный анализ базисных процессов возбуждения и инициирования сокращения поперечно-полосатых мышц и миокарда

Известно, что ключевым триггером запуска сокращения волокон поперечно-полосатых скелетных и гладких миоцитов является повышение в саркоплазме уровня свободного кальция. В естественных условиях в поперечно-полосатых мышечных волокнах это достигается путем открытия потенциалзависимых кальциевых каналов мембран цистерн саркоплазматического ретикулума и выхода из них ионов кальция, для чего необходимо осуществить возбуждение сарколеммы мышечного волокна и провести возникающий при возбуждении потенциал действия (ПД) по поперечным Т-трубочкам внутрь волокна. Для инициирования возбуждения и последующего сокращения необходимо послать к мышечному волокну нервный импульс, генерируемый мотонейронами передних рогов спинного мозга или моторных центров ствола мозга, преобразовать его в нервно-мышечном синапсе в ПД сарколеммы мышечных волокон, который запустит сокращение (рис. 1). Гибель мотонейронов, нарушение целостности их аксонов, иннервирующих мышцы, блокада синаптической передачи сопровождаются невозможностью инициирования сокращения и развитием парезов, параличей с последующей атрофией мышц.

Механизм инициирования ионами кальция сокращений миоцитов миокарда, структура которых близка к структуре волокон поперечно-

полосатых мышц, сходен с таковым для поперечно-полосатой мускулатуры. Однако в отличие от нее, миокард не иннервируется волокнами соматической нервной системы. Автономная нервная система, иннервирующая сердце, не участвует в запуске сокращения миокарда, а выполняет функцию регуляции частоты, силы сокращений, коронарного кровотока, метаболизма миокарда и тем самым функцию регуляции насосной функции сердца.

Для запуска сокращения кардиомиоцитов и миокарда, как и для инициирования сокращения волокон поперечно-полосатой мышцы, сокращению должен предшествовать процесс возбуждения. В волокнах мышц его вызывает ПД (нервный импульс), посылаемый двигательными нейронами центральной нервной системы (ЦНС) к мышцам по аксонам двигательных нейронов, а в миокарде — ПД пейсмекерных клеток, поступающий к сократительным кардиомиоцитам преимущественно по волокнам проводящей системы сердца. Генерация нервного импульса двигательными нейронами моторных центров ЦНС, запускающих сокращение поперечно-полосатых скелетных мышц, происходит либо при стимуляции этих нейронов эфферентными сигналами вышележащих центров мозга, либо афферентными сигналами от рецепторов опорно-двигательного аппарата (проприорецепторов самих мышц, сухожилий) и/или других сенсорных рецепторов (болевых, терморецепторов).

Генерация ПД пейсмекерными клетками синусоватриального узла, механизм которой рассмотрен в ряде обзоров, учебных изданий и публикаций [1, 4—7], происходит самопроизвольно. Его проведение к сократительным и другим миоцитам сердца обеспечивается ионными токами через различные ионные каналы

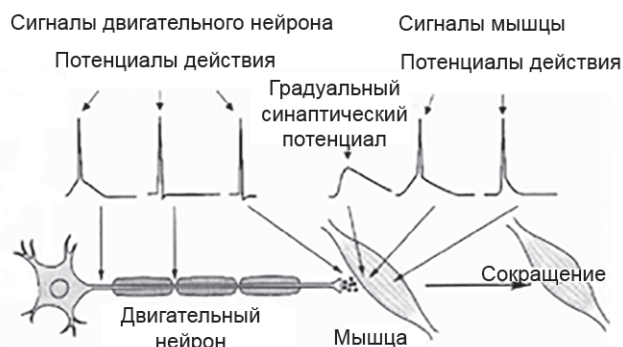


Рис. 1. Электрические потенциалы, необходимые для запуска сокращения поперечно-полосатой мышцы [3]



клеточных мембран и межклеточных щелевых контактов, нарушение структуры и функции которых является частой причиной развития аритмий сердца [8].

### Проведение пейсмекерного ПД

Пейсмекерный ПД, механизмы самопроизвольной генерации которого рассмотрены в предыдущей публикации [1], передается к волокнам проводящей системы и затем проводится по ним к сократительным миоцитам, а также передается на расположенные непосредственно с пейсмекерными клетками сократительные миоциты правого предсердия. По скорости реакции в виде колебания разности потенциалов на их мембране в ответ на поступление пейсмекерного ПД волокна и сократительные миоциты делят на медленно и быстро отвечающие [7]. К медленно отвечающим относят атипичные миоциты синоатриального (СА) и атриовентрикулярного (АВ) узлов, на мембране которых наблюдаются процессы медленной деполяризации, трансформируемые в ПД, и реполяризации, а также волокна проводящей системы сердца, в которых при нарушениях ионных токов могут наблюдаться медленные колебания разности потенциалов на мембране. К быстро отвечающим относят сократительные миоциты, волокна ножек пучка Гиса, волокна Пуркинье, которые в нормальных условиях в ответ на поступление пейсмекерного ПД, других потенциалов или электрических стимулов от кардиостимулятора реагируют генерацией ПД с мгновенно (в течение 3—5 мс) осуществляемой фазой деполяризации. Ключевую роль в передаче пейсмекерного ПД и проведении возбуждения по проводящей системе и миокарду играют каналы плотных щелевых контактов между кардиомиоцитами и ионные каналы клеточных мембран.

### Проведение возбуждения между клетками сердца, роль каналов щелевых контактов

Передача пейсмекерного ПД на волокна проводящей системы и сократительные миоциты предсердий осуществляется с участием каналов коннексонов, расположенных в мембранах щелевых контактов соседних клеток. Щелевые контакты имеются в сердце между пейсмекерными клетками и клетками волокон проводящей системы, между пейсмекерными клетками и сократительными миоцитами предсердий, между волокнами Пуркинье и сократительными миоцитами желудочков, между соседними

сократительными миоцитами. Щелевые контакты широко распространены в других органах и тканях — ЦНС и периферической нервной системе (ПНС), гладкой мускулатуре сосудов и внутренних органов, в эпителиальной ткани и эндокринной системе [9].

На рис. 2 представлены фотография и общий план строения коннексонов и ионных каналов, сформированных коннексинами.

Определяющее значение в формировании каналов щелевых контактов, выполняющих функцию межклеточной сигнализации, имеют коннексины — суперсемейство трансмембранных белков, обозначаемых символами Сх и цифрой, отмечающей молекулярную массу белка в кДа, например, Сх45. Общий ионный канал щелевого контакта состоит из 2 полуканалов, расположенных точно напротив друг друга в контактирующих мембранах, а каждый полуканал сформирован 6 полипептидными субъединицами или коннексинами. Коннексины имеют период полужизни несколько часов и для их обновления требуется постоянно синтезировать новые белковые молекулы. Очевидно, что для обновления коннексонов необходимо затрачивать существенную часть метаболической энергии клеток [11]. Описаны коннексины Сх23—Сх62, их локализация, функции, и выявлены гены, контролирующие синтез, внутриклеточный транспорт и встраивание белков в мембраны клеток. Щелевые контакты в миокарде обнаруживаются исключительно в интеркалированных дисках, наибольшее число их располагается на концах сократительных волокон,

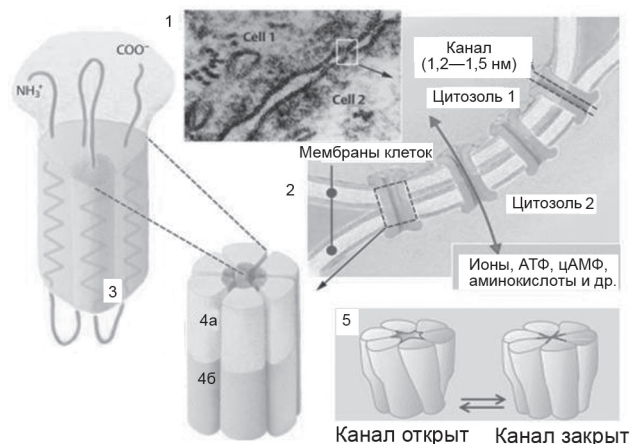


Рис. 2. Фотография (1) плотного щелевого контакта между двумя клетками. Схематическое изображение структуры каналов щелевых контактов (2), коннексина (3), коннексонов мембран контактирующих клеток (4, а, 4, б), открытого и закрытого состояния каналов (5) [10]

небольшое — по длине на боковых поверхностях.

В сердце экспрессируются коннексины Cx40, Cx43 и Cx45, образующие каналы щелевых контактов для передачи электрических и метаболических сигналов от клетки к клетке [12—14]. Степень и характер экспрессии, изоформы коннексина вместе с цитоархитектурой и возбудимостью клеток определяют скорость распространения возбуждения в различных областях сердца. В СА-узле межклеточные каналы с низкой скоростью проведения формируются преимущественно коннексинами Cx45, а в каналах между сократительными миоцитами предсердий широко экспрессирован коннексин Cx40, который играет важную роль в проведении пейсмекерного потенциала к миоцитам и распространении возбуждения по миокарду предсердий с высокой скоростью [15]. В каналах межклеточных контактов сократительных миоцитов желудочков экспрессируются в основном Cx40 и Cx43, обеспечивающие высокую скорость проведения, необходимую для их быстрого, синхронизированного сокращения. В АВ-узле межклеточная передача возбуждения опосредуется коннексинами Cx30.1, Cx45 и в некоторой степени Cx40. Коннексины Cx45 придают межклеточным каналам более высокое сопротивление и более медленную проводимость в СА- и АВ-узловых областях, чем в проводящей системе желудочков или рабочем миокарде предсердий и желудочков.

Ингибирование методами генной инженерии экспрессии коннексинов Cx40 и Cx43 у экспериментальных животных подтвердило, что они важны для обеспечения высоких скоростей проводимости в предсердиях и желудочках, а удаление у животных комплементарной ДНК коннексина Cx30.2 приводит к увеличению скорости проведения в АВ-узле и сокращению времени проведения возбуждения в проводящей системе (периоды Самойлова — Венкебаха) [14].

Формирование канала в коннексах щелевых контактов осуществляется потенциалчувствительным быстрым воротным механизмом, представленным  $\text{NH}_3^+$  аминокислотным остатком, и хемочувствительным медленным воротным механизмом, представленным рН-чувствительным  $\text{COOH}^-$  аминокислотным остатком [16].

Быстрое изменение конформации  $\text{CH}_3^+$  аминокислотного участка коннексина, ведущее

к изменению положения потенциалчувствительных ворот и открытию канала щелевого контакта, происходит при увеличении разности потенциалов между контактирующими клетками в момент времени, когда одна из них возбуждена (ее мембрана деполяризована), а другая находится в состоянии покоя (ее мембрана поляризована) [17].

При увеличении внеклеточной концентрации протонов водорода (снижении рН) происходит закрытие канала щелевого контакта вследствие нейтрализации на внешней поверхности мембраны положительными зарядами  $\text{H}^+$  отрицательного заряда  $\text{COOH}^-$  и изменения положения хемочувствительных ворот коннексинов. Закрытие каналов при внутриклеточном накоплении  $\text{H}^+$  происходит в результате нейтрализации зарядов гистидина в пептидных цепочках внутренних петель коннексинов [18].

Хемочувствительные ворота каналов щелевых соединений изменяют их конформацию и снижают проницаемость каналов при повышении в клетке концентрации кальция. При этом реакция ворот и снижение проницаемости канала замедлены во времени и не успевают проявляться при быстрых изменениях внутриклеточного уровня кальция во время генерации ПД и сокращения кардиомиоцитов, но становятся значимыми и могут вести к полному закрытию каналов при ишемии [19]. Поскольку в условиях ишемии происходит сдвиг метаболизма в сторону анаэробного расщепления энергосубстратов и накоплению в клетках протонов водорода, наблюдается синергичное влияние на снижение проницаемости каналов щелевых контактов сократительных миоцитов повышенной концентрации протонов водорода и кальция. В результате проведение возбуждения в миокарде может затрудняться, что ведет к десинхронизации сокращения и уменьшению его силы. Более того, уменьшение при ишемии продукции АТФ, сопровождаемое снижением эффективности работы натрий/калиевой АТФ-азы, ведет к накоплению на внешней поверхности кардиомиоцитов ионов калия, что уменьшает величину разности потенциалов в покое и порог возбудимости миоцитов. Как следствие, в ишемической области миокарда может формироваться эктопический очаг аритмогенной активности [20].

Каналы щелевых контактов между кардиомиоцитами характеризуются односторонней

проницаемостью, величина которой зависит от типа коннексина, их фосфорилирования и чувствительности к разности потенциалов, концентрации протонов водорода и кальция. Так, коннексин Сх40 придает каналам наибольшую проницаемость по сравнению с другими коннексинами. Каналы, формируемые коннексином Сх40 и представленные преимущественно в СА-узле и предсердиях, характеризуются проницаемостью для катионов в 5 раз большей, чем для анионов. Проницаемость каналов с коннексином Сх43 (в миокарде желудочков) промежуточная, одинаковая для катионов и анионов, она зависит от состояния фосфорилирования и мало зависит от разности потенциалов между клетками. Каналы, сформированные коннексином Сх45, имеют самую низкую проницаемость для ионов (минимальную для анионов), их проницаемость очень зависима от межклеточной разности потенциалов [21—23].

Мутации генов, контролирующих синтез коннексинов, могут сопровождаться нарушениями проводимости, развитием сердечных аритмий, ослаблением силы сокращения миокарда, а также рядом других заболеваний человека (астроцитомы, глиобластома, полинейропатии, заболевания сетчатки глаза, атеросклероз).

#### Проведение пейсмекерного потенциала к сократительным кардиомиоцитам

Пейсмекерный ПД от клеток СА-узла ранее всего проводится к соседним сократительным миоцитам правого и затем левого предсердий, которые через несколько мс отвечают на него возбуждением — генерацией своего ПД. Решающее значение в проведении пейсмекерного ПД к предсердиям имеют каналы плотных щелевых контактов между пейсмекерной клеткой и сократительным миоцитом, сформированные коннексином Сх40 (рис. 3). В проведении ПД вовлечены также потенциалзависимые быстрые натриевые, медленные кальциевые и калиевые ионные каналы.

Механизм распространения возбуждения с пейсмекерной клетки на сократительный миоцит представлен совокупностью последовательных событий. При спонтанной генерации пейсмекерной клеткой ПД на внутренней поверхности ее мембраны происходит накопление положительных зарядов натрия, калия и кальция, поступающих в клетку через неселективные катионные f-каналы плазматической мембраны. Это ведет к смене знаков заряда с – на + на

внутренней поверхности и с + на – на внешней поверхности мембраны. В пиковом значении генерируемого ПД трансмембранная разность потенциалов в пейсмекерной клетке достигает примерно 80 мВ. В этот момент времени распределение зарядов на мембране соседнего сократительного миоцита, находящегося в состоянии покоя, распределение зарядов на мембране было обычным: – на внутренней поверхности и + на наружной. Как видно на рис. 3, между мембранами контактирующих клеток в области плотных щелевых контактов (соединений) возникает межмембранная (межклеточная) разность потенциалов, ведущая к открытию неселективных каналов щелевых контактов. Эта разность потенциалов создает электродвижущую силу, под действием которой происходит перемещение катионов (преимущественно натрия и кальция) из пейсмекерной клетки в сократительный миоцит. Накапливающиеся в миоците положительные заряды деполяризуют его мембрану и, когда величина деполяризации достигает критического уровня, в мембране открываются потенциалзависимые быстрые натриевые каналы, через которые в клетку входит поток ионов натрия, деполяризующий в течение 3—5 мс и перезаряжающий мембрану миоцита. В ответ на поступление к миоциту пейсмекерного ПД он возбуждается

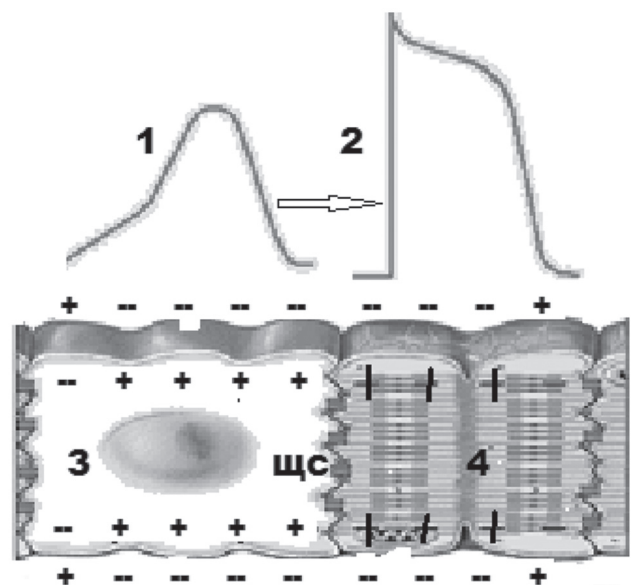


Рис. 3. Проведение возбуждения от клетки водителя ритма сердца к миокарду: 1 — ПД пейсмекерной клетки; 2 — ПД сократительного миоцита; 3 — пейсмекерная клетка; 4 — сократительный миоцит; щс — щелевое соединение и общие каналы между клетками 3 и 4 [24 с изменениями]

и на мембране генерируется ПД сократительного миоцита амплитудой около 105 мВ. Активируются потенциалзависимые медленные кальциевые каналы и входящий через них в миоцит из внеклеточного пространства поток ионов кальция инициирует сокращение миоцитов предсердий.

#### **Проведение пейсмекерного ПД по проводящей системе**

Проведение ПД пейсмекерных клеток по проводящей системе осуществляется по пучкам и волокнам, формируемым атипичными кардиомиоцитами. В них редуцирован сократительный аппарат — миофибриллы, обычно не выявляются поперечные Т-трубочки сарколеммы, мембраны этих клеток содержат набор ионных каналов, изменение проницаемости которых обеспечивает возможность генерации ПД и его проведение от клетки к клетке. При этом клетки СА- и АВ-узлов характеризуются медленным ответом на поступление к ним ПД [7].

Согласно классическим представлениям, от СА-узла отходят предсердные пучки волокон: передний — Тореля, средний — Венкебаха и задний — Бахмана, по которым пейсмекерный ПД проводится к АВ-узлу и миокарду предсердий. Однако существование этих пучков подвергается сомнению и допускается, что пейсмекерный ПД, передавшийся на сократительные миоциты предсердий, проводится далее в виде их ПД по предсердиям и далее к клеткам АВ-узла [6]. В любом из этих вариантов проведение возбуждения по проводящей системе включает проведение от клетки к клетке по каналам межклеточных плотных щелевых контактов и проведение по плазматической мембране самих клеток до нового межклеточного контакта. Один из этих вариантов передачи пейсмекерного ПД от пейсмекерной клетки к сократительному миоциту предсердий рассмотрен выше и представлен на рис. 3. При этом передача пейсмекерного ПД сводится к быстрому ответу сократительных миоцитов в виде их ПД (возбуждения), распространяющегося по миокарду.

#### **Проведение пейсмекерного ПД к клеткам АВ-узла и АВ-задержка проведения**

Проведение пейсмекерного ПД между клетками, формирующими волокна проводящей системы, осуществляется через каналы щелевых контактов и его механизм сходен с механизмом передачи пейсмекерного ПД на сократительные

миоциты предсердий. Особенность механизма передачи ПД между клетками проводящей системы, каналы щелевых контактов которых сформированы преимущественно коннексином Сх40, обусловлена более высокой проницаемостью каналов для катионов, чем для анионов, и низкой скоростью проведения, связанной с медленным ответом клеток проводящей системы на поступающий ПД.

По данным исследования электрических потенциалов в клетках проводящей системы [25], величина разности потенциалов на их мембране в покое составляет около  $-60$  мВ, и генерация ПД в ответ на поступление пейсмекерного ПД или на действие внешнего электрического стимула возможна при деполяризации мембраны до уровня  $-40$  мВ. При этом возможность развития возбуждения в клетках волокон проводящей системы зависит от состояния возбудимости их мембраны. На рис. 4 видно, что ответ клетки на поступление ПД или раздражение возможен только в самом конце фазы реполяризации мембраны, вероятно, в промежуток времени осуществления возбуждения (деполяризации и реполяризации мембраны) она находится в состоянии абсолютной рефрактерности.

Мембрана этих клеток находится в состоянии относительной рефрактерности длительное время после завершения реполяризации (фазы 3). И даже после того, как мембрана клетки полностью реполяризуется, можно лишь с трудом вызвать в ней распространяющийся ответ в виде колебания разности потенциалов.

Амплитуда и крутизна деполяризации мембраны клеток с медленным ответом прогрессирующе увеличиваются, когда потенциалы вызываются в более поздние промежутки периода относительной рефрактерности. Восстановление в них нормальной возбудимости и возможности генерации ПД является более замедленным, чем в быстро отвечающих клетках (сократительные миоциты, клетки волокон Пуркинье).

Ответные электрические импульсы, возникающие в начале относительной рефрактерности, проводятся намного медленнее, чем импульсы, возникающие в этот период позднее. Длительный период рефрактерности клеток проводящей системы является фактором риска блокады проведения пейсмекерных ПД, которая развивается при его удлинении во время

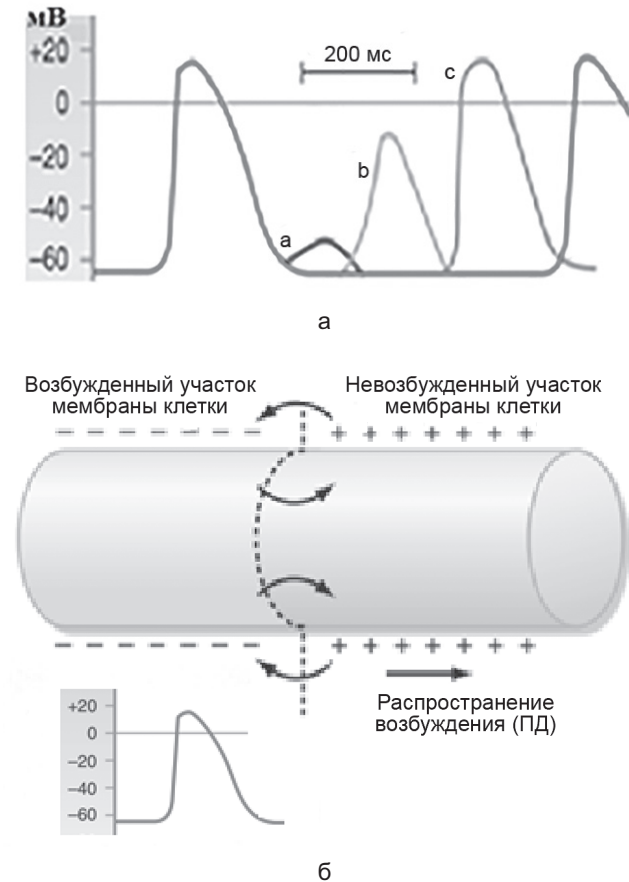


Рис. 4. А. Изменение характера ответной реакции в виде изменений разности потенциалов на мембране в медленно отвечающих клетках волокон проводящей системы на поступивший пейсмекерный ПД или раздражение электрическим стимулом: а — локальный, не распространяющийся потенциал на воздействие в очень поздний промежуток фазы 3 или ранний фазы 4; б — медленно распространяющийся потенциал низкой амплитуды и малой крутизны нарастания деполяризации на воздействие в середине фазы 4; в — восстановление возбудимости и генерации нормального распространяющегося потенциала на воздействие в конце фазы 4 [25]. Б. Распространение возбуждения (ПД) с помощью локальных круговых токов (отмечены дугowymi стрелками) по мембране медленно отвечающих клеток проводящей системы сердца [7]

ишемии. При этом генерируемые медленные ответы ограничивают возможности проведения пейсмекерных ПД, поступающих с высокой частотой, сохранив возможность проведения ПД с низкой частотой и при высокой частоте поступления ПД волокна проводят только часть из них [7].

Пейсмекерный ПД, распространяющийся в СА-узле со скоростью  $0,02-0,1$  м/с и по миокарду предсердий со скоростью  $0,3-1,0$  м/с относительно быстро достигает клеток АВ-узла. Дальнейшее его проведение в АВ-узле зависит от ряда особенностей строения

и свойств миоцитов различных участков узла. АВ-узел у взрослого человека является структурой, имеющей следующие размеры: 22 мм — длина, 10 мм — ширина, 3 мм — толщина; в ней выделяют два типа клеток — в меньшем количестве — округлой формы и в преобладающем количестве — удлинённые. АВ-узел подразделяют на три функциональные области: переходную — между предсердием и остальной частью узла; N-область — средняя часть узла и NH — область, в которой волокна (клетки) узла постепенно сливаются с волокнами пучка Гиса.

Имеется несколько особенностей проведения возбуждения в АВ-узле. В области N-узла наблюдается существенное снижение скорости проведения возбуждения и малая скорость проведения в области NH-узла по сравнению со скоростью проведения в других участках проводящей системы сердца. Снижение скорости проведения в этих областях АВ-узла обуславливает задержку проведения возбуждения от предсердий к быстро отвечающим клеткам волокон ножек пучка Гиса и волокон Пуркинью и тем самым к сократительным кардиомиоцитам желудочков. Время проведения возбуждения от СА до клеток миокарда, отражаемое длительностью интервала PQ на ЭКГ, составляет в нормальных условиях  $0,12-0,2$  с.

В мембранах клеток АВ-узла так же, как и в клетках СА-узла, имеется набор ионных каналов, обеспечивающих их способность самопроизвольно генерировать ПД. Ионные токи f-каналов клеток АВ-узла обуславливают более медленный процесс деполяризации мембраны, чем в клетках СА-узла. ПД пейсмекерных клеток СА-узла, достигший клеток АВ-узла, вызывает открытие каналов щелевых контактов между клеткой межузлового волокна и клеткой АВ-узла. Ионы натрия и кальция, перемещающиеся по каналам в клетки АВ-узла под действием сил электрохимического градиента, деполяризуют их мембрану и вызывают генерацию ПД в АВ-узле в соответствии с ритмом и частотой посылки пейсмекерных потенциалов из СА-узла. Таким образом, в нормальных условиях способность клеток АВ-узла самопроизвольно генерировать ПД ингибирована и может проявиться генерацией ПД с низкой частотой ( $40-50$  ПД/мин) при невозможности функционирования СА-узла или блокаде проведения пейсмекерных потенциалов в межузловых волокнах.

Проведение пейсмекерных ПД в медленно отвечающих клетках проводящей системы осуществляется по их мембране с помощью локальных круговых токов (см. рис. 4), легко блокируется и может быть заблокировано еще до того, как они достигнут сократительных миоцитов миокарда желудочков [7].

Низкая скорость проведения возбуждения в области АВ-узла (от 0,02 до 0,1 м/с) возрастает в волокнах ножек пучка Гиса и достигает 1,0—4,0 м/с в специализированных проводящих волокнах Пуркинью в желудочках. Основной причиной увеличения скорости проведения в этих волокнах является то, что клетки волокон отвечают на поступающие пейсмекерные ПД быстрым ответом — мгновенной деполяризацией мембраны и ПД амплитудой более 100 мВ (рис. 5). Эти два фактора обуславливают увеличение скорости проведения возбуждения как в волокнах проводящей системы, так и в миокарде предсердий и желудочков, где скорость проведения возбуждения достигает 0,3—1,0 м/с [7, 16]. Сократительные миоциты предсердий и желудочков находятся в постоянной готовности ответить возбуждением — генерацией собственного ПД, на поступление к ним ПД волокон проводящей системы или соседних сократительных миоцитов.

#### Трансмембранная разность потенциалов, ионные каналы и токи ионов сократительных кардиомиоцитов во время диастолы

Возбуждение сократительных миоцитов миокарда предсердий и желудочков, возникающее в ответ на поступление пейсмекерного ПД или ПД волокон Пуркинью, развивается на сарколемме благодаря ее свойству возбудимости — способности отвечать на поступление упомянутых потенциалов возбуждением. Известно, что возбуждение проявляется кратковременным изменением разности потенциалов и сменной знака заряда мембраны, то есть генерацией ПД кардиомиоцитов. Для обеспечения постоянной готовности кардиомиоцитов отвечать возбуждением на поступление пейсмекерного потенциала на их мембране, как и на мембранах других возбудимых клеток, должна существовать и постоянно поддерживаться относительно неизменной трансмембранная разность потенциалов или потенциал покоя. Последнее обеспечивается наличием в сарколемме набора уникальных по свойствам натриевых, кальциевых и калиевых ионных каналов, скоординированной во времени динамики изменений их

проницаемости, работой ионных насосов и обменников ионов. Нарушение структуры и свойств ионных каналов и/или ионных насосов обуславливает возникновение сдвигов ионного баланса, возбудимости кардиомиоцитов, проводимости, развитие аритмий и ухудшение насосной функции сердца.

Во время диастолы разность потенциалов на мембране расслабленных сократительных кардиомиоцитов (см. рис. 5, фаза 4) составляет около  $-90$  мВ и поддерживается относительно постоянной. Это достигается непроницаемостью сарколеммы для органических анионов, относительно высокой проницаемостью калиевых каналов аномального выпрямления с токами ионов  $IK_1$ , низкой проницаемостью натриевых и кальциевых каналов мембраны и постоянной работой ионных насосов.

Ионный ток  $IK_1$ , имеющий важное значение для поддержания устойчивой разности потенциалов на мембране в фазу 4 во время диастолы сердца, осуществляется через калиевые каналы  $Kir2.1$ , которые экспрессированы в мембранах волокон Пуркинью, сократительных миоцитах предсердий и желудочков. Эти каналы активируются только при отрицательных значениях мембранного потенциала, когда протекающие через них входящие токи катионов калия  $IK_1$  и  $IKr$  становятся большими, чем выходящие из клетки токи катионов. Калиевые

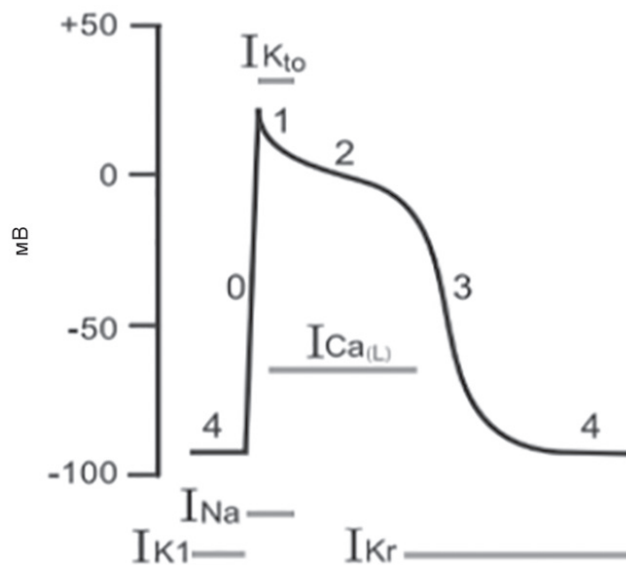


Рис. 5. Схематическое изображение фаз (0—4) ПД сократительных миоцитов желудочков (контрастная кривая) и участие в их формировании  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$  ионных каналов и ионных токов (отрезки горизонтальных линий серого цвета) [5]

каналы с ионными токами  $I_{Kf}$  играют также основную роль в реполяризации мембраны кардиомиоцитов. В поддержание разности потенциалов на мембране кардиомиоцитов во время диастолы вовлечены также АТФ-зависимые калиевые каналы (КАТФ) [16, 26, 27].

#### Ионные каналы и токи ионов во время деполяризации мембраны кардиомиоцитов

Ключевую роль в иницировании деполяризации мембраны кардиомиоцитов предсердий, желудочков и волокон Пуркинье (см. рис. 5, 6, фазы 0 ПД) играют потенциалзависимые быстрые натриевые каналы Nav1.5, кодируемые геном *SCN5A*. Активация этих каналов является критически важной не только для деполяризации сократительных миоцитов, но и для распространения возбуждения по миокарду [28].

Во время диастолы (фаза 4) каналы Nav1.5 находятся в неактивном, закрытом для ионов натрия состоянии. При поступлении к сократительным миоцитам пейсмекерного ПД или при генерации ПД в соседних кардиомиоцитах ионы натрия и кальция, содержание которых в окончании волокна Пуркинье или возбужденной соседней клетке увеличивается, диффундируют

по градиенту концентрации через открывающиеся каналы щелевых контактов в миоциты, находящиеся в состоянии покоя (см. рис. 5, 6).

Кроме экспрессии белка коннексина, образующего общие ионные каналы щелевых контактов, в области интеркалированных дисков между соседними миоцитами имеется высокая плотность натриевых каналов Nav1.5, что дает основание предполагать, что протекающие через них локальные электрические токи ионов натрия могут вносить дополнительный вклад к токам ионов через каналы щелевых контактов, участвующих в активации потенциалзависимых быстрых натриевых каналов мембран прилежащих миоцитов [30].

Интересно отметить, что передача относительно небольшого по амплитуде (около 80 мВ) пейсмекерного ПД на сократительные миоциты правого предсердия происходит непосредственно от пейсмекерных клеток без участия волокон Пуркинье, а к миоцитам левого предсердия ПД, вероятно, передается от предсердных пучков проводящей системы. Возможно, это обусловлено тем, что в сократительных миоцитах предсердий генерируется короткий по

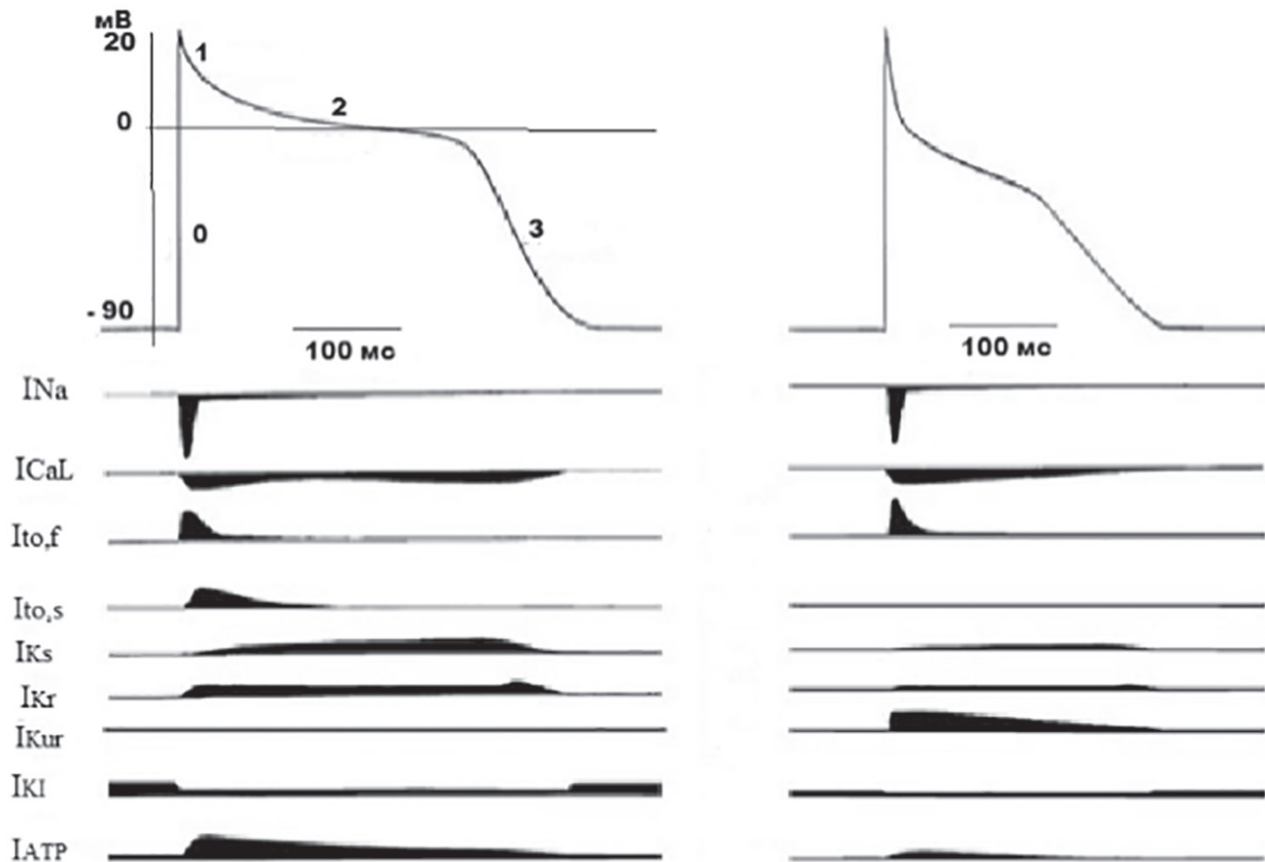


Рис. 6. Различия в характере ПД сократительных миоцитов желудочков (слева), волокон Пуркинье (справа) и в состоянии ионных каналов и направлении ионных токов в фазы 0—4 [29]

продолжительности ПД и входящего из межклеточного пространства кальция достаточно для запуска и осуществления короткой (около 0,1 с) и относительно слабой систолы. Вероятно, для инициирования такого ПД в сократительных миоцитах предсердий не требуется участие волокон Пуркинье. О наличии последних в предсердиях обычно не упоминается [6].

Из рис. 6 ПД волокон Пуркинье видно, что разность потенциалов в фазу 0 на мембране волокна, с которого возбуждение передается через общие каналы щелевых контактов на сократительные миоциты желудочков, составляет более 100 мВ. Этой разности потенциалов достаточно для создания электрохимического градиента между мембраной окончания волокна и мембраной сократительного миоцита желудочков, чтобы обеспечить через каналы щелевых контактов эффективное перемещение в него ионов натрия и кальция.

Ионы натрия и кальция, внося положительные заряды, деполаризуют мембрану миоцитов и, когда разность потенциалов на ней уменьшается с  $-90$  мВ примерно до уровня  $-70$  мВ, происходит открытие внешних активационных ворот потенциалзависимых быстрых натриевых каналов Nav1.5 и они переходят в активное состояние. Ток ионов натрия ( $I_{Na}$ ) мгновенно устремляется в клетку, ускоряет деполаризацию, приводит к смене знака заряда на мембране кардиомиоцита и потенциал достигает пикового значения величиной около  $+15...+20$  мВ на внешней поверхности мембраны. Таким образом, амплитуда колебания разности потенциала на мембране (амплитуда ПД) достигает около  $105-110$  мВ (см. рис. 6).

В процесс деполаризации кроме быстрых натриевых каналов Nav1.5, вероятно, вовлечены потенциалзависимые натриевые каналы Nav1.8, экспрессированные в миоцитах сердца. Это предположение основано на том, что блокада каналов Nav1.8 в миоцитах вызывает уменьшение тока натрия и сокращение длительности ПД [31].

При деполаризации мембраны до уровня около  $-50$  мВ (см. рис. 6) активируются низковольтные потенциалзависимые кальциевые каналы (low voltage-activated (LVA)) T-типа — быстро активируемые и быстро инактивируемые при деполаризации мембраны до уровня около  $-20$  мВ, а также высоковольтные (high voltage-activated (HVA)) кальциевые каналы

L-типа (медленные кальциевые каналы), инактивируемые в сократительных миоцитах желудочков через несколько сотен мс [32, 33]. Поступающие в клетку через кальциевые каналы L-типа (и в меньшей степени T-типа) ионы кальция и их токи  $I_{Ca}$  ускоряют процесс деполаризации. Открытое, активное состояние натриевых каналов Nav1.5 сохраняется до момента перезарядки мембраны и достижения пикового значения разности потенциалов. При разности потенциалов  $+15...+20$  мВ происходит быстрое закрытие внутренними инактивационными воротами около 99 % каналов, сопровождаемое прекращением поступления в клетку ионов натрия. Фаза 0 ПД завершается. Однако около 1 % натриевых каналов имеют низкую скорость инактивации, которая происходит в течение сотен мс, и эти каналы остаются открытыми еще в фазу плато ПД [34]. Значение этих каналов в формировании фазы плато и влияние на реполяризацию мембраны кардиомиоцитов обсуждается далее.

Известно, что экспрессия канала Nav1.5 различается в разных областях сердца, наиболее высокий уровень его экспрессии отмечается в волокнах проводящей системы, предсердиях и желудочках, но отсутствует в тканях SA- и AV-узлов.

Величина натриевого тока  $I_{Na}$  зависит не только от разности потенциала на мембране миоцита, но и от регуляторного воздействия на каналы вспомогательных субъединиц канала других белков и ионов кальция [35]. В частности, кальцийчувствительный белок кальмодулин (CaM) и  $Ca^{2+}$ /кальмодулинзависимая киназа II (CaMKII) играют центральную роль в модуляции внутриклеточной концентрацией кальция  $[Ca^{2+}]_i$  скорости быстрой инактивации Nav1.5 каналов и натриевого тока  $I_{Na}$  через них [36]. CaM способствует реактивации натриевых каналов после инактивации, взаимодействуя с их инактивационными воротами  $Ca^{2+}$ -зависимым образом [37]. Фосфорилирование CaMKII регулирует скорость реактивации  $Na^+$ -каналов, замедляя восстановление их исходного состояния после инактивации [38]. Это способствует удлинению реполяризации кардиомиоцитов и повышению предрасположенности к аритмиям, что часто наблюдается при сердечной недостаточности, когда активность CaMKII повышена [39].

Генетические мутации, которые изменяют функцию натриевых каналов и  $I_{Na}$ , могут



приводить к тяжелым, потенциально смертельным состояниям и ассоциироваться с развитием многих наследственных каналопатий [40—44]. Например, мутации *SCN5A* приводят к уменьшению пика  $I_{Na}$ , что сопровождается замедлением деполяризации, снижением амплитуды ПД, замедлением скорости проведения возбуждения и увеличением риска развития блокады проведения. Эти мутации выявлены примерно у 20 % пациентов с синдромом Бругада (*Brs*) [45], у пациентов с синдромом слабости СА-узла и прогрессирующим нарушением сердечной проводимости [46—48]. Наоборот, мутации *SCN5A* с усилением функции каналов *Nav1.5* играют ключевую роль в развитии врожденного синдрома LQT3 [49].

В некоторых случаях семейной фибрилляции предсердий были идентифицированы мутации *SCN5A* как с потерей, так и с усилением функции натриевых каналов [50, 51].

#### **Ионные каналы и токи ионов во время реполяризации мембраны. Начальная быстрая реполяризация**

В процессе реполяризации мембраны кардиомиоцитов (см. рис. 6) восстанавливается исходное значение разности потенциалов и мембрана приходит в состояние готовности вновь отвечать на поступление пейсмекерного потенциала новым возбуждением. Реполяризация обусловлена активацией и изменением проницаемости ряда преимущественно калиевых  $K_v$ -каналов и сложной динамикой протекающих через них ионных токов [29].

Так, почти в 3 раза более короткая продолжительность реполяризации мембраны кардиомиоцитов предсердий по сравнению с реполяризацией мембраны кардиомиоцитов желудочков и столь же непродолжительные ПД и систола предсердий (около 0,1 с), обусловлены специфичной для них экспрессией белков, образующих калиевые каналы  $K_v1.5$  и  $Kir3.1:Kir3.4$ , с токами ионов калия  $I_{Kur}$  и  $I_{K,Ach}$ . Эти каналы отсутствуют в миоцитах желудочков. В предсердиях экспрессированы калиевые каналы низкой проводимости, активируемые кальцием ( $S_K$ ) ( $KCa2.1$ ,  $KCa2.2$  и  $KCa2.3$ ), через которые протекают ионные токи  $I_K$ ,  $I_{Ca}$ , также участвующие в реполяризации мембраны. Эти каналы предсердий являются мишенями для разработки противоаритмических средств.

Реполяризация мембраны сократительных миоцитов предсердий и желудочков сердца начинается фазой 1 — начальной быстрой реполяризации, в основе которой лежит открытие на относительно короткое время калиевых каналов, и протеканием через них токов  $I_{to,t}$  и  $I_{to,s}$ , обусловленных выходом из клетки ионов  $K^+$ . Выход ионов происходит под действием сил градиентов концентрации калия и электрического поля, создаваемого положительными зарядами ионов натрия и кальция на внутренней поверхности деполяризованной мембраны, сменившей знак заряда.

Выход калия, ток ионов  $I_{to}$  из кардиомиоцитов, инактивация натриевых каналов и  $I_{Na}$  вносят решающий вклад в раннюю быструю реполяризацию мембраны миоцитов и формирование фазы 1 ПД. Фаза 1 ПД и  $I_{to}$  более выражены в волокнах Пуркинье, кардиомиоцитах предсердий, средних и субэпикардальных слоях миокарда желудочков, но они малы по величине или отсутствуют в клетках субэндокардиальных слоев миокарда желудочков и в клетках СА- и АВ-узлов [52]. Калиевый ток  $I_{to}$  важен не только для ранней быстрой реполяризации мембраны миоцитов, но он оказывает сложное влияние на форму волны ПД. Модулируя уровень разности потенциалов мембраны в фазу 2 плато, ток  $I_{to}$  оказывает косвенное влияние на состояние других ионных каналов и протекающих через них трансмембранных ионных токов, которые действуют во время фазы плато. Ток ионов калия  $I_{to}$ , подобно позднему току ионов натрия  $I_{Na_{late}}$ , модулируя процессы активации, инактивации и реактивации других ионных каналов, вносит вклад в формирование фазы 3 — конечной реполяризации [53] и поздней реполяризации предсердий [54]. Важно отметить, что  $I_{to}$  может модулироваться механизмами автономной нервной и эндокринной систем организма. Он снижается в условиях стимуляции  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов и повышается под влиянием кальцийзависимой киназы кальмодулина ( $CaMKII$ ) [55]. Тиреотропный гормон (ТТГ) и гормоны щитовидной железы также модулируют  $I_{to}$ , что может быть одной из причин нарушения реполяризации при изменениях функции щитовидной железы [56]. Роль взаимовлияния ионных токов различных каналов на динамику процессов возбуждения кардиомиоцитов и миокарда остается недостаточно изученной и для

ее выяснения необходимо проведение дальнейших исследований. Например, становится очевидным, что трансмембранный ионный ток  $I_{to}$  может быть связан с функцией не одного, а ряда совершенно различных калиевых, а также хлоридных ионных каналов [52].

Роль  $I_{to}$  в развитии аритмий точно не определена, но установлено, что  $I_{to}$  имеет значение для происхождения синдрома Бругада [57], при котором отмечается сниженный уровень экспрессии вспомогательной субъединицы KChIP2 калиевого канала с током  $I_{to}$  [58]. Описан более сильный  $I_{to}$  в сократительных миоцитах эпикардиальных слоев миокарда у мужчин, который может усугублять последствия нарушения  $I_{Na}$  у пациентов с синдромом Бругада. Выявление связи токов  $I_{to}$  с синдромом Бругада инициировало предположение о том, что ингибирование калиевых каналов и тока  $I_{to}$  может рассматриваться в качестве мишеней терапии синдрома и быть эффективным для лечения пациентов с синдромом Бругада. Выявлены ряд неселективных блокаторов калиевых каналов с токами  $I_{to}$ , среди которых 4-аминопиридин (4-AP) в миллимолярных концентрациях; хинидин, флекаинид и хроманол 293B в микромолярных концентрациях [59, 60]; фриксотоксин в наномолярных концентрациях [61]. Однако селективный ингибитор этих каналов и тока  $I_{to}$  еще не найден. Применение этих ингибиторов может оказаться эффективным для лечения мерцательной аритмии за счет увеличения продолжительности ПД и длительности периода абсолютной рефрактерности в клетках миокарда предсердий [62]. В экспериментах на собаках показана возможность активации калиевых токов  $I_{to}$  для миоцитов желудочков, но не предсердий [63].

Описано, что токи  $I_{to}$  ингибируются при сердечной недостаточности [64—68] и сахарном диабете [69], что, возможно, способствует удлинению реполяризации при этих патологических состояниях. Недавно было показано, что каналы  $Kv_{4,3}$  (с быстрым  $I_{to}$ ) и  $Kv_{1,4}$  (с медленным  $I_{to}$ ) по-разному экспрессируются в сердцах здоровых людей и пациентов с заболеваниями сердца, что увеличивает в больном сердце риск аритмогенной региональной гетерогенности волн ПД [70].

Продемонстрировано, что замедление фазы начальной быстрой реполяризации, которое может быть связано со снижением  $I_{to}$ , уменьшает движущую силу  $Ca^{2+}$  через кальциевые

каналы L-типа, часто наблюдается при сердечной недостаточности и может привести к потенциально аритмогенному асинхронному высвобождению  $Ca^{2+}$  из саркоплазматического ретикула (SR) [71, 72].

#### **Ионные каналы и токи ионов в фазу плато и конечной реполяризации мембраны**

Начальная быстрая реполяризация мембраны переходит в фазу плато ПД (фаза 2), когда реполяризация замедляется в течении около 200 мс и разность потенциалов на мембране сократительных миоцитов желудочков медленно смещается к нулю и к возвращению распределения зарядов, характерному для состояния покоя, то есть преобладанию отрицательных зарядов на внутренней ее поверхности и положительных — на внешней. Формированию фазы плато способствует активация потенциалзависимых калиевых каналов запаздывающего выпрямления с токами  $I_{Kr}$  и  $I_{Ks}$ . Эти каналы обеспечивают более продолжительный выход калия, реполяризуя мембрану. Одновременно происходит активация других типов калиевых каналов. В частности, в реполяризации мембраны волокон Пуркинье меньшее значение, чем в сократительных миоцитах, имеют калиевые каналы с токами  $I_{to}$ ,  $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$ , а ведущая роль принадлежит калиевому каналу с током  $I_{Kur}$  (см. рис. 6).

Различия в уровнях экспрессии калиевых  $Kv$ -каналов в клетках предсердий, волокнах проводящей системы вносят важный вклад в региональные различия характеристик фаз ПД, регистрируемые в этих частях сердца. Различия в экспрессии  $Kv$ -каналов в субэндокардиальных и субэпикардиальных слоях миокарда левого желудочка обуславливают более короткую продолжительность ПД миоцитов субэпикардиальных участков миокарда и более раннее начало их реполяризации по сравнению с миоцитами субэндокардиальных участков миокарда (рис. 7) [73, 74].

Экспрессия  $Kv$ -каналов с измененными свойствами и функциональными нарушениями выявляется при различных заболеваниях миокарда [76, 77], а генетически обусловленное нарушение структуры и функции калиевых каналов с токами  $I_{K}$ , оказывающих выраженное воздействие на скорость реполяризации, продолжительность фаз ПД и скорость его распространения по миокарду, связано с развитием ряда врожденных и приобретенных форм

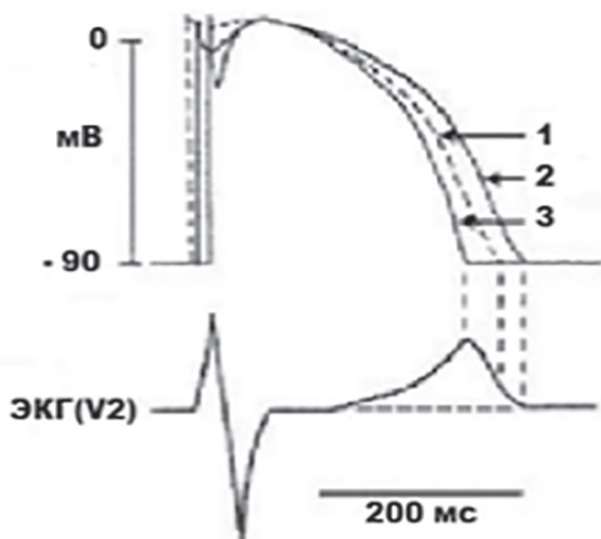


Рис. 7. Различия во времени, динамике фаз и длительности ПД (верхняя часть): 1 — субэндокардиальные слои миокарда; 2 — основная (промежуточная) часть миокарда; 3 — субэпикардиальные слои миокарда. Снизу — ЭКГ в отведении V2 [75]

синдрома удлинённого интервала QT и аритмий сердца [8, 78, 79]. Строение и свойства этих каналов описаны в ряде статей [80—82] и в нашей предыдущей публикации [1].

В формировании фазы плато ПД наряду с калиевыми каналами ключевая роль принадлежит каналам кальция. Как уже упоминалось, открывающиеся в начале деполяризации мембраны медленные кальциевые каналы (HVA Cav L-типа) остаются активными в течение длительного времени и входящие через них в миоциты ионы кальция вносят не только вклад в деполяризацию мембраны (фаза 0) клеток Пуркинье, предсердий и желудочков, но и имеют определяющее значение в формировании фазы 2 — плато ПД. Фаза плато возникает вследствие того, что количество положительных зарядов, вносимых в клетку ионами кальция через  $Ca^{2+}$  каналы L-типа, становится близким к числу положительных зарядов, выносимых ионами калия. Продолжительность фазы плато в кардиомиоцитах желудочков составляет в нормальных условиях около 200 мс (см. рис. 6).

Динамика поступления, количество поступивших в саркоплазму миоцитов кальция, от которых зависит ход реполяризации, предопределяются свойствами потенциалзависимых медленных кальциевых каналов сарколеммы. Потенциалзависимые кальциевые каналы, обозначаемые символами VGCCs или Cav, по-

добно Nav-каналам, представлены порообразующими  $\alpha$ -субъединицами, вспомогательными Cav $\beta$ , Cav $\delta$  и в некоторых случаях Cav $\gamma$ -субъединицами [83]. VGCCs существует как комплекс порообразующих  $\alpha$ -субъединиц, 1 из 4  $\beta$ -субъединиц, 1 из 4  $\alpha 2\delta$ -субъединиц и потенциально 1 из 8  $\gamma$ -субъединиц.  $\beta$ -субъединицы и  $\alpha 2\delta$ -субъединицы оказывают выраженное влияние на потенциалозависимость ворот кальциевых каналов, но мало известно о роли  $\gamma$ -субъединиц. В зависимости от типа клеток и субклеточной локализации VGCCs может быть ассоциирован с рядом белков, включая такие белки, как кальмодулин и кальций, переносящий белок 1, который регулирует их активность.

Кальциевым каналам, как и другим ионным каналам, присуща большая гетерогенность строения и свойств. Так, идентифицированы четыре различных подсемейства основных порообразующих  $\alpha$ -субъединиц Cav-каналов: Cav1, Cav2, Cav3 и Cav4, каждое из которых имеет множество членов подсемейства [84, 85]. Cav- $\alpha$ -субъединицы кодируются различными генами, по-разному экспрессируются в структурах сердца и характеризуются различными свойствами, зависящими от времени и напряжения, имеют различную чувствительность к действию фармакологических препаратов [86]. Так, экспрессия любого из четырех членов подсемейства Cav1, Cav1.1, Cav1.2, Cav1.3 или Cav1.4 характерна для канала Cav L-типа, тогда как экспрессия  $\alpha$ -субъединиц Cav3 более характерна для канала Cav T-типа [84, 87]. В миоцитах желудочков экспрессирован только Cav1.2-подтип медленного кальциевого канала, тогда как в миоцитах предсердий — подтипы Cav1.2 и Cav1.3, кодируемые генами *CACNA1C* и *CACNA1D* соответственно.

Каналы HVA Cav L-типа подвергаются быстрой инактивации, зависящей от разности потенциалов на мембране и концентрации  $Ca^{2+}$ , и к концу фазы плато эти каналы инактивируются, вход кальция в миоциты замедляется.

Как уже упоминалось, важную роль в формировании фазы плато и влиянии на реполяризацию мембраны кардиомиоцитов играют медленно инактивирующиеся натриевые каналы. Ток ионов через эти каналы, получивший название позднего натриевого тока ( $I_{Na_{late}}$ ), составляет менее 0,5 % от общего натриевого тока,

но имеет важное значение в поддержании фазы плато ПД и более чувствителен к действию блокаторов, чем чувствительность быстро инактивируемых натриевых каналов Nav1.5 [88, 89].

Входящий ток ионов  $\text{Na}^+$  через остающиеся открытыми натриевые каналы во время фазы плато ПД замедляет реполяризацию мембраны кардиомиоцитов и увеличивает продолжительность ПД. Изменения вероятности закрытия натриевых каналов при напряжениях, соответствующих фазе плато ПД сократительных миоцитов желудочков, могут оказывать заметное влияние на форму и продолжительность фаз их ПД [43].

Значение натриевых каналов в фазе плато, несмотря на выявленное их влияние на процессы реполяризации, длительность ПД, остается пока недостаточно изученным, так как, кроме доминирующего в структурах сердца натриевого канала Nav1.5, в сердце выявлена экспрессия ряда подтипов нейрональных натриевых каналов: Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3, Nav1.4, Nav1.6 и Nav1.8, кодируемых генами *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*, *SCN4A* и *SCN10A* соответственно и вносящих вклад в формирование позднего натриевого тока [90]. В частности, описано, что избирательная блокада канала Nav1.5 устраняла аритмогенные вспышки, связанные с повышенной внутриклеточной нагрузкой  $\text{Ca}^{2+}$  из-за увеличения позднего натриевого тока ( $\text{I}_{\text{Na}_{\text{late}}}$ ). Мутации в гене *SCN10A*, кодирующем канал Nav1.8, были обнаружены у пациентов с фибрилляцией предсердий [91], а также у предрасположенных к внезапной сердечной смерти [92].

Влияние позднего натриевого тока через неинактивированные натриевые каналы на процесс реполяризации приобретает выраженный характер при мутациях гена *SCN5A*, контролирующего синтез каналообразующего белка. Поздний ток натрия  $\text{I}_{\text{Na}_{\text{late}}}$ , независимо от механизма его формирования или типа каналов, вносящих вклад в его возникновение, повышает риск развития аритмии при его увеличении [93, 94]. Поскольку этот ток вносит важный вклад в фазу плато ПД, его усиление продлевает реполяризацию и увеличивает временную гетерогенность реполяризации в миокарде [95]. Кроме того, увеличение входа натрия и тем самым повышение его внутриклеточной концентрации ведет к увеличению внутриклеточной концент-

рации ионов кальция через механизм  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  обменника (NCX), что может увеличить вероятность развития аритмии вследствие ранней или отсроченной постдеполяризации [96—98]. Увеличение  $\text{I}_{\text{Na}_{\text{late}}}$  было выявлено у людей с генетическими нарушениями, ведущими к удлинению интервала QT (LQT3), развитию синдрома Бругада и нарушению проводимости [34, 99—101].

Поскольку увеличение позднего натриевого тока повышает вероятность развития аритмии, влияние на него посредством целенаправленного воздействия на натриевые каналы является перспективной мишенью разработки антиаритмических препаратов. Выявлено, что натриевые каналы и  $\text{I}_{\text{Na}}$  блокируются, хотя и не избирательно, лидокаином, мексилетином, хинидином, дизопирамидом и флекаинидом, а ранолазин и GS967 избирательно ингибируют  $\text{I}_{\text{Na}_{\text{late}}}$  [102—105]. Можно ожидать, что эти соединения будут эффективны при синдромах удлинённого интервала QT (LQT), сердечной недостаточности или гипертрофической кардиомиопатии. С другой стороны, поздний  $\text{I}_{\text{Na}}$  может быть фармакологически усилен вератрином, вератридином и АТХ [106, 107].

Как уже упоминалось, на временную и амплитудную динамику фазы плато могут оказывать модулирующее влияние не только поздние токи ионов натрия  $\text{I}_{\text{Na}_{\text{late}}}$ , протекающие через неинактивированные натриевые каналы, но и токи ионов калия  $\text{I}_{\text{to}}$ . Во время фазы плато ПД остаются открытыми калиевые каналы с токами  $\text{I}_{\text{Kr}}$ ,  $\text{I}_{\text{Ks}}$ ,  $\text{I}_{\text{K1}}$  и  $\text{I}_{\text{KATP}}$ , выходящие из клетки катионы калия после инактивации кальциевых каналов обуславливают ускорение, завершение реполяризации мембраны кардиомиоцита (фаза 3) и восстановление разности потенциалов на мембране до уровня  $-90$  мВ (см. рис. 6).

К окончанию ПД происходит реактивация потенциалзависимых быстрых натриевых каналов мембраны кардиомиоцитов, восстанавливается ее нормальная возбудимость и она вновь готова отвечать новым возбуждением на поступление пейсмекерного ПД или ПД соседних миоцитов. Восстановленная разность потенциалов  $-90$  мВ поддерживается во время диастолы сердца работой натрий/калиевого и кальциевых насосов, а также натрий/кальциевого обменного механизма.

### Состояние возбудимости мембраны сократительных кардиомиоцитов и миокарда желудочков в различные фазы ПД

Классическими экспериментальными исследованиями свойств миокарда было показано, что сокращения сердца подчиняется закону «все или ничего», то есть при воздействии на мышцу сердца электрическим стимулом пороговой и надпороговой силы миокард отвечает наибольшей силой сокращения («все»), а на воздействия подпороговым стимулом сокращение не возникает («ничего»). В дальнейших исследованиях показана относительность этого закона и установлено, что характер сокращения миокарда зависит от величины растяжения его волокон (пред- и постнагрузки), от частоты стимуляции и других причин.

Оказалось, что временные и силовые параметры сокращения миокарда тесно связаны с состоянием возбудимости мембраны сократительных миоцитов, которая зависит от фаз ПД и состояний активации, инактивации и реактивации ионных каналов. Эти зависимости удалось установить в условиях синхронной регистрации фаз ПД (возбуждения) миоцитов, их сокращения и реакции миоцитов на повторные стимулы различной силы в различные фазы ПД

и в различные моменты времени систолы и диастолы. Полученные обобщенные результаты этих исследований, важные для понимания механизмов формирования некоторых форм аритмий сердца, представлены на рис. 8.

Из временных соотношений фаз ПД, сокращения и расслабления миокарда и состояния возбудимости, представленных на рис. 8, видно, что систола миокарда начинается с момента поступления в саркоплазму миоцитов ионов кальция и сокращение достигает своего максимума в фазу 2 ПД, когда концентрация кальция в саркоплазме наибольшая. Практически в течение всей систолы (около 0,27 с) мембраны сократительных миоцитов и миокард желудочков находятся в состоянии абсолютной невозбудимости, которая в самом конце реполяризации, не только восстанавливает возбудимость, но она на несколько десятков мс становится выше нормальной. Именно в этот момент времени миоциты, локальные участки или миокард в целом могут отвечать новым возбуждением и сокращением на поступление к ним даже слабых электрических потенциалов из эктопических очагов возбуждения или по механизму *gap entry* от кардиомиоцитов, еще находящихся в состоянии возбуждения.

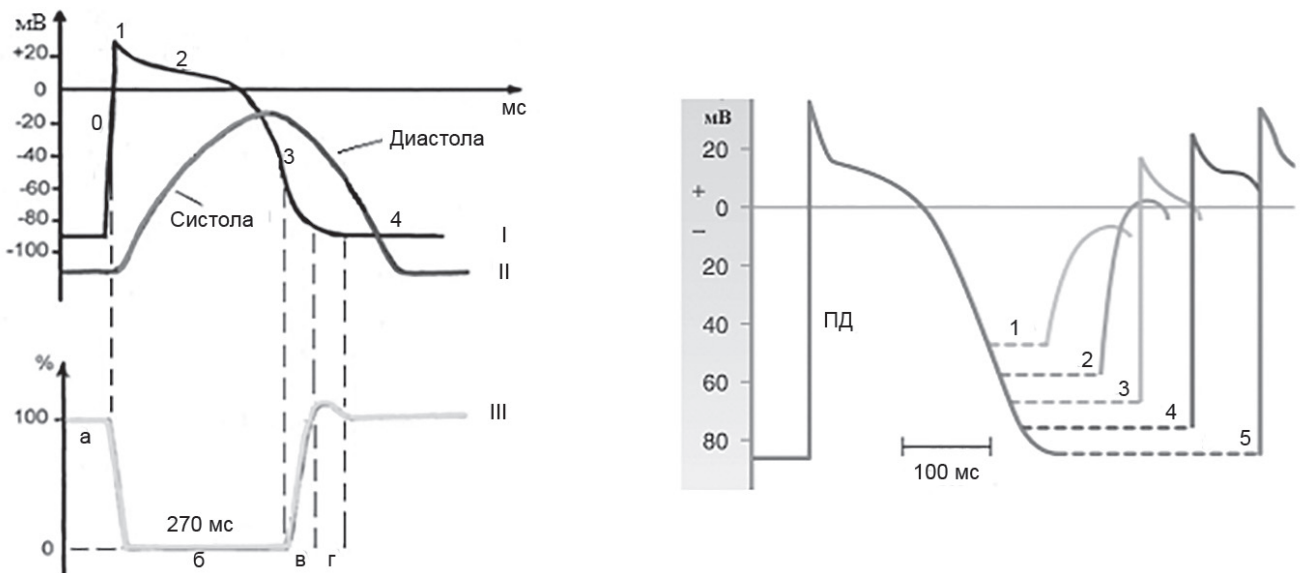


Рис. 8. А. Схематическое представление соотношения во времени фаз (0—4) ПД (I), систолы и диастолы желудочков (II), состояния возбудимости миокарда (III). Возбудимость миокарда (III): а — нормальная (100 %) возбудимость во время диастолы (фаза 4); б — абсолютная (0 %) невозбудимость (рефрактерность) миокарда около 270 мс (фазы 0—2, начало фазы 3); в — относительная рефрактерность (фаза 3), повышенная (более 100 %) возбудимость (последние десятки мс фазы 3) [108]. Б. Постепенное (фазы 1—4) восстановление возбудимости мембраны кардиомиоцитов в период относительной рефрактерности (фаза 3 ПД) до исходной (5) по окончании рефрактерного периода [7]

### Распространение возбуждения по миокарду

Сократительные миоциты имеют вытянутую форму (рис. 9) и контактируют своими мембранами (сарколеммами) с другими миоцитами миокарда. Число щелевых контактов миоцита с соседними клетками может достигать в миокарде желудочков 11. Возникший в ответ на поступление пейсмекерного ПД ПД сократительных миоцитов распространяется по сарколемме вдоль миоцита с помощью локальных круговых токов, возникающих между возбужденным и невозбужденным участками мембраны (см. рис. 9).

Распространению возбуждения между миоцитами способствует характер распределения натриевых каналов в мембране миоцитов и в области щелевых контактов, локализованных во вставочных дисках. Выяснилось, что каналы Nav1.5, собираясь в кластеры и связываясь с вспомогательными субъединицами и белками, образуют макромолекулярные комплексы, которые расположены преимущественно в области вставочных дисков и в меньшей степени представлены в латеральных мембранах миоцитов [110]. Преимущественная локализация натриевых каналов в области щелевых соединений миоцитов обуславливает здесь наибольшую плотность тока ионов натрия и более низкую в латеральной мембране миоцита [111, 112]. Эти токи достаточны для передачи возбуждения от миоцита к миоциту и его распространения вдоль клеток с помощью локальных круговых токов (см. рис. 9).

ПД сократительного миоцита, генерирующийся в ответ на поступление пейсмекерного ПД, распространяется первоначально в направлении от щелевого контакта по мембране миоцита, так как каналы щелевых контактов обладают односторонней проводимостью ионов. Возбуждение, распространившись на некоторое расстояние по мембране миоцита, создает условия для возникновения локальных круговых токов и возможность дальнейшего проведения ПД в обе стороны от возбужденного участка мембраны (см. рис. 9). Однако в силу того, что мембрана участка (см. рис. 9), которая только что была деполяризована, остается в течение времени начальной быстрой реполяризации (фаза 1), фазы плато (фаза 2) и начале фазы 3 в состоянии абсолютной рефрактерности, она не способна отреагировать на локальные токи

новым циклом возбуждения. Поэтому ПД в нормальных условиях распространяется по мембране миоцита в одном направлении до уровня боковых и далее концевых щелевых контактов миоцита с другими клетками. Возбужденный миоцит становится источником многоочечного возбуждения других миоцитов. Вокруг него формируется волновой фронт

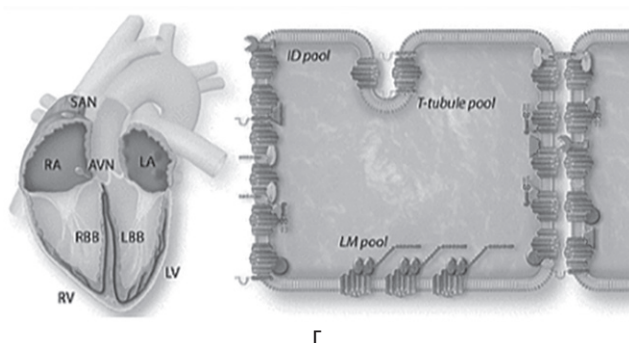
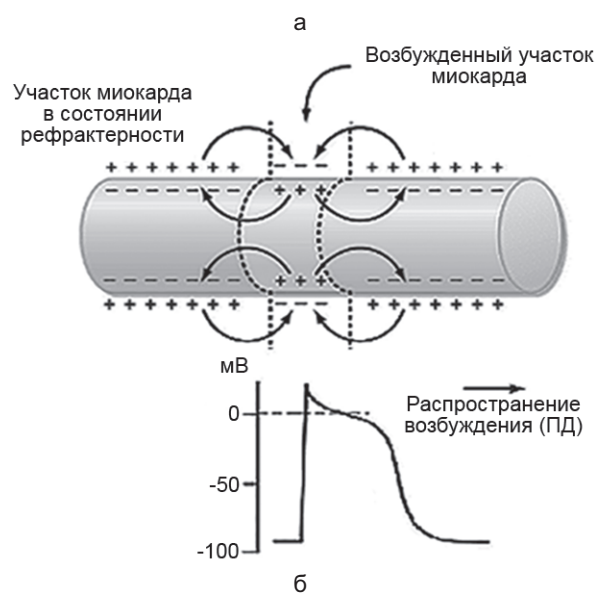


Рис. 9. Фотография сократительного миоцита со сканирующего микроскопа (а) [109]; б — схематическое изображение возбужденного и невозбужденных участков поверхностной мембраны мышечной клетки (волокна) с распределением зарядов и локальных круговых токов ионов, направление которых показано стрелками; в — ПД генерируемого в возбужденном участке сократительного миоцита [7 с изменениями]; г — экспрессия гена *SCN5A* в структурах сердца и плотность распределения натриевых каналов Nav1.5 в области вставочных дисков и латеральной мембране сократительных миоцитов [82]

радиального распространения возбуждения по миокарду, модель которого получена в экспериментальных условиях многоточечной электрической стимуляции миокарда (рис. 10).

Измерение скорости распространения волн возбуждения в миокарде показало, что она выше в условиях многоточечного возбуждения и формирования уплощенного волнового фронта (см. рис. 10, справа), чем одиночного возбуждения и формирования эллипсоидного волнового фронта (см. рис. 10, слева). Средняя продольная скорость распространения возбуждения при точечной стимуляции, распространяющегося по эллиптической траектории, была на 13 % ниже, чем скорость уплощенных волн при многоточечной линейной стимуляции.

Из приведенных экспериментальных данных очевидно, что передача пейсмекерного ПД многочисленными волокнами Пуркинье во многие точки субэндокардиальных слоев миокарда желудочков и наличие многих щелевых контактов каждого миоцита с соседними клетками миокарда создают условия для формирования уплощенного фронта волн возбуждения, распространяющегося с высокой скоростью (до 4 м/с) в направлении от верхушки сердца к его основанию и от эндокарда к эпикарду, а также условия для максимальной синхронизации возбуждения и эффективности сокращения миокарда.

Столь высокая скорость и упорядоченность распространения возбуждения по миокарду обусловлена также большой амплитудой генерируемого ПД (около 110 мВ), мгновенной (3—5 мс) деполяризацией мембраны сократительных миоцитов в ответ на поступление пейсмекерного ПД и тем, что мембрана миоцитов ос-

тается в состоянии рефрактерности в течение длительного времени — до 270 мс при ЧСС 75 уд/мин [16].

### Роль кальция в электромеханическом сопряжении, иницировании сокращения миокарда и его регуляции

Поступление в кардиомиоциты желудочков ионов  $Ca^{2+}$  через каналы HVA Cav L-типа важно не только для формирования фазы плато ПД, но и для иницирования последующих внутриклеточных событий. Входящие ионы кальция запускают процесс высвобождения  $Ca^{2+}$  из цистерн саркоплазматического ретикулума, в которых депонирован  $Ca^{2+}$  в концентрациях в тысячи раз больших, чем в саркоплазме миоцитов во время диастолы. Под действием сил градиента концентрации кальций через открывающиеся кальциевые каналы (рианодиновые рецепторы) мгновенно диффундирует в саркоплазму, его концентрация в саркоплазме быстро увеличивается и кальций инициирует запуск сокращения миоцитов (систола). Таким образом при непосредственном участии кальция осуществляется трансформация электрических процессов возбуждения в механические — сокращение миокарда, получившая название электромеханического сопряжения [114].

Для обеспечения процессов реполяризации мембраны и генерации ПД короткой продолжительности (0,1 с) и менее сильного сокращения кардиомиоцитов предсердий, чем миокарда желудочков, достаточно ионов кальция, входящих из внеклеточного пространства по градиенту концентрации через медленные кальциевые каналы. Таким образом, ионы кальция, поступающие в сократительные миоциты предсердий, не только участвуют в модуляции процесса реполяризации, но и определяют параметры сокращения миокарда предсердий.

Для формирования более продолжительной фазы плато ПД и более длительного (около 0,3 с) и сильного сокращения миокарда желудочков кальция, поступающего в миоциты из внеклеточного пространства, недостаточно. В кардиомиоцитах желудочков, в отличие от предсердий, содержится разветвленная сеть структур саркоплазматического ретикулума, в цистернах которого содержатся в высокой концентрации свободные ионы кальция, используемые для иницирования сильного и продолжительного сокращения [83].

Ионы кальция поступают в сократительные миоциты желудочков через потенциалзависимые

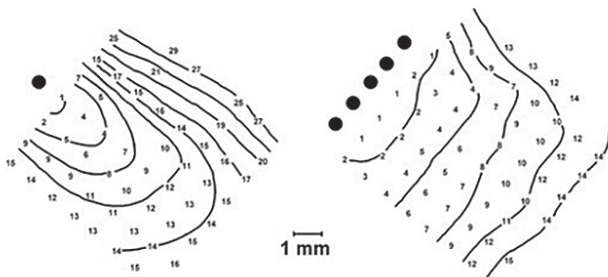


Рис. 10. Кривизна волнового фронта возбуждения и ее влияние на скорость распространения возбуждения в миокарде. Стимуляция субэпикардиальных слоев перфузируемого миокарда одиночным электродом (черная точка) — слева, и линейкой электродов — справа. Цифрами отмечено время в мс активации участка ткани. Изохронные линии построены с интервалом в 3 мс [113]

Сав-каналы L-типа (но не T-типа), экспрессируемые в мембранах Т-трубочек, расположенных вблизи цистерн саркоплазматического ретикулума сократительных миоцитов. В мембранах Т-трубочек выявлена высокая плотность Сав-каналов L-типа [115—119]. Схематическое изображение процесса высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума представлено на рис. 11.

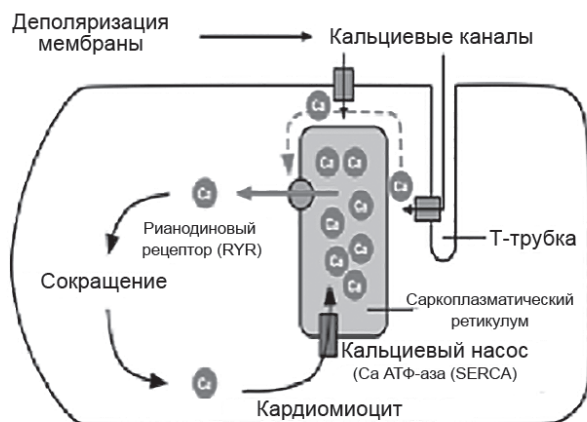


Рис. 11. Схематическое изображение процесса высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума сократительных миоцитов желудочков сердца [118]

Когда концентрация кальция в саркоплазме достигает уровня около  $10^{-4}$  ммоль/л, происходит запуск сокращения миоцитов. Сила, продолжительность и мощность сокращения миоцитов и целостного миокарда зависят от достигнутой концентрации кальция в саркоплазме и скорости удаления кальция из нее в цистерны саркоплазматического ретикулума во внеклеточное пространство с помощью Са<sup>2+</sup>АТФ-азы и натрий-кальциевого обменного механизма.

Активация и инактивация потенциалзависимых кальциевых каналов, динамика поступления кальция в саркоплазму и его удаления, тем самым частота, сила сокращения миокарда и насосная функция сердца регулируются интра- и внекардиальными механизмами автономной нервной, эндокринной систем и многочисленными сигнальными молекулами. В клинической практике широко используются лекарственные вещества, действие которых направлено на коррекцию этих естественных механизмов регуляции работы сердца, а также вещества, позволяющие избирательно воздействовать на функцию отдельных каналов и их ионных токов.

Проведенный системный анализ энергетических и клеточно-молекулярных основ элект-

рических процессов в сердце свидетельствует об их тесной взаимосвязи в нормальных условиях [1]. Эти связи невероятно сложны, динамичны, изменяются в процессе генерации электрических потенциалов, а их нарушение при ишемии или генетических мутациях ведет к ослаблению или потере контроля за синтезом и функцией каналообразующих белков, ионных насосов, обменников ионов и являются частой причиной развития аритмий и ухудшения насосной функции сердца [8, 15, 16, 34, 95, 96, 99—101, 120, 121]. Полученные знания о взаимосвязи энергетических и клеточно-молекулярных основ электрических и механических процессов в сердце, динамике электрических токов через ионные каналы мембран кардиомиоцитов уже используются для разработки новых противоаритмических средств, мишенью которых является коррекция ионных токов через каналы с измененной функцией [122, 123]. Очевидно, что дальнейшее углубление знаний о клеточно-молекулярных основах электрических и механических процессов в сердце будет способствовать разработке путей научно обоснованного поиска более совершенных методов диагностики и лечения аритмий и других заболеваний сердца [118, 119, 124].

#### Контактная информация:

Кубарко Алексей Иванович — д. м. н., профессор, профессор кафедры нормальной физиологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Держинского, 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 277-17-39.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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. *Здравоохранение*. 2022; 5: 46—64.
2. Suga H. Ventricular energetics. *Physiol. Rev.* 1990; 70: 247—77.
3. Ganong W. F. *Review of medical physiology*. New York, McGraw Hill; 2003.
4. Manfredi O., Dobrzynski H., Mondal T. et al. The Anatomy and Physiology of the Sinoatrial Node. *A Contemporary Rev.* 2010; 3: 1392—1406. doi: 10.1111/j.1540-8159.2010.02838.x.
5. Klabunde R. E. *Electrical Activity of the Heart. Cardiovascular Physiology Concepts*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott; 2012: 9—35.
6. Hendrik J., van Weerd, Kristoffels V. M. et al. The formation and function of the cardiac conduction system. *Development*. 2016; 143(2): 197—210. doi.org/10.1242/dev.124883.



7. Koeppe B. M., Stanton B. A. *Berne and Levy Physiology*. Elsevier; 2018.
8. Бокерия О. Л., Ахобекоев А. А. Ионные каналы и их роль в развитии нарушенной ритма сердца. *Анналы аритмологии*. 2014; 11(3): 176—84.
9. Rohr S. Role of gap junctions in the propagation of the cardiac action potential. *Cardiovasc Res*. 2004; 62: 309—22. doi:10.1016/j.cardiores.2003.11.035.
10. Silbernagl S., Despopoulos A. *Color atlas of physiology*. Thieme; 2001. 441 p.
11. Laird D. W. Life cycle of connexins in health and disease. *Biochem. J*. 2006; 394(3): 527—43. doi:10.1042/BJ20051922.
12. Kwong K. F., Schuessler R. B., Green K. G. et al. Differential expression of gap junction proteins in the canine sinus node. *Circ. Res*. 1998; 82: 604—12.
13. Kanter H. L., Saffitz J. E., Beyer E. C. Molecular cloning of two human cardiac gap junction proteins, connexin40 and connexin45. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 1994; 26: 861—8.
14. Kreuzberg M. M., Willecke K., Bukauskas F. F. et al. Connexin-mediated cardiac impulse propagation: connexin 30.2 slows atrioventricular conduction in mouse heart. *Trends Cardiovasc. Med*. 2006; 16(8): 266—72. doi: 10.1016/j.tcm.2006.05.002.
15. Gollob M. H., Jones D. L., Krahn A. D. et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2006; 354(25): 2677—88. doi:10.1056/NEJMoa052800.
16. Carmeliet E. *Cardiac Ionic Currents and Acute Ischemia: From Channels to Arrhythmias*. *Physiol. Rev*. 1999; 79(3): 917—1017.
17. Bukauskas F. F., Peracchia C. Two distinct gating mechanisms in gap junction channels: CO<sub>2</sub>-sensitive and voltage-sensitive. *Biophys. J*. 1997; 72: 2137—42.
18. Spray D. C., Burt J. M. Structure-activity relations of the cardiac gap junction channel. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 1990; 27: 195—205.
19. Noma A., Tsuboi N. Dependence of junctional conductance on proton, calcium and magnesium ions in cardiac paired cells of guinea-pig. *J. Physiol. (Lond.)*. 1987; 382: 193—211.
20. Lal R., Arnsdorf M. F. Voltage-dependent gating and single-channel conductance of adult mammalian atrial gap junctions. *Circ. Res*. 1992; 71: 737—43.
21. Moreno A. P., Fishman G. I., Spray D. C. Phosphorylation shifts unitary conductance and modifies voltage dependent kinetics of human connexin 43 gap junction channels. *Biophys. J*. 1992; 62: 51—3.
22. Verselis V. K., Ginter C. S., Bargiello T. A. Opposite voltage gating polarities of two closely related connexins. *Nature*. 1994; 368: 348—51.
23. Veenstra R. D., Dehaan R. L. Measurement of single channel currents from cardiac gap junctions. *Science*. 1986; 233: 972—4.
24. Cummings B., Ober W. C., Bartholomew E. F., Martini F. *Interactive Physiology 9-system Suite*. Benjamin-Cummings Publishing C; 2005.
25. Singer D. H., Baumgartner C. M., Ten R. E. Ventricular dysrhythmia: cellular basis. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 1981; 24: 97—103.
26. Wright S. H. Generation of resting membrane potential. *Adv. Physiol. Educ*. 2004; 28: 139—42. doi: 10.1152/advan.00029.
27. Snyders D. J. Structure and function of cardiac potassium channels. *Cardiovasc. Res*. 1999; 42(2): 377—90. doi: 10.1016/S0008-6363(99)00071-1.
28. Catterall W. A. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*. 2000; 26: 13—25.
29. Nerbonne J. M., Kass R. S. *Molecular Physiology of Cardiac Repolarization*. *Physiol. Rev*. 2005; 85(4): 1205—53. doi: 10.1152/physrev.00002.
30. Veeraraghavan R., Gourdie R., Poelzing S. Mechanisms of cardiac conduction: a history of revisions. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2014; 306: H619-627. Doi: 10.1152/ajpheart.00760.
31. Yang T., Atack T. C., Stroud D. M. et al. Blocking Scn10a channels in heart reduces late sodium current and is antiarrhythmic. *Circ. Res*. 2012; 111:322—32. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.265173.
32. Bean B. P. Two kinds of calcium channels in canine atrial cells. Differences in kinetics, selectivity, and pharmacology. *J. Gen. Physiol*. 1985; 86: 1—30.
33. Marban E., O'Rourke B. Calcium channels: structure function and regulation. In: *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Ed. D. P. Zipes, J. Jalife Saunders. 1995; 11—21.
34. Wang D. W., Yazawa K., George A. L. J. et al. Characterization of human cardiac Na<sup>+</sup> channel mutations in the congenital long QT syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996; 93: 13200—5.
35. Johnson C. N. Calcium modulation of cardiac sodium channels. *J. Physiol*. 2020; 598: 2835—46. doi: 10.1113/JP277553.
36. Tan H. L., Kupersmidt S., Zhang R. et al. A calcium sensor in the sodium channel modulates cardiac excitability. *Nature*. 2002; 415: 442—7. doi: 10.1038/415442a.
37. Johnson E. K., Springer S. J., Wang W. et al. Differential expression and remodeling of transient outward potassium currents in human left ventricles. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2018; 11: e005914. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005914.
38. Maltsev V. A., Reznikov V., Undrovinas N. A. et al. Modulation of late sodium current by Ca<sup>2+</sup>, calmodulin, and CaMKII in normal and failing dog cardiomyocytes: similarities and differences. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2008; 294: H1597—H1608. doi: 10.1152/ajpheart.00484.
39. Anderson M. E., Brown J. H., Bers D. M. CaMKII in myocardial hypertrophy and heart failure. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2011; 51: 468—73. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.01.012.
40. Rivaud M. R., Delmar M., Remme C. A. Heritable arrhythmia syndromes associated with abnormal cardiac sodium channel function: ionic and non-ionic mechanisms. *Cardiovasc. Res*. 2020; 116: 1557—70. doi: 10.1093/cvr/cvaa082.
41. Bohnen M. S., Peng G., Robey S. H. et al. Molecular pathophysiology of congenital long QT syndrome. *Physiol. Rev*. 2017; 97: 89—134. doi: 10.1152/physrev.00008.
42. Giudicessi J. R., Wilde A. A., Ackerman M. J. The genetic architecture of long QT syndrome: a critical reappraisal. *Trends Cardiovasc. Med*. 2018; 28: 453—64. doi: 10.1016/j.tcm.2018.03.003.
43. Gourraud J. B., Barc J., Thollet A. et al. Brugada syndrome: diagnosis, risk stratification and management. *Arch. Cardiovasc. Dis*. 2017; 110: 188—95. doi: 10.1016/j.acvd.2016.09.009.

44. Skinner J. R., Winbo A., Abrams D. et al. Channelopathies that lead to sudden cardiac death: clinical and genetic aspects. *Heart Lung Circ.* 2019; 28: 22—30. doi: 10.1016/j.hlc.2018.09.007.
45. Boyden P. A., Dun W., Barbhaiya C. et al. 2APB- and JTV519(K201)-sensitive micro Ca<sup>2+</sup> waves in arrhythmogenic Purkinje cells that survive in infarcted canine heart. *Heart Rhythm.* 2004; 1: 218—26. doi: 10.1016/j.hrthm.2004.03.068.
46. Benson D. W., Wang D. W., Dymont M. et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1019—28. doi: 10.1172/JCI18062.
47. Schott J. J., Alshinawi C., Kyndt F. et al. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat. Genet.* 1999; 23: 20—1. doi: 10.1038/12618.
48. Smits J. P., Koopmann T. T., Wilders R. et al. A mutation in the human cardiac sodium channel (E161K) contributes to sick sinus syndrome, conduction disease and Brugada syndrome in two families. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2005; 38: 969—81. doi: 10.1016/j.yjmcc.2005.02.024.
49. Wang Q., Shen J., Li Z. et al. Cardiac sodium channel mutations in patients with long QT syndrome, an inherited cardiac arrhythmia. *Hum Mol Genet.* 1995; 4: 1603—1607. doi: 10.1093/hmg/4.9.1603
50. Li Q., Huang H., Liu G. et al. Gain-of-function mutation of Nav1.5 in atrial fibrillation enhances cellular excitability and lowers the threshold for action potential firing. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 380: 132—7. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.01.052.
51. Makiyama T., Akao M., Shizuta S. et al. A novel SCN5A gain-of-function mutation M1875T associated with familial atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1326—34. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.013.
52. Patel S. P., Campbell D. L. Transient outward potassium current, 'Ito', phenotypes in the mammalian left ventricle: underlying molecular, cellular and biophysical mechanisms. *J. Physiol.* 2005; 569: 7—39. doi: 10.1113/jphysiol.2005.086223.
53. Virag L., Jost N., Papp R. et al. Analysis of the contribution of Ito to repolarization in canine ventricular myocardium. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 164: 93—105. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01331.x.
54. Turnow K., Metzner K., Cotella D. et al. Interaction of DPP10a with Kv4.3 channel complex results in a sustained current component of human transient outward current Ito. *Basic. Res. Cardiol.* 2015; 110: 5. doi: 10.1007/s00395-014-0457-2.
55. Van der Heyden M. A., Wijnhoven T. J., Opthof T. Molecular aspects of adrenergic modulation of the transient outward current. *Cardiovasc. Res.* 2006; 71: 430—42. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.04.012.
56. Alonso H., Fernandez-Ruocco J., Gallego M. et al. Thyroid stimulating hormone directly modulates cardiac electrical activity. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015; 89: 280—6. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.10.019.
57. Skinner J. R., Winbo A., Abrams D. et al. Channelopathies that lead to sudden cardiac death: clinical and genetic aspects. *Heart Lung Circ.* 2019; 28: 22—30. doi: 10.1016/j.hlc.2018.09.007.
58. Gaborit N., Varro A., Le Bouter S. et al. Gender-related differences in ion-channel and transporter subunit expression in non-diseased human hearts. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2010; 49: 639—46. doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.06.005.
59. Virag L., Jost N., Papp R. et al. Analysis of the contribution of Ito to repolarization in canine ventricular myocardium. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 164: 93—105. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01331.x.
60. Wang Z., Fermi B., Nattel S. Effects of flecainide, quinidine, and 4-aminopyridine on transient outward and ultrarapid delayed rectifier currents in human atrial myocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 272: 184—96.
61. Diocot S., Drici M. D., Moinier D. et al. Effects of phrixotoxins on the Kv4 family of potassium channels and implications for the role of Ito1 in cardiac electrogenesis. *Br. J. Pharmacol.* 1999; 126: 251—63. doi: 10.1038/sj.bjp.0702283.
62. Christ T., Wettwer E., Voigt N. et al. Pathology-specific effects of the IKur/Ito/IK,ACh blocker AVE0118 on ion channels in human chronic atrial fibrillation. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 154: 1619—30. doi: 10.1038/bjp.2008.209.
63. Calloe K., Nof E., Jespersen T. et al. Comparison of the effects of a transient outward potassium channel activator on currents recorded from atrial and ventricular cardiomyocytes. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2011; 22: 1057—66. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02053.x.
64. Beuckelmann D. J., Nabauer M., Erdmann E. Alterations of K<sup>+</sup> currents in isolated human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circ. Res.* 1993; 73: 379—85. doi: 10.1161/01.RES.73.2.379.
65. Han W., Chartier D., Li D. et al. Ionic remodeling of cardiac Purkinje cells by congestive heart failure. *Circulation.* 2001; 104: 2095—2100. doi: 10.1161/hc4201.097134.
66. Han W., Zhang L., Schram G., Nattel S. Properties of potassium currents in Purkinje cells of failing human hearts. *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.* 2002; 283: H2495—H2503. doi: 10.1152/ajpheart.00389.2002.
67. Zicha S., Xiao L., Stafford S. et al. Transmural expression of transient outward potassium current subunits in normal and failing canine and human hearts. *J. Physiol.* 2004; 561: 735—48. doi: 10.1113/jphysiol.2004.075861.
68. Keller K. M., Howlett S. E. Sex differences in the biology and pathology of the aging heart. *Can. J. Cardiol.* 2016; 32: 1065—73. doi: 10.1016/j.cjca.2016.03.017.
69. Regitz-Zagrosek V., Kararigas G. Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease. *Physiol. Rev.* 2017; 97: 1—37. doi: 10.1152/physrev.00021.2015.
70. Johnson E. K., Springer S. J., Wang W. et al. Differential expression and remodeling of transient outward potassium currents in human left ventricles. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018; 11: e005914. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005914.
71. Cordeiro J. M., Calloe K., Aschar-Sobbi R. et al. Physiological roles of the transient outward current Ito in normal and diseased hearts. *Front. Biosci. (Schol Ed).* 2016; 8: 143—59. doi: 10.2741/s454.
72. Long V. P., Bonilla I. M., Vargas-Pinto P. et al. Heart failure duration progressively modulates the arrhythmia substrate through structural and electrical remodeling. *Life Sci.* 2015; 123: 61—71. doi: 10.1016/j.lfs.2014.12.024.
73. Delmar M. Role of potassium currents on cell excitability in cardiac ventricular myocytes. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1992; 3: 474—86.
74. Nerbonne J. M., Guo W. Heterogeneous expression of voltage-gated potassium channels in the heart: roles in normal excitation and arrhythmias. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002; 13: 406—9.

75. Antzelevitch C. Molecular genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14: 1259—72.
76. Bailly P., Benitah J. P., Mouchoniere M. et al. Regional alteration of the transient outward current in human left ventricular septum during compensated hypertrophy. *Circulation.* 1997; 96: 1266—74.
77. Nabauer M., Kaab S. Potassium channel down-regulation in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 1998; 37: 324—34.
78. Tomaselli G. F., Marban E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc. Res.* 1999; 42: 270—83.
79. Van Wagoner D. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003; 26: 1572—5.
80. 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.
81. Nerbonne M. Molecular basis of functional voltage-gated K<sup>+</sup> channel diversity in the mammalian myocardium. *J. Physiol.* 2000; 525(2): 285—98.
82. Varry A., Tomek J., Nagy N. et al. Cardiac transmembrane ion channels and action potentials: cellular physiology and arrhythmogenic behavior. *Physiol Rev.* 2021; 101(3): 1083—1176. doi: 10.1152/physrev.00024.2019.
83. Bers D. M., Perez-Reyes E. Ca channels in cardiac myocytes: structure and function in Ca influx and intracellular Ca release. *Cardiovascular Res.* 1999; 42: 339—60.
84. Perez-Reyes E., Schneider T. Calcium channels: structure function and classification. *Drug Dev. Res.* 1994; 33: 295—318.
85. Benhorin J., Goldmit M., MacCluer J. W. et al. Identification of a new SCN5A mutation, D1840G, associated with the long QT syndrome. *Mutations in brief no 153. Hum. Mutat.* 1998; 12(1): 72.
86. Soong T. W., De Maria C. D., Alvania R. S. et al. Systematic identification of splice variants in human P/Q-type channel 612.1 subunits: implications for current density and Ca<sup>2+</sup>-dependent inactivation. *J. Neurosci.* 2002; 22: 10142—52.
87. Perez-Reyes E. Molecular physiology of low voltage-activated T-type calcium channels. *Physiol. Rev.* 2002; 83: 117—61.
88. Bocchi L., Vassalle M. Characterization of the slowly inactivating sodium current I<sub>Na2</sub> in canine cardiac single Purkinje cells. *Exp. Physiol.* 2008; 93: 347—61. doi: 10.1113/expphysiol.2007.040881.
89. Zaza A., Belardinelli L., Shryock J. C. Pathophysiology and pharmacology of the cardiac “late sodium current”. *Pharmacol. Ther.* 2008; 119: 326—39. doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.06.001.
90. Biet M., Barajas-Martinez H., Ton A. T. et al. About half of the late sodium current in cardiac myocytes from dog ventricle is due to non-cardiac-type Na<sup>+</sup> channels. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012; 53: 593—8. doi: 10.1016/j.yjmcc.2012.06.012.
91. Savio-Galimberti E., Weeke P., Muhammad R. et al. SCN10A/Nav1.8 modulation of peak and late sodium currents in patients with early onset atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2014; 104: 355—63. doi:10.1093/cvr/cvu170.
92. Di Stolfo G., Palumbo P., Castellana S. et al. Sudden cardiac death in J wave syndrome with short QT associated to a novel mutation in Nav 1.8 coding gene SCN10A: first case report for a possible pharmacogenomic role. *J. Electrocardiol.* 2018; 51: 809—13. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2018.06.005.
93. Remme C. A., Wilde A. A. Late sodium current inhibition in acquired and inherited ventricular (dys)function and arrhythmias. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2013; 27: 91—101. doi: 10.1007/s10557-012-6433-x.
94. Undrovinas A. I., Maltsev V. A., Kyle J. W. et al. Gating of the late Na<sup>+</sup> channel in normal and failing human myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2002; 34: 1477—89. doi: 10.1006/jmcc.2002.2100.
95. Rivolta I., Clancy C. E., Tateyama M. et al. A novel SCN5A mutation associated with long QT-3: altered inactivation kinetics and channel dysfunction. *Physiol. Gen.* 2002; 10: 191—7.
96. Antzelevitch C., Fish J. Electrical heterogeneity within the ventricular wall. *Basic Res. Cardiol.* 2001; 96: 517—27. doi: 10.1007/s003950170002.
97. Ferrier G. R. Digitalis arrhythmias: role of oscillatory afterpotentials. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1977; 19: 459—74. doi: 10.1016/0033-0620(77)90010-X.
98. Ferrier G. R., Moe G. K. Effect of calcium on acetyl strophanthidin-induced transient depolarizations in canine Purkinje tissue. *Circ. Res.* 1973; 33: 508—15. doi:10.1161/01.res.33.5.508.
99. Rivolta I., Abriel H., Tateyama M. et al. Inherited Brugada and long QT-3 syndrome mutations of a single residue of the cardiac sodium channel confer distinct channel and clinical phenotypes. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 30623—30.
100. Wei J., Wang D. W., Alings M. et al. Congenital long QT syndrome caused by a novel mutation in a conserved acidic domain of the cardiac Na<sup>+</sup> channel. *Circulation.* 1999; 99: 3165—71.
101. Veldkamp M. W., Viswanathan P. C., Bezzina C. et al. Two distinct congenital arrhythmias evoked by a multidysfunctional Na<sup>+</sup> channel. *Circ. Res.* 2000; 86: E91—E97.
102. Lei M., Wu L., Terrar D. A., Huang C. L. Modernized classification of cardiac antiarrhythmic drugs. *Circulation.* 2018; 138: 1879—96. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035455.
103. Roden D. M. Pharmacology and toxicology of Nav1.5-class 1 anti-arrhythmic drugs. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2014; 6: 695—704. doi: 10.1016/j.ccep.2014.07.003.
104. Coppini R., Santini L., Olivetto I. et al. Abnormalities in sodium current and calcium homeostasis as drivers of arrhythmogenesis in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116: 1585—99. doi: 10.1093/cvr/cvaa124.
105. Rajamani S., Liu G., El-Bizri N. et al. The novel late Na<sup>+</sup> current inhibitor, GS-6615 (eleclazine) and its anti-arrhythmic effects in rabbit isolated heart preparations. *Br. J. Pharmacol.* 2016; 173: 3088—98. doi: 10.1111/bph.13563.
106. Le Grand B., Coulombe A., John G. W. Late sodium current inhibition in human isolated cardiomyocytes by R 56865. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31: 800—4. doi: 10.1097/00005344-199805000-00021.
107. Wu M., Tran P.N., Sheng J. et al. Drug potency on inhibiting late Na<sup>+</sup> current is sensitive to gating modifier and current region where drug effects were measured. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 2019; 100: 106605. doi: 10.1016/j.vascn.2019.106605.

108. Кубарко А. И., Переверзев В. А., Семенович А. А. *Нормальная физиология*. Ч. 2. Минск: Высшэйшая школа; 2014.
109. Weatherall D. J., Ledingham J. G. G., Warrell D. A. *Oxford textbook of medicine*. 3-d ed. on compact disc. 2005.
110. Leo-Macias A., Agullo-Pascual E., Sanchez-Alonso J. L. Nanoscale visualization of functional adhesion/excitability nodes at the intercalated disc. *Nat. Commun.* 2016; 7: 10342. doi: 10.1038/ncomms10342.
111. Rougier J. S., Essers M. C., Gillet L. et al. A distinct pool of Nav1.5 channels at the lateral membrane of murine ventricular cardiomyocytes. *Front. Physiol.* 2019; 10: 834. doi:10.3389/fphys.2019.00834.
112. Lin X., Liu N., Lu J. et al. Subcellular heterogeneity of sodium current properties in adult cardiac ventricular myocytes. *Heart Rhythm.* 2011; 8: 1923—30. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.07.016.
113. Knisley S. B., Hill B. C. Effects of bipolar point and line stimulation in anisotropic rabbit epicardium: assessment of the critical radius of curvature for longitudinal block. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1995; 42: 957—66.
114. Fozzard H. A. Excitation-contraction coupling in the heart. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1991; 308: 135—42.
115. Zhou Z., January C. T. Both T- and L-type Ca<sup>2+</sup> channels can contribute to excitation-contraction coupling in cardiac Purkinje fibers. *Biophys. J.* 1998; 74: 1830—9.
116. Makoto E. Calcium-Induced Calcium Release in Skeletal Muscle. *Physiol. Rev.* 2009; 89: 1153—76. doi: 10.1152/physrev.00040.
117. Hidalgo C., Aracena P., Sanchez G., Donoso P. Redox regulation of calcium release in skeletal and cardiac muscle. *Biol. Res.* 2002; 35: 183—93. doi: 10.4067/S0716-97602002000200009.
118. Rios E. Perspectives on Control of Ca release from within the cardiac sarcoplasmic reticulum. *J. Gen. Physiol.* 2017; 149(9): 833—36. doi: 10.1085/jgp.201711847.
119. Yamazawa T., Kobayashi T., Kurebayashi N. et al. A novel RyR1-selective inhibitor prevents and rescues sudden death in mouse models of malignant hyperthermia and heat stroke. *Nat. Commun.* 2021; 12(1): 4293. doi: 10.1038/s41467-021-24644-1.
120. 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.
121. Warren J. S., Oka S. I., Zablocki D. et al. 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.
122. 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.
123. 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.
124. Okninska M., Paterek A., Zambrowska Z. et al. [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Mackiewicz+U&author\\_id=34682854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Mackiewicz+U&author_id=34682854) Effect of ivabradine on cardiac ventricular arrhythmias: Friend or Foe? *J. Clin. Med.* 2021; 10(20): 4732. doi: 10.3390/jcm10204732.

Поступила 05.05.2022.

Принята к печати 24.06.2022.



С. Е. БАЩИНСКИЙ

**СТРУКТУРА НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ**

Москва

HEALTHCARE. 2022; 8; 53—59.  
THE STRUCTURE OF SCIENTIFIC PUBLICATIONS  
S. E. Bashchinsky

Большинство медицинских журналов, следуя многолетней традиции, придерживаются стандартного стиля подачи материалов. Публикации в научных журналах подразделяются на виды или жанры, основными из которых являются следующие: оригинальная статья; обзор литературы; редакционная статья; описание случая (серии случаев); лекция; письмо в редакцию. Каждому из перечисленных видов публикаций присущи свои особенности изложения материала.

Важнейшая часть материалов, публикуемых научными журналами, — оригинальные статьи. Так принято называть публикации, посвященные изложению результатов проведенных авторами исследований. Требования к содержанию таких научных статей — информации о выполненных исследованиях — можно сформулировать одной фразой: информация должна быть достаточной для того, чтобы читатель мог самостоятельно воспроизвести результаты исследования, а также оценить и интерпретировать сделанные автором наблюдения. Эти требования подробно изложены в ряде документов [1], получивших широкое международное признание, важнейший из которых — «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» [2]. Авторам научных статей настоятельно рекомендуется ознакомиться с ними, тем более что все документы есть в свободном доступе в Интернете, а их перевод на русский выпущен в составе отдельного сборника [3].

Однако информация в изложенном выше смысле — это еще не статья. Любая научная статья стремится (должна, по крайней мере) пополнить копилку человеческих знаний.

И здесь для целей дальнейшего изложения нужно провести различие между знанием и информацией. Знание — осмысленная и проверенная практикой информация, которая может многократно использоваться людьми для решения тех или иных задач. По сравнению с информацией знание имеет более тесную связь с результатами действий. К примеру, человек обладает знаниями о том, как выпекать хлеб, только если сам может его испечь. Если же у кого-то есть только ингредиенты хлеба и рецепт его приготовления, то он обладает информацией, исходными сведениями для знания. Так и научная статья представляет собой потенциальное знание. Информация превращается в знание посредством практического опыта и коммуникаций между людьми. Статья в научном журнале — один из видов коммуникаций, поэтому ее важнейшая задача — привлечь внимание читателя и убедить его, что содержащаяся в ней информация достойна стать частью нового знания.

**Коммуникативные качества научных публикаций**

В основе всех коммуникаций, в том числе научных, лежат законы, сформулированные еще в античные времена. Речь идет о риторике — искусстве убеждения словами.

Нередко в качестве образцов хорошего научного стиля приводят труды Пирогова или Павлова. Следует иметь в виду, что вплоть до начала XX в. риторика была частью классического образования. Одно из лучших классических русских руководств — «Искусство спора» С.И. Поварнина сегодня можно найти в Интернете в открытом доступе. В новейшее время упоминания о риторике в контексте научных

публикаций приобрели, в основном, негативный оттенок. В середине 90-х годов XX в. появились лингвистические исследования научных медицинских текстов, документировавшие широкое (и, по-видимому, не вполне осознанное) применение авторами разнообразных риторических приемов [4—7]. Осознание неизбежности применения риторики в научных статьях стало для многих шокирующей новостью и вызвало бурную дискуссию на страницах Британского медицинского журнала [8, 9]. Риторику, как и большинство человеческих инструментов, можно обратить и во зло, и во благо, — все зависит от намерений автора и его этических установок. Это осознали еще в Древней Греции [10].

Согласно Аристотелю [11], убедительность ратора складывается из 3 компонентов — этос, логос и пафос. Применительно к практике научных публикаций этос (нравственные принципы) проявляет себя в личности автора, который должен предстать объективным, здравомыслящим, хорошо разбирающимся в теме статьи, а также в вопросах научной и медицинской этики. Хорошо известно, что статья, в заглавии которой стоят фамилии известных ученых, уже сама по себе вызывает доверие читателей. Логос (мысль, заключенная в речи, и выражающее ее слово) — это система аргументации, включающая набор фактов (результаты исследования), выстроенный в логической последовательности, а также их интерпретацию. Наконец, пафос (чувство, вложенное в текст) — это апелляция к эмоциям читателя, в основе которой лежат общие ценностные установки, например спекуляции по поводу клинической значимости результатов или их влияние на будущие исследования. Для желающих расширить свои познания в области логики и обучиться грамотному построению аргументов есть хорошие руководства [12].

### **Структура научных статей**

Общепринятая структура статей, включающая вступление, описание методов, изложение результатов и их обсуждение, восходит к сформулированным Аристотелем элементам эффективной речи, состоящей из вступления, повествования, доказательства и эпилога. Кроме того, эта структура отражает логику процесса научных открытий.

Именно в силу этих соображений авторам рекомендуется придерживаться принятой в науке традиции изложения материалов.

Считается, что основоположником традиции изложения научных материалов был Луи Пастер.

Согласно этой традиции, каждая оригинальная научная статья состоит из 4 основных частей: Вступление; Методы; Результаты; Обсуждение. Кроме того, в каждой статье обязательно должно быть название, список авторов, краткое содержание (реферат/резюме) и список литературы.

Основные элементы оригинальной статьи: название статьи, список авторов, краткое содержание (реферат), вступление, материал и методы, результаты, обсуждение, литература.

В последние годы стало обязательным представлять статьи в журналы в электронном виде. Многие журналы просят авторов вместе с электронной версией статьи присылать специальную электронную форму — паспорт статьи, или метаданные, которые содержат ключевую информацию: название статьи, сведения об авторах, реферат, ключевые слова на русском и английском языках. После публикации статьи ее метаданные рассылаются в различные поисковые системы и библиографические базы данных. Образец электронной формы метаданных статьи, разработанный Издательством «Медиа Сфера», можно скачать по адресу: <http://www.mediasphera.ru/baschinski/medsphera-meta.zip>.

### **Название статьи**

Грамотно написанное название повышает шансы статьи быть прочитанной или найденной при поиске в библиографических базах данных. Название статьи указывает на предмет исследования и привлекает внимание читателя. Кроме того, правильно сформулированное название может помочь при написании текста статьи.

После завершения работы над статьей имеет смысл еще раз взглянуть на название — соответствует ли оно содержанию работы. Еще раз оцените, точно ли расставлен смысловой акцент в названии статьи? Обычно это связано с порядком слов в названии. Самое важное следует поставить на первое место, например новый метод лечения или диагностики.

Существуют 3 основных варианта структуры названия.

1. Как единое предложение: «Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование лечения застойной сердечной недостаточности метопрололом».

2. Как сложноподчиненное предложение, разделяемое двоеточием: «Метопролол в лечении застойной сердечной недостаточности: результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования».

3. Как два предложения, составляющие заголовок и подзаголовок: «Лечение застойной сердечной недостаточности метопрололом (заголовок). Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (подзаголовок)».

Последний способ может быть неприемлем для некоторых журналов. Второй способ предпочтителен по двум причинам. Во-первых, он короче. Во-вторых, сделан акцент на новом способе лечения — это привлекает больше внимания.

Обратите внимание, что структура (дизайн) исследования может быть отражена в названии. В клинических работах упоминание структуры исследования помогает читателю сориентироваться в уровне доказательности содержащихся в работе данных. Слово «рандомизированное» всегда следует выносить в название, если этот процесс применялся для разделения участников на группы. Такие исследования особенно ценны, поэтому вынесение термина в заглавие облегчает нахождение статьи в библиографических базах данных.

Иногда в название можно внести дополнение, уточняющее определенные условия проведения исследования или группу больных, например: «Лечение застойной сердечной недостаточности метопрололом в амбулаторных условиях» или «у больных старше 75 лет».

Это особенно оправдано, когда хорошо известны методы диагностики или лечения применяются в малоизученных популяциях или необычных условиях.

Название должно быть понятным, простым и кратким — не более 10—12 слов (чем короче, тем лучше); точно отражать содержание статьи; не должно содержать аббревиатур, кроме самых общепринятых (ДНК, ЭКГ, СПИД). Иногда допустимы аббревиатуры, заменяющие длинное наименование, состоящие из нескольких терминов, как например, режимы химиотерапии — ВАМП, МОПП; не должно быть декларативным, т.е. не должно содержать результатов или выводов исследования; желательно упомянуть структуру исследования (контролируемое, рандомизированное исследование);

если исследование проводилось не на человеке, следует указать на его экспериментальный характер, можно привести название вида животных или других организмов.

Названия часто содержат лишние слова. При сокращении подчас получаются нескладные трудночитаемые цепочки существительных в родительном падеже. Нужно стараться, чтобы существительных в родительном падеже было не больше 2—3 подряд.

В названии следует избегать употребления слов и словосочетаний, не несущих смысловой нагрузки, — к вопросу о, изучение, определение, результаты, предварительные данные по...

Название редакционной статьи или лекции может быть менее традиционным и не столь «скучным», как у оригинальных работ. Здесь вполне уместно позаимствовать некоторые журналистские приемы, например: «Бета-блокаторы — новое слово в лечении застойной сердечной недостаточности». Или еще сенсационнее:

«Бета-блокаторы: спасательный круг для миллионов больных сердечной недостаточностью?».

#### Список авторов

Право называться автором должно основываться на следующих трех условиях: 1) значительном вкладе в концепцию и структуру исследования или в анализ и интерпретацию данных; 2) написании текста статьи или внесении в него принципиальных изменений; 3) одобрении окончательной версии, которая сдается в печать.

При проведении многоцентровых исследований, которые выполняются коллективом авторов, последние должны избрать из своей среды лиц, которые будут нести прямую ответственность за данные, приведенные в статье. Отвечающий за переписку с редакцией журнала автор должен четко указать порядок перечисления авторов, а также всех авторов поименно и название рабочей группы.

Подчеркнем, что участие, заключающееся только в обеспечении финансирования исследования или получении материала для исследования, не оправдывает включения в состав авторской группы. Общее руководство исследователем коллективом также не признается достаточным для авторства.

Каждый автор должен принимать в работе участие, достаточное для того, чтобы принять на себя ответственность за часть опубликованного материала. Порядок, в котором будут

указаны авторы, определяется их совместным решением, по поводу чего авторы должны быть готовы дать надлежащие разъяснения.

### Реферат (резюме)

Реферат (резюме) — краткое изложение основных положений статьи. Большинство журналов накладывают ограничения на объем реферата, чаще всего не более 250 слов (приблизительно 2/3 страницы). Многие современные журналы требуют готовить структурированный реферат. Он наиболее информативен, поскольку повторяет структуру статьи и в нем отражены все ее разделы.

Написание реферата, особенно структурированного, может потребовать достаточно много времени и сил у начинающего автора. Но эти усилия оправданы. Во-первых, большинство читателей прочитывает только этот раздел, и лишь немногие знакомятся со статьей полностью. Во-вторых, реферат как составная часть мета-данных статьи попадает во все реферативные базы данных и поисковые системы, где индексируется журнал, опубликовавший статью. Тщательно написанный и информативный реферат имеет шанс привлечь намного большую аудиторию, чем число читателей (подписчиков) журнала, а статьи с таким рефератом чаще упоминаются и цитируются в работах других авторов.

### Вступление

Основной смысл вступления — объяснить читателю, зачем была предпринята работа. Во вступлении следует представить краткое видение проблемы. Вступление призвано ответить на такие вопросы: почему важна рассматриваемая проблема, что уже известно и сделано, и какой вклад должна внести данная работа.

Приступая к вступлению, следует помнить о выводах, которые вы собираетесь сделать в конце статьи — это придает логическую стройность работе (очень плохое впечатление производят статьи, в которых во вступлении провозглашаются одни цели, а в обсуждении и выводах авторы забывают о них или они отходят на второй план). Начинающим авторам бывает полезно после завершения работы еще раз взвесить, а к той ли статье написано вступление?

Самые насущные вопросы диктуются клинической практикой. Например, статья может начинаться так: «Мы обратили внимание, что ни один из наблюдаемых в нашей клинике паци-

ентов с циррозом печени, никогда не злоупотреблял кальвадосом. В медицинской литературе мы не нашли сведений о влиянии этого напитка на функцию печени. Настоящее исследование предпринято с целью проверки нашей гипотезы о гепатопротекторном действии кальвадоса». Однако значительно чаще статьи базируются на ранее проведенных научных исследованиях.

Из вступления должно стать понятно, что нового содержится в статье. Никому не интересно читать, например, такой текст: «Мнения разных исследователей относительно взаимодействия алкоголя и местноанестезирующих средств разделились. В одних работах было показано, что алкоголь потенцирует действие местных анестетиков [1—4], другие исследователи приходили к прямо противоположным выводам [5—9]. В этой статье мы приводим результаты собственных наблюдений». Гораздо лучше такой вариант: «Предшествующие исследования взаимодействия алкоголя и местных анестетиков дали противоречивые результаты [1—3]. Эти исследования были небольшими по объему и методологически несовершенными. Мы предприняли попытку изучить этот вопрос на большой и достаточно разнородной группе пациентов с применением слепого метода оценки результатов».

Во вступлении следует продемонстрировать знакомство с состоянием изучаемой проблемы, процитировав ключевые исследования. В большинстве случаев достаточно привести 2—4 ключевые публикации по проблеме. Более обстоятельно остановиться на особенностях, достоинствах и недостатках своего и других исследований следует в разделе обсуждения. Распространенная ошибка — обилие ненужных ссылок. Это связано с искушением блеснуть эрудицией и привести полностью все известные источники. Например: «Связь курения сигарет и рака легких доказана в большом количестве исследований» [1—20].

Нужно иметь в виду, что обилие данных литературы — не признак учености, а наоборот — признак неуверенности в знаниях. Умение выделить ключевые и самые необходимые для данной работы ссылки — признак научной зрелости автора.

Важнейшее свойство хорошего вступления — его краткость; чаще всего не более 150—200 слов.



Демонстрируя знакомство с состоянием соответствующей проблемы, во вступлении следует избегать фраз типа: «в доступной нам литературе не встретилось...». Лучше прямо написать, какая именно литература была доступна: может быть, это монографии 5—10-летней давности? Но самое лучшее — указать, где и как проводился поиск информации, например: «Поиск в базе данных MEDLINE с 1978 по 2000 г. по ключевым словам...». Убеждая читателей в значимости своей работы, следует соблюдать чувство меры и избегать ритуальных фраз, типа «ИБС является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в промышленно развитых странах». Эти общие места абсолютно неинформативны. Не следует также начинать издали и с общеизвестных положений. Читатели специализированного журнала как минимум закончили медицинский вуз и читали медицинские учебники, поэтому фраза «кровь имеет важнейшее значение для обеспечения гомеостаза» неуместна в научных публикациях.

В последние годы стало модным обосновывать значимость проблемы зарубежными эпидемиологическими данными. Например: «Смертность от сердечной недостаточности в США составляет 30 % в год». Следует попытаться найти отечественные данные, а если их нет или они ненадежны, так и указать. Например, приведя зарубежные эпидемиологические данные, дополнить: «Надежных данных о заболеваемости в целом по России нет, но в Ивановской области она составляет... [1]». Или: «нам не удалось найти аналогичной статистики для России, но по отдельным сообщениям [4—6] заболеваемость составляет 30—60 случаев на 100 000 населения в год». Если просто, без комментариев привести зарубежные эпидемиологические данные, у читателя может возникнуть ощущение, что масштабы проблемы сходны и в нашей стране. А это может быть очень неточным допущением.

Закончить вступление лучше всего одной—двумя фразами с описанием цели или основных гипотез исследования и особенностей избранной методики или структуры исследования.

#### **Методы исследования («Материал и методы»)**

Важнейший критерий истинности в науке — воспроизводимость наблюдений и экспериментов. Чтобы это стало возможным, любая статья, претендующая на публикацию в научном

журнале, должна содержать достаточно детализированное описание не только результатов исследования и методов (условий), с помощью которых эти результаты были получены.

Для того чтобы убедительно описать методы, авторы должны быть знакомы с методологией научных исследований. Применительно к медицине эта методология изложена в руководствах по клинической эпидемиологии и биостатистике [13—16]. Эти дисциплины не входят в стандартный курс медицинских вузов, поэтому предполагается, что авторы должны изучить их самостоятельно, прежде чем приступить к планированию и выполнению собственных исследований. Структура и последовательность изложения материалов для написания этих разделов достаточно подробно описана в уже упоминавшихся общедоступных документах [1]. Самые общие и краткие рекомендации по оформлению методов и результатов исследования изложены в Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы.

*Методы.* Данный раздел должен включать только те методы, которые планировалось использовать во время составления плана или протокола исследования. Вся дополнительную информацию, полученную в процессе проведения исследования, следует отнести в раздел «Результаты».

*Отбор и описание участников исследования.* Ясно и подробно описать, каким образом отбирались больные или лабораторные животные для наблюдений и экспериментов (в том числе в контрольные группы), включая критерии отбора и исключения. Укажите также популяцию, из которой производился отбор больных. Ввиду того, что значимость таких переменных, как возраст и пол объекта исследования, не всегда точно определена, необходимо объяснить, почему именно они были использованы для отбора участников: например, почему в исследование были включены только лица определенной возрастной группы или одного пола. В основе отбора участников должно лежать ясное понимание того, как и почему исследование должно проводиться именно по этому пути.

Опишите, в каких условиях проводилось исследование: в условиях городской поликлиники или консультативной поликлиники национального специализированного центра, на улицах города или в школе.

**Техническая информация.** Опишите методы, аппаратуру (в скобках укажите производителя) и процедуры в деталях, достаточных для того, чтобы другие исследователи могли воспроизвести результаты исследования. Приведите ссылки на общепринятые методы, включая статистические (см. ниже); дайте краткое описание и ссылки на подробное описание уже опубликованных, но еще недостаточно известных методов; опишите новые и существенно модифицированные методы, обоснуйте их использование и оцените их ограничения.

Точно укажите все использованные лекарственные препараты и химические вещества, включая их международное название, дозы и пути введения. Авторы, представляющие обзоры литературы, должны включить в них раздел, в котором описываются методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных. Эти методы также должны быть приведены в резюме.

Будьте готовы к тому, что редакция журнала может испросить доступа к исходным данным вашего исследования, чтобы рецензенты могли убедиться в правильности анализа. У достойного исследователя исходные материалы исследования хранятся неограниченное время.

**Статистика.** Описывайте статистические методы настолько детально, чтобы грамотный читатель мог оценить их адекватность поставленной в работе задаче, а имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные вами результаты. По возможности подвергайте полученные данные количественной оценке и представляйте их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы). Не следует полагаться исключительно на статистическую проверку гипотез, например на использование значений  $p$ , которые не отражают всей полноты информации о размере эффекта. При описании структуры исследования и статистических методов ссылки по возможности должны приводиться на известные руководства и учебники (с указанием страниц). Дайте определения статистическим терминам, сокращениям и большей части символов. Укажите, какие компьютерные программы, доступные для широкого пользователя, применялись в вашей работе. В случае использования нестандартного программного обеспечения опишите осо-

бенности его алгоритмов и дайте ссылки на более подробные публикации.

### Результаты

Представляйте свои результаты в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности. Не повторяйте в тексте все данные из таблиц или рисунков; выделяйте или суммируйте только важные наблюдения. Избыточные или дополнительные материалы, а также технические детали можно поместить в сносках или в раздел «Приложения» (если таковой предусмотрен в правилах соответствующего журнала), в которых они будут доступны, однако не станут мешать плавному повествованию статьи. Кроме того, такая информация может быть опубликована только в электронной версии журнала.

Суммируя количественные данные в разделе «Результаты», необходимо приводить не только относительные (например, проценты), но и абсолютные их значения, а также указывать, какие статистические методы были использованы для их анализа. Ограничьтесь теми таблицами и рисунками, которые необходимы для подтверждения основных аргументов статьи и для оценки степени их обоснованности. Используйте рисунки (графики, диаграммы и т. п.) в качестве альтернативы таблицам с большим числом данных; не дублируйте материал на рисунках и в таблицах. Избегайте употребления статистических терминов, таких как «рандомизированный» (что означает случайный способ отбора), «значимый», «корреляции» и «выборка», для обозначения нестатистических понятий.

### Обсуждение

Времена, когда результаты научных исследований говорили сами за себя, уже давно прошли. Интерпретация полученных результатов стала ключевой частью исследовательской работы, поскольку ученые сегодня имеют дело уже не с самоочевидными фактами, а с вероятностными событиями. Раздел обсуждения предназначен для авторской интерпретации полученных результатов.

Навыки убедительного обсуждения научных результатов — это большое искусство, которое приобретает с опытом. Как утверждал американский ученый Ч. Пирс, «смысл науки состоит в изучении собственных предположений».

Вот несколько общих советов для начинающих авторов.

1. Начните раздел с обсуждения самых важных результатов, а именно — с новизны информации, полученной в исследовании. Например, можно начать с фразы «Мы обнаружили, что...», а затем, указав на основной результат, объяснить его важность.

2. Обсуждение должно отвечать на вопрос «Как полученные данные могли бы быть использованы на практике?» и не дублировать раздел результатов.

3. Сфокусируйте обсуждение на сопоставлении собственных и данных литературы с точки зрения новизны и оригинальности своей работы. Если данные литературы многочисленны, очень привлекательным может быть систематическое их обобщение в виде графика или таблицы для более наглядного сопоставления с полученными вами данными.

4. Пытайтесь предвидеть возможные критические замечания. Для этого укажите на уязвимые места в своей работе (например, методологические) и объясните, почему, несмотря на известные самим авторам недостатки, полученные данные должны внушать доверие.

5. Укажите на преимущества полученных вами результатов по сравнению с полученными до сих пор.

6. Рассмотрите альтернативные способы объяснения полученных результатов и обоснуйте, почему они менее убедительны, чем ваша основная интерпретация.

### Выводы (заключение)

Статью (обсуждение) следует завершать выводами, но не обязательно выносить их в отдельный раздел. Основное правило: выводы должны основываться на полученных результатах и не содержать необоснованных спекуляций. Содержание этого раздела должно быть увязано с целями и задачами, заявленными во вступительной части статьи — только в этом случае публикация приобретет целостность и убедительность.

В некоторых журналах практикуют — по примеру Британского медицинского журнала — публикацию небольшой таблички с перечислением того, что а) было известно до данного исследования и б) что добавляет данное исследование к нашим знаниям (даже если журнал не требует такой таблицы, подумайте над эти-

ми вопросами).

### Литература

Этот раздел — обязательный элемент научной публикации оригинального исследования. При его оформлении следует придерживаться правил, которые публикуются в каждом научном журнале. Для придания стилового единства в разных журналах отдается предпочтение одному из двух подходов. Первый подход заключается в формировании списка литературы в порядке первого упоминания в тексте статьи, второй — в алфавитном порядке фамилий авторов. Солидные журналы очень серьезно относятся к стиловому оформлению пристатейных ссылок, поэтому несоответствие принятым требованиям часто приводит к возвращению рукописи авторам для доработки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.equator-network.org/resource-centre/library-of-health-research-reporting>
2. International Committee of Medical Journal Editors. *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (Updated October 2008)*. <http://www.icmje.org>
3. Бащинский С. Е., Власов В. В. (ред.). *Рекомендации по подготовке научных медицинских публикаций. Сборник статей и документов*. М.: Медиа Сфера; 2006.
4. Segal J. Z. *Strategies of influence in medical authorship*. *Soc. Sci. Med.* 1993; 37: 4: 521—530.
5. Derkatch C., Segal J. Z. *Realms of Rhetoric in Health and Medicine*. *University Toronto Med. J.* 2005; 82: 2: 138—142.
6. Salager-Meyer F. *From Self-Highlightedness to Self-Effacement: A Genre-Based Study of the Socio-Pragmatic Function of Criticism in Medical Discourse*. *LSP Profli Commun.* 2001; 2: 63—84.
7. Skelton J. *Analysis of the structure of original research papers: an aid to writing original papers for publication*. *Br. J. Genl. Pract.* 1994; 44: 455—459.
8. Horton R. *The rhetoric of research*. *Br. Med. J.* 1995; 310: 6985: 985.
9. Greenhalgh T. *Commentary: Scientific heads are not turned by rhetoric*. *Br. Med. J.* 1995; 310: 6985: 987.
10. Платон. *Горгий*. <http://psylib.org.ua/books/plato01/16gorgi.htm>
11. Аристотель. *Риторика. Поэтика. Лабиринт*. М. 2007.
12. Jenicek M., Hitchcock D. L. *Logic and critical thinking in medicine*. *AMA Press*; 2005.
13. Власов В. В. *Введение в доказательную медицину*. М. Медиа Сфера; 2001.
14. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. Пер. с англ. М. Практика; 1999.
15. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология*. Пер. с англ. М. Медиа Сфера; 2004.



Л. К. СУРКОВА, М. И. ДЮСЬМИКЕЕВА, О. М. ЗАЛУЦКАЯ, А. Л. СТРИНОВИЧ, О. М. БУРАК, Н. И. КУДЛАЧ

## ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ: ЧАСТОТА, СТРУКТУРА И ОСОБЕННОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

Проведен ретроспективный анализ консультативно-диагностического биопсийного и/или резекционного материала легких у 370 пациентов (162 мужчины, 208 женщин) в возрасте 9—80 лет, у которых были диагностированы гранулематозные заболевания легких в период с 2018 г. по июль 2021 г. При анализе биопсийного материала установлено, что в структуре гранулематозных болезней легких преобладали саркоидоз и туберкулез, которые составили 31,35 и 26,48 % соответственно, микобактериоз был диагностирован в 5,4 % случаев, на долю грибковой инфекции пришлось 1,89 % от всех наблюдений. Удельный вес инфекционных гранулематозов составил 38,37 %. Этиологический диагноз гранулематозов не был установлен в 16,48 % случаев.

Диагностика гранулематозных заболеваний легких основывается на выявлении гранулем в сочетании с данными анамнеза, типичными клиническими проявлениями, лабораторными исследованиями при корреляции с результатами рентгенологических и КТВП-исследований.

Проведение на этапе патогистологической диагностики одновременно культуральных и молекулярно-биологических исследований (тест Xpert MTB/Rif и метод гибридизации с типоспецифическими зондами (LPA) «свежих» тканевых образцов и/или молекулярно-биологических исследований гистологического биоматериала парафиновых блоков повышают результативность и точность диагностики, позволяют дифференцировать туберкулез от других гранулематозов и определить лекарственную устойчивость микобактерий, что имеет важное значение в своевременной диагностике и назначении адекватного лечения туберкулеза.

**Ключевые слова:** патология легких, гранулематозные заболевания, дифференциальная диагностика туберкулеза.

*A retrospective analysis of the consultative and diagnostic lung biopsy and / or resection material was carried out in 370 patients (162 male, 208 female) aged from 9 to 80 years who were diagnosed with granulomatous lung diseases in the period from 2018 to July 2021. While analyzing the biopsy material it was found that sarcoidosis (31.35 %) and TB (26.48 %) prevailed in the structure of granulomatous lung diseases; mycobacteriosis was diagnosed in 5.4 %, mycotic infection in 1.89 % of cases. The proportion of infectious granulomatosis was 38.37 %. The etiological diagnosis of granulomatosis was not established in 16.48 % of cases.*

*Diagnosis of granulomatous lung diseases is based on the identification of granulomas in combination with anamnestic data, typical clinical manifestations, laboratory tests in correlation with the results of X-ray and HRCT studies.*

*Carrying out a histopathological diagnosis study simultaneously cultural and molecular biology studies (Xpert MTB/Rif test and type-specific probe combination (LPA) method) of "fresh" tissue studies and/or molecular biology studies of histological biomaterials of paraffin blocks improves of results and diagnostic of accuracy, let differentiate of tuberculosis from other granulomatosis and determinate of the drug resistance of mycobacteria, which is important in the reliability of diagnosis and the administration of adequate treatment for tuberculosis.*

**Key words:** pathology of the lungs, granulomatous diseases, differential diagnosis of tuberculosis.

HEALTHCARE. 2022; 8: 60—67.

### GRANULOMATOUS LUNG DISEASES: FREQUENCY, STRUCTURE AND FEATURES OF HISTOLOGICAL DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

L. K. Surkova, M. I. Dyusmikeeva, O. M. Zalutskaya, A. L. Strinovich, O. M. Burak, N. I. Kudlach

Гранулематозные болезни легких — это группа заболеваний различной этиологии, которая включает широкий спектр патологии с вариabельными клиническими проявлениями, прогнозами и исходами [1—4].

Интерес к проблеме гранулематозных болезней легких в последние годы обусловлен ростом распространенности этих заболеваний и трудностью дифференциальной диагностики.

Основными признаками, определяющими клинико-морфологическую сущность гранулематозных заболеваний, являются: наличие гранулем, нарушение иммунологического гомеостаза, склонность к хроническому течению и частым рецидивам, поражение сосудов в форме васкулитов [2, 5].

Все гранулемы построены по единому гистогенетическому плану. Основной структурной единицей является макрофаг — моноцитарный

фагоцит, возникающий как производное стволовых клеток костного мозга. Гранулема — это очаговое скопление воспалительных клеток, активированных макрофагов, гистиоцитов, эпителиоидных, гигантских многоядерных клеток и лимфоцитов [2].

Гранулемы классифицируются следующим образом: инфекционные (брюшной, сыпной тиф, туберкулез, микозы, сифилис, бруцеллез, ревматизм, склерома); неинфекционные медикаментозные (метотрексат, интерферон, инфликсимаб, сиролimus); неустановленной природы (саркоидоз, болезни Вегенера, Крона, лангергансоклочечный гистиоцитоз и др.) [2]. Согласно последним исследованиям, первичные иммунодефициты и аутоиммунные нарушения могут также проявляться легочными гранулематозами [5].

Помимо иммунодефицитов и аутоиммунных заболеваний появляется все больше свидетельств того, что различные состояния, имеющие определенный генетический фон, могут предрасполагать к легочному гранулематозному воспалению. В некоторых случаях точные причины образования гранулем до сих пор не ясны [4].

Клинические проявления, лабораторные, функциональные, рентгенологические данные, включая компьютерную томографию высокого разрешения (КТВР), и даже патогистологические исследования зачастую не позволяют установить правильный диагноз гранулематозного заболевания легких [6].

Дифференциальная диагностика включает инфекции (бактерии, вирусы, грибковые и паразитарные инфекции) и неинфекционные заболевания (саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит, бериллиоз, гранулематозные полиангииты, эозинофильная гранулема, ревматоидный артрит, лангергансоклочечный гистиоцитоз).

Решающий индикатор основного заболевания при гранулематозном воспалении легких может быть получен различными специалистами: пульмонологами, ревматологами, рентгенологами, патологами. Поэтому мультидисциплинарный подход имеет первостепенное значение в правильной диагностике гранулематозного воспаления [4, 5, 7]. Диагностика гранулематозных заболеваний легких основывается на точной оценке клинических, лабораторных и рентгенологических данных.

Дифференциальная диагностика гранулематозных заболеваний легких требует применения гистологических, иммуногистохимических, микробиологических и молекулярно-биологи-

ческих исследований резецированных образцов ткани легких для культивирования и проведения ДНК-диагностики с четким соблюдением алгоритма [8, 9].

Совершенствование клинико-морфологической диагностики гранулематозных заболеваний легких остается актуальной проблемой и имеет большое практическое значение. Возможности улучшения течения и прогноза при целом ряде гранулематозных болезней легких связаны с ранней диагностикой и использованием современных методов лечения.

Целью исследования явилось определение частоты и структуры гранулематозных заболеваний легких при гистологическом исследовании и оценка информативности молекулярно-биологических исследований биопсийного материала легких в дифференциальной диагностике и определении этиологии инфекционного гранулематозного воспаления.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ консультативного биопсийного материала легких и лимфоузлов средостения у 370 пациентов (162 мужчины, 208 женщин) в возрасте от 9 до 80 лет с установленными в Республиканском консультативном фтизиопульмонологическом центре гранулематозными заболеваниями легких в период с 2018 г. по 31 июля 2021 г. включительно.

Биопсийный материал легких и лимфатических узлов средостения был получен при диагностической видеоассистированной торакокопии в различных медицинских организациях республики. При наличии клинических данных либо выявлении гранулематозного воспаления, а также при затруднениях в дифференциальной диагностике туберкулеза гистологическое исследование было дополнено молекулярно-генетическим исследованием биопсийного материала, в том числе парафиновых блоков гистологического биоматериала с помощью теста Xpert MTB/Rif для одновременного выявления в течение 2 ч ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) и устойчивости к рифампицину и методом гибридизации ДНК с типоспецифическими зондами (LPA) для выявления ДНК МБТ и определения устойчивости к изониазиду и противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС) 2-го ряда (GenoType MTBDRplus, GenoType MTBDRsl, Hain LifeScience, Германия) либо выявления и видовой идентификации

нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) (GenoType Mycobacterium CM/AS, Hain LifeScience, Германия). Молекулярно-генетическое исследование методом LPA гистологического биоматериала парафиновых блоков проводили после их депарафинизации [10, 11].

### Результаты и обсуждение

Для статистической обработки использовали метод доверительных интервалов.

Спектр выявленных нозологических форм гранулематозных заболеваний легких был крайне разнообразным, вплоть до выявления редких заболеваний (лангергансоклочеточный гистиоцитоз).

При патогистологическом исследовании в случаях гранулематозных заболеваний легких у 81,89 % (303/370) пациентов (95 % ДИ (78,0—85,8)) удалось установить причину гранулематозного воспаления. Среди гранулематозных болезней легких наиболее часто выявляли саркоидоз — 31,35 % (116/370) (95 % ДИ (26,6—36,0)). Удельный вес туберкулеза составил 26,48 % (98/370) (95 % ДИ (22,0—31,0)); на долю микобактериоза легких, вызванного НТМБ, приходилось 5,4 % (20/370) от всех наблюдений (95 % ДИ (3,1—7,7)). В 3 (0,81 %) случаях было диагностировано сочетание туберкулеза и микобактериоза. Частота встречаемости гиперсенситивного пневмонита в структуре гранулематозных болезней легких составила 5,4 % (20/370) (95 % ДИ (3,1—7,7)). Грибковая инфекция была диагностирована только в 1,89 % наблюдений (95 % ДИ (0,5—3,3)).

Поражение легких при гранулематозе с полиангиитом встречалось реже — в 0,54 % наблюдений (95 % ДИ (-0,2 — -1,3) (табл. 1).

Инфекция являлась наиболее частой причиной развития некротических гранулем. На долю инфекционного гранулематоза приходилось 38,37 % (142/370) от всех наблюдений (95 % ДИ (33,4—43,3)).

В 6 (1,62 %) случаях (95 % ДИ (0,3—2,9)) диагноз не был установлен из-за малых размеров биоптата и/или неадекватного забора материала. В 61 (16,48 %) наблюдении (95 % ДИ (12,7—20,3)) нозологическую характеристику процесса в легких установить не представлялось возможным, из них в 28 случаях ограничилось заключением «гранулематозное воспаление», в 11 требовалась дифференциальная

диагностика с микобактериозом, в 22 — с саркоидозом.

Диагноз гранулематоза с полиангиитом был установлен при сочетании клинических, гистологических и серологических данных. Дополнительные серологические исследования имели диагностическую значимость при выявлении антинейтрофильных цитоплазматических антител.

Основными причинами затруднений в интерпретации гистологических изменений являлись: небольшой размер биоптатов, вариабельность изменений, выявление гранулемы на начальных этапах ее формирования, превалирование фиброзных либо неспецифических изменений, отсутствие классических морфологических признаков туберкулезного воспаления, сочетание специфического и неспецифического продуктивного воспаления.

Начало диагностики туберкулеза обычно основывается на эпидемиологических, клинических, рентгенологических (в том числе КТВР) данных и микробиологических исследованиях [4].

Важным моментом в дифференциальной диагностике инфекционных гранулем является выявление в гистологических срезах инфекционных агентов, для чего необходимо выполнять гистохимические исследования (специальные окраски срезов для выявления возбудителя).

Для достоверного подтверждения туберкулезной природы гранулем необходима идентификация МБТ в биоптатах легочной ткани. Традиционно туберкулезная инфекционная природа гранулематозного воспаления подтверждается дополнительным применением окраски срезов по Цилю — Нильсену. В то же время окраска по Цилю — Нильсену является малорезультативной, так как имеет низкую чувствительность (60 %), кроме того, не позволяет отличить МБТ от нетуберкулезных микобактерий, вызывающих микобактериозы. Единственными методами дифференциации микобактерий являются культуральный посев и молекулярно-биологические исследования [4].

Для выявления грибковой инфекции необходимы гистохимические красители (окраска по Грокотту, ШИК-реакция). Грибы *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Mucor* идентифицируют при обычной традиционной окраске гематоксилином и эозином. Диагноз грибковой инфекции ставится преимущественно на основе серологических, а не гистологических исследований [4].

Таблица 1

## Частота и спектр гранулематозных заболеваний легких на биопсийном материале

Гранулематозные заболевания	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г. (7 мес)	Всего	95 % ДИ
Саркоидоз	52	42	10	12	116 (31,35 %)	26,6—36,0
Гиперсенситивный пневмонит	7	7	1	5	20 (5,4 %)	3,1—7,7
Туберкулез	20	53	10	15	98 (26,48 %)	22,0—31,0
Грибковая инфекция	1	5	1		7 (1,89 %)	0,5—3,3
Неклассифицируемая гранулема	7	13	5	3	28 (7,56 %)	4,9—10,3
Паразитарные заболевания		0	0	1	1 (0,27 %)	-0,3—0,8
Пневмокониоз	6	7	1	1	15 (4,05 %)	2,0—6,1
Микобактериоз		6	6	8	20 (5,4 %)	3,1—7,7
Другие инфекции	1	—	—	—	1 (0,27 %)	-0,3—0,8
Гранулематоз Вегенера	—	2	—	—	2 (0,54 %)	-0,2—1,3
Лангергансоклеточный гистиоцитоз	1	2	2	—	5 (1,35 %)	0,2—2,5
Ревматоидный артрит	3	6	—	1	10 (2,7 %)	1,0—4,4
Микобактериоз + туберкулез	—	—	—	3	3 (0,81 %)	-0,1—1,7
Остаточные туберкулезные изменения	1	1	—	—	2 (0,54 %)	-0,2—1,3
Некротизирующий саркоидный гранулематоз	1	1	—	1	3 (0,81 %)	-0,1—1,7
Дифференциальный диагноз туберкулеза и микобактериоза	8	2	1	—	11 (2,97 %)	1,2—4,7
Дифференциальный диагноз туберкулеза и саркоидоза	9	11	2	—	22 (5,94 %)	3,5—8,3
Диагноз не установлен	6	—	—	—	6 (1,62 %)	0,3—2,9
Всего	123	158	39	50	370 (100 %)	—

На современном этапе диагностика туберкулеза должна быть основана на выявлении и последующем определении вида микобактерий [7].

В настоящее время в дифференциальной гистологической диагностике туберкулеза используют культуральные и молекулярно-биологические методы исследования образцов тканей, полученных при хирургической биопсии. Использование молекулярно-генетического теста Xpert MTB/Rif позволяет одновременно идентифицировать ДНК *M. tuberculosis* и устойчивость МБТ к рифампицину и более точно установить диагноз туберкулеза в случаях диагностических затруднений.

При морфологических изменениях, характерных для туберкулеза, ДНК МБТ в парафиновых блоках гистологического биоматериала были обнаружены у 40,42 % (19/47) пациентов; при саркоидозе ДНК МБТ не обнаружены ни в одном случае. При применении наряду с тестом Xpert MTB/Rif метода гибридизации с типоспецифическими зондами (GenoType Mycobacterium CM/AS) у пациентов с предполагаемым диагнозом микобактериоза в 61,55 % (8/13) случаев были выявлены ДНК НТМБ.

В 2 случаях методом LPA в биоматериале парафиновых блоков одновременно были обнаружены *M. tuberculosis* и НТМБ (табл. 2).

Таблица 2

**Результаты разных методов молекулярно-биологических исследований парафиновых блоков гистологического биоматериала при гранулематозных заболеваниях легких**

Патогистологические изменения	Кол-во пациентов	Результат молекулярно-генетического исследования						
		Gene Xpert полож.	Gene Xpert отриц.	LPA полож. МБТ	LPA полож. НТМБ	LPA отриц.	Полож. результаты	
							кол-во	95 % ДИ
Туберкулез	47	16 (в т.ч. 2 LPA+)	28	3	—	—	19 (40,42 %)	26,4—54,4
Саркоидоз	8	—	8	—	—	—	—	—
Микобактериоз	13	—	13	—	8	—	8 (61,53 %)	35,1—88,0
Дифференциальный диагноз туберкулеза и саркоидоза	4	—	4	—	—	—	—	—
Дифференциальный диагноз туберкулеза и микобактериоза	3	—	3	—	2	—	2 (66,66 %)	13,3—120,0
Гранулематозное воспаление	13	1	12	—	—	1	1 (7,69 %)	-6,8—22,2
Гиперсенситивный пневмонит	2	—	2	—	—	—	—	—
Ревматоидный артрит	1	—	1	—	—	—	—	—
Некротизирующий саркоидный гранулематоз	1	—	1	—	—	—	—	—
Пневмокониоз	1	—	1	—	—	—	—	—
Микобактериоз + туберкулез	2	—	2	—	2	—	2	—
Всего	95	17	75	3	12	1	32 (33,68 %)	24,2—43,2

Результаты разных методов молекулярно-биологического исследования парафиновых блоков гистологического биоматериала при гранулематозных заболеваниях легких представлены в табл. 2.

Тест Xpert МТВ/Rif при исследовании парафиновых блоков показал невысокую чувствительность (40,42 %), но высокую специфичность (100 %). В случаях выявления ДНК *M. tuberculosis* диагностировали туберкулез, в то же время отрицательные результаты не исключают туберкулеза, установленного другими методами.

Микобактериоз диагностируют при наличии соответствующих клиничко-рентгенологических проявлений и исключении туберкулеза при условии многократного выделения НТМБ из биологического материала либо обнаружении НТМБ в образцах ткани с наличием микобактериального воспаления [12, 13].

Бактериологический и молекулярно-биологический методы исследования на сегодняшний день остаются достоверными методами, позволяющими выявить НТМБ в биологическом материале и провести идентификацию вида НТМБ.

При молекулярно-биологическом исследовании биопсийного и/или резекционного материала легких, полученного при диагностической биопсии или хирургическом лечении, НТМБ были выявля-

ны у 30 пациентов (12 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 11 до 73 лет, в том числе у 5 пациентов одновременно в мокроте и биопсийном материале. *M. avium* выделена у 10 пациентов, *M. intracellulare* — у 1, *M. xenopi* — у 3, *M. kansasii* — у 2, *M. scrofulaceum* — у 1, *M. fortuitum* — у 2, *M. gordonae* — у 1, *M. mucogenicum* — у 3, *M. species* — у 4, *M. tuberculosis* + *M. fortuitum* — у 2, *M. tuberculosis* + *M. avium* — у 1 пациента.

Частота выявления различных видов НТМБ при исследовании образцов легочной ткани молекулярно-генетическим методом представлена в табл. 3.

В свежих образцах легочной ткани НТМБ выявлены у 9 (30 %) пациентов, у 21 (70 %) пациента они обнаружены при исследовании парафиновых блоков.

Молекулярно-биологическое исследование тканевых образцов методом гибридизации ДНК с линейными зондами (LPA) позволило диагностировать микобактериоз, не установленный ранее другими методами.

Тем не менее даже при использовании молекулярно-генетических методов этиология определенной части гранулематозных заболеваний остается невыясненной. В этих случаях рекомендуется давать описательное гистологическое заключение с указанием на наличие/



Таблица 3

**Частота выявления НТМБ при молекулярно-генетическом исследовании разных образцов легочной ткани**

Вид НТМБ	Выявлено НТМБ		Всего НТМБ
	свежие образцы	парафиновые блоки	
<i>M. avium</i>	5	5	10
<i>M. xenopi</i>	1	2	3
<i>M. kansasii</i>	2	—	2
<i>M. scrofulaceum</i>	—	1	1
<i>M. fortuitum</i>	—	2	2
<i>M. intracellulare</i>	1	—	1
<i>M. gordonae</i>	—	1	1
<i>M. mucogenicum</i>	—	3	3
<i>M. species</i>	—	4	4
<i>M. tuberculosis + M. avium</i>	—	1	1
<i>M. tuberculosis + M. fortuitum</i>	—	2	2
Всего	9	21	30

отсутствие выявления микроорганизмов при специальных окрасках срезов (как минимум из 2 блоков).

Считается, что при отрицательных наблюдениях в инфекционных гранулемах микроорганизмы были уничтожены и/или удалены посредством развивающегося воспалительного процесса [5].

При клинических данных, свидетельствующих в пользу туберкулеза либо микобактериоза, рекомендуется строго следовать диагностическому алгоритму.

Алгоритм дифференциальной гистологической диагностики инфекционных гранулематозных заболеваний легких включает наряду с гистологическим исследованием проведение окраски срезов на инфекционный агент, культуральные и молекулярно-биологические методы исследования свежего биопсийного материала и/или молекулярно-биологическое исследование биоматериала парафиновых блоков (рисунок).

На современном этапе микобактериоз диагностируют при проведении окраски срезов на кислотоустойчивость, обязательных культуральных и/или молекулярно-генетических исследований биологического материала и тканевых образцов.

В диагностике других гранулематозов существенную помощь оказывают данные анамнеза, оценка клинических проявлений, рентгенологические и лабораторные исследования с учетом специфических морфологических изменений для определенной нозологии.

В настоящее время для диагностики саркоидоза широко используют видеоассистирован-

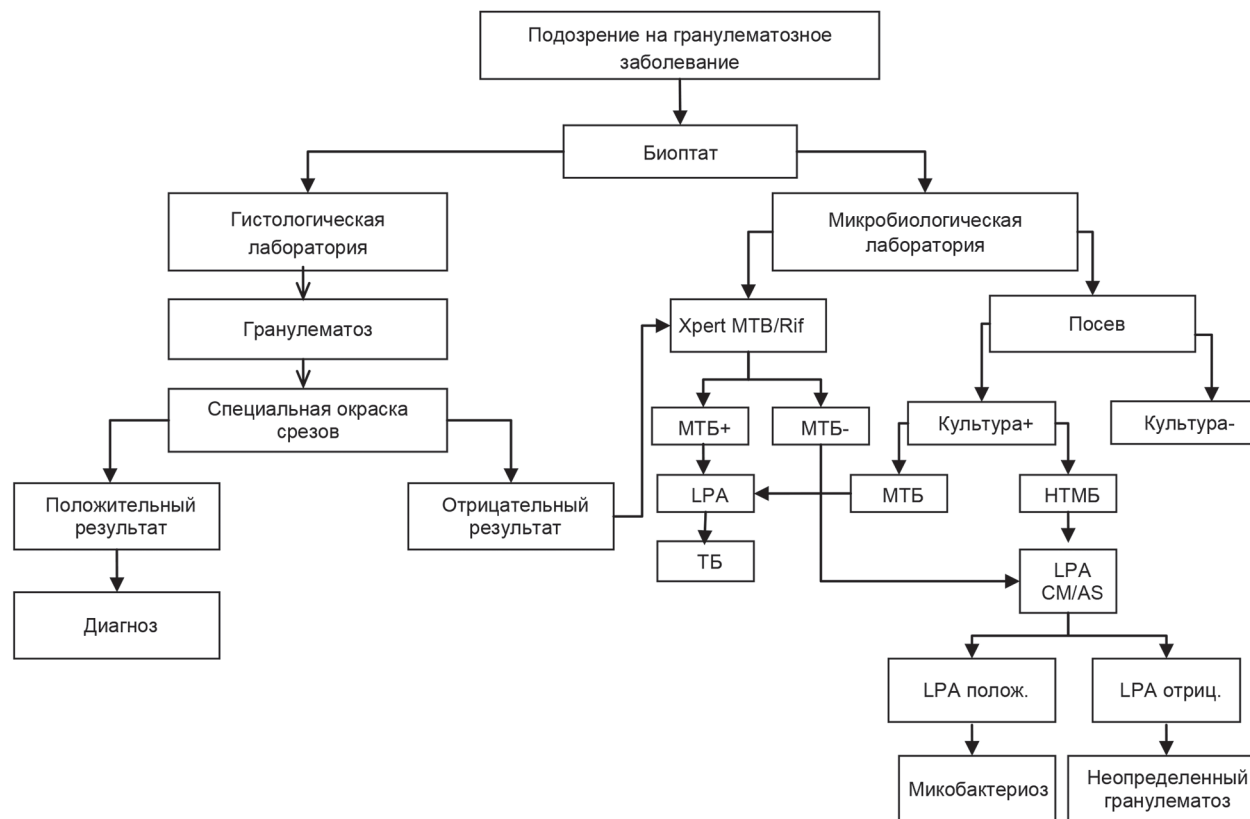
ную торакоскопию с одновременной биопсией легочной ткани и увеличенных лимфатических узлов средостения, которая является более информативной и диагностически точной процедурой с результативностью гистологического исследования до 90,4 % по сравнению с трансбронхиальной криобиопсией [14].

В клинической практике врачи чаще всего в качестве диагностических параметров используют сочетание наличия эпителиоидноклеточных ненекротизирующихся гранул в биопсийном материале с соответствующими саркоидозу клинико-рентгенологическими проявлениями при исключении других заболеваний, способных вызвать гранулематозное воспаление.

Несмотря на различие морфологической структуры туберкулезной и саркоидной гранулем, возникают затруднения в точной морфологической верификации.

Молекулярно-генетический тест Xpert MTB/Rif позволяет разрешить диагностические затруднения в случаях выявления ДНК МБТ в биопсийном материале в пользу туберкулеза. Из 35 пациентов с саркоидозом, у которых были проведены исследования свежего биопсийного материала легких и лимфатических узлов, ДНК МБТ не выявлена ни в одном случае, что явилось дополнительным критерием в пользу саркоидоза.

Таким образом, среди гранулематозных заболеваний легких особое место во фтизиопульмонологической практике занимают саркоидоз, туберкулез, гиперсенситивный пневмонит и микобактериоз легких, частота которых колеблется от 31,35 % для саркоидоза до 5,40 % для микобактериоза.



Алгоритм диагностики инфекционных гранулематозных заболеваний легких при исследовании биопсийного материала легких

Патологоанатомическая диагностика гранулематозных заболеваний легких представляет значительные сложности ввиду большого разнообразия морфологических проявлений и включения в дифференциальный диагностический ряд большой группы гетерогенных заболеваний инфекционной и неинфекционной природы.

На современном этапе определить этиологию гранулематозного воспаления не всегда удается; при анализе исследуемого материала диагноз не был установлен в 16,48 % случаев.

В диагностике большое значение имеет мультидисциплинарный подход: учет анамнестических данных, точная оценка клинических, лабораторных, рентгенологических и КТВР-данных и результаты патогистологического исследования биопсийного материала.

Дифференциальная морфологическая диагностика требует соблюдения алгоритма, включающего проведение одновременно с гистологическим культурального и молекулярно-генетического исследований биопсийного материала, в том числе парафиновых блоков гистологического биоматериала.

#### Контактная информация:

Суркова Лариса Константиновна — д. м. н., профессор, зав. отделом диагностики и лечения туберкулеза. РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии. Долгиновский тракт, 157, 220053, г. Минск. Сл. тел. +375 29 672-96-59.

#### Участие авторов:

Концепция, дизайн исследования, анализ материала: Л. К. С. Сбор информации и обработка материала: О. М. З., Е. Н. Н., О. М. Б., Н. И. К. Статистическая обработка материала: А. Л. С. Написание текста: Л. К. С. Редактирование текста: М. И. Д., О. М. З.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Струков А. И., Соловьева И. П. Морфология туберкулеза в современных условиях. М.: Медицина; 1986. 225 с.
2. Струков А. И., Кауфман О. Я. Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. М.: Медицина; 1989. 236 с.
3. Хмельницкий О. К., Хмельницкая Н. М. Патоморфология микозов человека. СПб.: Издательский дом СПбМАПО; 2005. 432 с.
4. Ohshimo S., Guzman J., Costabel U., Bonella F. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls. *Eur. Resp. Rev.* 2017; 26(145): 170012. Doi: 10.1183/16000617.0012-2017.
5. Bode S. F. N., Rohr J., Muller J. Q. et al. Pulmonary granulomatosis of genetic origin. *Eur. Resp. Rev.* 2021; 30: 200152. Doi:10.1183/16000617.0152-2020.

6. Mukhopadhyay S., Farver C. F, Vaszar L. T. et al. Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65(1): 51—7. Doi: 10.1136/jclinpath-2011-200336.

7. Самсонова М. В., Черняев А. Л. Гранулематозные заболевания легких. *Пульмонология.* 2017; 27(2): 65—61.

8. Самсонова М. В., Черняев А. Л. Гистологическая дифференциальная диагностика гранулематозных болезней легких (часть I). *Архив патологии.* 2019; 81(1): 65—70.

9. Самсонова М. В., Черняев А. Л. Гистологическая дифференциальная диагностика гранулематозных болезней легких (часть II). *Архив патологии.* 2019; 81(2): 59—65.

10. Дюсмикеева М. И., Скрягина Е. М., Яцкевич Н. В. и др. Одновременная быстрая диагностика туберкулеза и лекарственной устойчивости возбудителя на основе молекулярно-генетических и бактериологических исследований нереспираторных образцов и тканевого материала. *Лечебное дело.* 2020; 5(75): 14—9.

11. Суркова Л. К., Залуцкая О. М., Николенко Е. Н. и др. Информативность исследования образцов гистологического биоматериала в парафиновых блоках при молекулярной диагностике туберкулеза. *Лечебное дело.* 2020; 5(75): 28—34.

12. Гунтупова Л. Д. Микобактериозы органов дыхания в современной фтизиопульмонологической практике: диагностика, клиника, лечение и наблюдение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2020. 46 с.

13. Зайцева А. С. Хронические заболевания органов дыхания и микобактериальная инфекция. *Вестник ЦНИИТ.* 2020; 1: 152—9.

14. Kiter G., Musellim B., Cetinkaya E. et al. Clinical presentations and diagnostic work-up in sarcoidosis: a series of Turkish cases (clinics and diagnosis of sarcoidosis). *Tuberk. Toraks.* 2011; 59(3): 248—58. doi: org/10.5578/tt.2495.

## REFERENCES

1. Strukov A. I., Solov'eva I. P. Morphology of tuberculosis in modern conditions. Moscow: Meditsina; 1986. 225 s. [in Russian]

2. Strukov A. I., Kaufman O. Ya. Granulomatous inflammation and granulomatous diseases. Moscow: Meditsina; 1989. [in Russian]

3. Khmel'nitskii O. K., Khmel'nitskaya N. M. Pathomorphology of human mycoses. SPb.: Izdatelskiy dom SPbMAPO; 2005. 432 s. [in Russian]

4. Ohshimo S., Guzman J., Costabel U., Bonella F. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls. *Eur. Resp. Rev.* 2017; 26(145): 170012. Doi: 10.1183/16000617.0012-2017.

5. Bode S. F. N., Rohr J., Muller J. Q. et al. Pulmonary granulomatosis of genetic origin. *Eur. Resp. Rev.* 2021; 30: 200152. Doi:10.1183/16000617.0152-2020.

6. Mukhopadhyay S., Farver C. F, Vaszar L. T. et al. Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65(1): 51—7. Doi: 10.1136/jclinpath-2011-200336.

7. Samsonova M. V., Chernyaev A. L. Granulomatous diseases of the lungs. *Pulmonologiya.* 2017; 27(2): 250—61. [in Russian]

8. Samsonova M. V., Chernyaev A. L. Histological differential diagnosis of granulomatous lung diseases (part I). *Arkhiv patologii.* 2019; 81(1): 65—70. [in Russian]

9. Samsonova M. V., Chernyaev A. L. Histological differential diagnosis of granulomatous lung diseases (part II). *Arkhiv patologii.* 2019; 81(2): 59—65. [in Russian]

10. Dyusmikееva M. I., Skryagina E. M., Yackevich N. V. i dr. Simultaneous express diagnostics of tuberculosis and drug resistance of the pathogen based on molecular genetic and bacteriological studies of non-respiratory samples and tissue material. *Lechebnoe delo.* 2020; 5(75): 14—9. [in Russian]

11. Surkova L. K., Zaluckaya O. M., Nikolenko E. N. i dr. Informative value of the study of samples of histological biomaterial in paraffin blocks in the molecular diagnosis of tuberculosis. *Lechebnoe delo.* 2020; 5(75): 28—34. [in Russian]

12. Guntupova L. D. Mycobacteriosis of the respiratory system in modern phthiisopulmonological practice: diagnosis, clinical picture, treatment and observation: avtoref. dis. ... d-ra. med. nauk. Moscow; 2020. 46 s. [in Russian]

13. Zajczeva A. S. Chronic respiratory diseases and mycobacterial infection. *Vestnik CzNIIT.* 2020; 1: 152—9. [in Russian]

14. Kiter G., Musellim B., Cetinkaya E. et al. Clinical presentations and diagnostic work-up in sarcoidosis: a series of Turkish cases (clinics and diagnosis of sarcoidosis). *Tuberk. Toraks.* 2011; 59(3): 248—58. doi: org/10.5578/tt.2495.

Поступила 16.03.2022.

Принята к печати 27.05.2022.

<sup>1</sup>Д. В. ЛИТВИНЧУК, <sup>1</sup>Д. Е. ДАНИЛОВ, <sup>1</sup>И. А. КАРПОВ, <sup>2</sup>Н. Н. ЮРОВСКИЙ, <sup>2</sup>О. Ч. ГЛАЗ, <sup>3</sup>А. А. МАКОВСКАЯ,  
<sup>4</sup>И. С. БАС, <sup>5</sup>А. Н. КИРПИЧЕНКО, <sup>1</sup>А. М. ЧИНИКАЙЛО, <sup>6</sup>Т. В. ВЕРХОВОДКИНА

## ПРИМЕНЕНИЕ РЕМДЕСИВИРА В ЛЕЧЕНИИ COVID-19

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>Городская клиническая инфекционная больница г. Минска, Минск, Беларусь,

<sup>3</sup>2-я городская клиническая больница г. Минска, Минск, Беларусь,

<sup>4</sup>Могилевская инфекционная больница, Могилев, Беларусь,

<sup>5</sup>Могилевская больница № 1, Могилев, Беларусь,

<sup>6</sup>Могилевский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Могилев, Беларусь

**Цель исследования.** Оценить клинико-лабораторную динамику COVID-19 у пациентов, получавших противовирусное лечение ремдесивиром.

**Материал и методы.** В исследование включен 191 пациент (106 (55,5 %) мужчин и 85 (44,5 %) женщин; медиана возраста составила 54,0 [42,0; 62,0] года) с диагнозом COVID-19, госпитализированный в учреждения здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница г. Минска», «2-я городская клиническая больница г. Минска», «Могилевская инфекционная больница», «Могилевская больница № 1». Критерием включения в исследование являлось назначение ремдесивира. Выполнена оценка базовых характеристик пациентов, частоты перевода в отделения интенсивной терапии и реанимации, исходов госпитализации, показателей общего, биохимического анализа крови, коагулограммы в динамике госпитализации.

**Результаты.** Частота перевода в отделения интенсивной терапии и реанимации (отделения анестезиологии и реанимации) составила 41 (21,5 %) случай. Общая частота летального исхода среди пациентов, вошедших в исследование, составила 27 (14,1 %). Выявлены статистически значимые различия в медиане возраста в зависимости от исхода госпитализации: 63,0 [55,0; 68,5] года и 51,0 [40,3; 60,0] год для умерших и выписанных соответственно ( $p < 0,001$ ). У пациентов с неблагоприятным исходом выявлено нарастание уровня лейкоцитов ( $14,3 [11,1; 15,4] \cdot 10^9/\text{л}$ ) за счет сегментоядерных нейтрофилов ( $10,8 [7,9; 12,5] \cdot 10^9/\text{л}$ ), лактатдегидрогеназы ( $1093,0 [738,4; 1974,9]$  ЕД/л), а также отсутствие снижения уровня С-реактивного белка ( $26,3 [11,5; 49,7]$  мг/л) на 6-е сутки от назначения ремдесивира.

**Заключение.** Пациенты с летальным исходом характеризовались более старшим возрастом, а также изменениями в клинико-лабораторных показателях, не позволяющих исключить наличие бактериальных осложнений. Увеличение лейкоцитов за счет нейтрофилов на фоне сохраняющейся лимфопении, повышенный уровень С-реактивного белка, нарастание лактатдегидрогеназы в динамике были ассоциированы с неблагоприятным исходом.

**Ключевые слова:** COVID-19, ремдесивир, внебольничная пневмония, противовирусное лечение

**Objective.** To evaluate the clinical and laboratory course of the COVID-19 patients who received antiviral treatment with remdesivir.

**Materials and methods.** The study included 191 hospitalized patients (106 men (55.5 %) and 85 women (44.5 %); the median age of patients in the study was 54.0 [42.0; 62.0] years) with COVID-19 in Minsk City Clinical Hospital of Infectious Diseases, Minsk 2nd City Clinical Hospital, Mogilev Infectious Diseases Hospital, Mogilev Hospital No. 1. The inclusion criterion of the study was the administration of remdesivir. Basic patients' characteristics, frequency of admission to intensive care and resuscitation units, outcomes of hospitalization, changes in complete blood count, biochemical analysis, and coagulation were evaluated on different days of remdesivir treatment.

**Results.** The frequency of admission to intensive and resuscitation units was 41 (21.5 %). The overall mortality rate among the patients included in the study was 27 (14.1 %). Statistically significant differences in median age were revealed depending on the outcome of hospitalization: 63.0 [55.0; 68.5] years and 51.0 [40.3; 60.0] year for the deceased and discharged respectively ( $p < 0.001$ ). In patients with lethal outcome an increase in the level of leukocytes was revealed ( $14.3 [11.1; 15.4] \cdot 10^9/\text{l}$ ) due to segmented neutrophils ( $10.8 [7.9; 12.5] \cdot 10^9/\text{l}$ ), lactate dehydrogenase ( $1093.0 [738.4; 1974.9]$  U/l), and consistently high level of C-reactive protein ( $26.3 [11.5; 49.7]$  mg/l) on day 6 from remdesivir administration.

**Conclusion.** Patients with a lethal outcome were characterized by an older age, changes in clinical and laboratory parameters that did not exclude bacterial complications. An increase in leukocytes due to neutrophils together with persistent lymphopenia, high level of C-reactive protein, increasing lactate dehydrogenase were associated with adverse outcome.

**Key words:** COVID-19, remdesivir, community-acquired pneumonia, antiviral treatment

HEALTHCARE. 2022; 8: 68—73.

USE OF REMDESIVIR IN THE TREATMENT OF COVID-19

D. V. Litvinchuk, D. E. Danilau, I. A. Karpov, N. N. Yurovskiy, V. Ch. Hlaz, A. A. Makouskaya, I. S. Bas, A. N. Kirpichenka, H. M. Chynikaila, T. V. Verkhavodkina

Пандемия COVID-19 является новым заболеванием в контексте вызовов и угроз для всемирного здравоохранения. В настоящее время медицинское сообщество проводит поиск эффективных методов лечения данного заболевания с целью снижения летальности и частоты осложнений. Одним из наиболее перспективных направлений в лечении пациентов с COVID-19 является противовирусная терапия. С 2019 г. с этой целью проводились испытания различных лекарственных препаратов, тем не менее наиболее подходящими для этиотропного лечения показали себя нирматрелвир/ритонавир и ремдесивир [1—3]. В то время как нирматрелвир/ритонавир в настоящее время одобрен для применения у амбулаторных пациентов с факторами риска в ранние сроки заболевания [3], наибольшее количество опубликованных данных по ремдесивиру относится к госпитализированным пациентам [4].

Ремдесивир является противовирусным лекарственным средством с потенциально широким спектром действия на РНК-вирусы, включая коронавирусы, РС-вирусы, вирусы кори, вирусы геморрагических лихорадок [4]. Действующее вещество является аденозиновым нуклеотидным аналогом, которое ингибирует RdRp-полимеразы коронавируса после его метаболической активации. Ремдесивир является первым противовирусным препаратом, одобренным EMA и FDA для лечения COVID-19 [5, 6].

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании АСТТ-1 применение ремдесивира было ассоциировано с клиническим улучшением. Наибольший эффект отмечался при раннем применении препарата и в группе пациентов с сопутствующими заболеваниями. Применение ремдесивира снижало риск летального исхода на 14-е и 28-е сутки в группе пациентов с респираторной поддержкой через назальные канюли/лицевую маску (ОР — 0,30; 95 % ДИ (0,14—0,64)) [4].

Согласно расчетным данным, основанным на результатах АСТТ-1, применение ремдесивира в период первого подъема заболеваемости COVID-19 в Испании предотвратило бы более 2500 госпитализаций в отделения интенсивной терапии, более 5000 госпитализаций в отделения общего профиля и более 7000 смертей (снижение на 27,5 %; 95 % ДИ (14,3—34,1)) [7].

Согласно результатам рандомизированного исследования [8], длительность применения ремдесивира (5 или 10 сут) у пациентов без необходимости проведения ИВЛ не влияла на исходы заболевания.

По результатам крупномасштабных обсервационных исследований с участием более 30 000 госпитализированных пациентов [9, 10] применение ремдесивира было ассоциировано со снижением частоты летального исхода на 23 % независимо от исходной респираторной поддержки, а также с сокращением длительности госпитализации.

Ремдесивир наиболее эффективен в период активной репликации SARS-COV-2, что обычно соответствует начальным срокам заболевания, однако репликация может иметь место и на более поздних стадиях заболевания [11]. Имеются публикации, указывающие на то, что вирусная нагрузка на момент постановки диагноза не влияет на тяжесть заболевания [12], но пролонгированная детекция вируса в крови и респираторных образцах может быть ассоциирована с более тяжелым течением заболевания [13].

Новые данные свидетельствуют о том, что своевременное назначение ремдесивира на ранних стадиях коронавирусной инфекции приводит к сокращению времени до клинического выздоровления, снижению вирусной нагрузки, сокращению длительности госпитализации и более низкому риску внутрибольничной смертности по сравнению со стандартной терапией [14, 15]. Меры по предотвращению осложнений COVID-19 играют важную роль в системе здравоохранения, особенно когда вместимость отделений интенсивной терапии, возможность проведения ИВЛ или подачи кислорода ограничены [16].

Следовательно, ремдесивир является перспективным этиотропным препаратом для лечения пациентов с COVID-19, однако отдельные аспекты его применения в Республике Беларусь нуждаются в дополнительном анализе.

Цель исследования — оценить клинико-лабораторную динамику COVID-19 у пациентов, получавших противовирусное лечение ремдесивиром.

### Материал и методы

В исследование включен 191 пациент (106 (55,5 %) мужчин и 85 (44,5 %) женщин) с диагнозом

COVID-19 с включением в схему лечения ремдесивира на базе УЗ «Городская клиническая инфекционная больница г. Минска», «2-я городская клиническая больница г. Минска», «Могилевская инфекционная больница», «Могилевская больница № 1». Все пациенты характеризовались тяжелым течением COVID-19 (требовалась респираторная поддержка). Медиана возраста пациентов составила 54,0 [42,0; 62,0] года.

Показания к назначению, длительность применения ремдесивира, необходимость использования средств патогенетической терапии (в том числе глюкокортикостероидов, ингибиторов (рецепторов) интерлейкина-6, янус-киназ) для всех пациентов определялись актуальными временными рекомендациями по организации оказания медпомощи пациентам с инфекцией COVID-19 Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Ремдесивир назначали в виде внутривенных инфузий в дозе 200 мг в 1-е сутки, до 5 (>90 %) или 10 сут суммарно 100 мг.

Выполнена оценка базовых характеристик (пол, возраст, вес, длительность госпитализации), частоты перевода в отделения интенсивной терапии и реанимации, исходов госпитализации. Осуществлен анализ показателей общего анализа крови (лейкоциты (в том числе палочкоядерные и сегментоядерные, лимфоциты), тромбоциты), биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, ЛДГ, ферритин, КФК, СРБ, прокальцитонин), коагулограммы (фибриноген, Д-димеры) в различные дни от начала лечения ремдесивиром в группах по исходу госпитализации, а также в динамике на 1-е и на 6-е сутки (у большинства соответствует 1-м суткам после завершения) курса ремдесивира.

Количественные признаки представлены в виде медианы и межквартильного диапазона (Me [Q25; Q75]), категориальные — в виде частот и процентов в группах (n/N (%)). Сравнение количественных признаков в группах по исходу госпитализации осуществляли с применением критерия Уилкоксона для независимых выборок, сравнение качественных признаков — с применением критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Сравнение количественных признаков в динамике госпитализации осуществлялось с применением критерия Уилкоксона для связанных выборок. Статистически зна-

чимыми считались различия при  $p < 0,05$ . В исследовании осуществлялась поправка на множественные сравнения методом Бенджамини — Хохберга.

Статистический анализ выполнен в R 4.1.0 с применением пакетов dplyr, tidyr, gtsummary, ggplot2 [17—21].

## Результаты и обсуждение

Медиана веса пациентов составила 92,0 [0,0; 109,0] кг, медиана длительности госпитализации — 10,0 [8,0; 14,0] сут. Частота перевода в отделения интенсивной терапии и реанимации (отделения анестезиологии и реанимации) составила 41/191 (21,5 %), общая частота летального исхода среди пациентов, вошедших в исследование, — 27/191 (14,1 %).

Базовые характеристики пациентов в зависимости от исхода госпитализации представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, статистически значимые различия в базовых характеристиках пациентов выявлены только для медианы возраста ( $< 0,001$ ). Несмотря на широко обсуждаемую проблему своевременной госпитализации пациентов с COVID-19 в условиях подъема заболеваемости, в нашем исследовании не было выявлено статистически значимых различий в длительности заболевания до поступления в стационар. Кроме того, сроки назначения ремдесивира не различались при оценке как от начала заболевания, так и от начала госпитализации.

Выявлены статистически значимые различия в уровне лейкоцитов в день назначения ремдесивира в зависимости от исхода госпитализации (медиана у умерших пациентов — 6,9 [3,7; 9,1] · 10<sup>9</sup>/л по сравнению с 4,8 [3,4; 6,3] · 10<sup>9</sup>/л у выписанных пациентов. На 6-е сутки от назначения ремдесивира (у большинства соответствует 1-м суткам после его завершения) уровень лейкоцитов в группе выписанных пациентов по-прежнему оставался в пределах референтных значений, в то время как у пациентов с летальным исходом наблюдалось его увеличение (8,1 [7,0; 10,0] · 10<sup>9</sup>/л и 14,3 [11,1; 15,4] · 10<sup>9</sup>/л соответственно;  $p = 0,004$ ). В динамике в день назначения ремдесивира и на 6-е сутки в целом отмечается увеличение уровня лейкоцитов как у выписанных, так и у умерших пациентов, однако у последних уровень лейкоцитов соответствует лейкоцитозу.

Таблица 1

## Базовые характеристики пациентов в зависимости от исхода госпитализации

Показатель	Умерли (n=27)	Выписаны (n=164)	p
Возраст, лет	63,0 [55,0; 68,5]	51,0 [40,3; 60,0]	<0,001
Пол:			
муж.	11/27 (40,7 %)	95/164 (57,9 %)	0,2
жен.	16/27 (59,3 %)	69/164 (42,1 %)	
Вес, кг	100,0 [77,0; 110,0]	90,0 [80,0; 107,0]	0,6
Группа крови:			
0 (I)	12/25 (48,0 %)	12/36 (33,3 %)	0,5
не 0 (I)	13/25 (52,0 %)	24/36 (66,7 %)	
Длительность заболевания на момент госпитализации, сут	4,0 [3,0; 5,0]	5,0 [3,25; 7,0]	0,2
Длительность заболевания на момент назначения ремдесивира, сут	6,0 [4,25; 9,8]	7,0 [5,0; 9,0]	>0,9
Длительность госпитализации на момент назначения ремдесивира, сут	3,0 [2,0; 4,5]	2,0 [1,0; 3,0]	0,2
Длительность госпитализации, сут	10,0 [6,50; 18,5]	10,5 [8,0; 14,0]	0,7
Длительность пребывания в ОИТР, сут	6,0 [5,0; 14,8]	9,5 [4,0; 14,0]	0,7
Частота назначения тоцилизумаба	3/27 (11,1 %)	15/164 (9,1 %)	0,7

При анализе лейкоцитарной формулы установлено, что лейкоцитоз у пациентов с летальным исходом на 6-е сутки в большинстве случаев был обусловлен фракцией сегментоядерных нейтрофилов ( $10,8 [7,9; 12,5] \cdot 10^9/\text{л}$  у пациентов с летальным исходом и  $5,3 [4,0; 7,4] \cdot 10^9/\text{л}$  у пациентов без летального исхода;  $p < 0,001$ ) (рисунок). Абсолютное количество палочкоядерных нейтрофилов в группах по исходу госпитализации статистически значимо не различалось ( $p = 0,4$ ).

Абсолютное количество лимфоцитов в день назначения ремдесивира статистически значимо не различалось в группах по исходу госпитализации ( $0,9 [0,65; 1,2] \cdot 10^9/\text{л}$  и  $1,1 [0,8; 1,6] \cdot 10^9/\text{л}$  у умерших и выписанных пациентов соответственно;  $p = 0,051$ ). Тем не менее при сравнении данного показателя в группах по исходу на 6-е сутки выявлены статистически значимые различия ( $0,7 [0,3; 1,2] \cdot 10^9/\text{л}$  и  $1,5 [1,0; 2,0] \cdot 10^9/\text{л}$  у умерших и выписанных пациентов соответственно;  $p = 0,002$ ). При сравнении в динамике в день назначения ремдесивира и на 6-е сутки отмечается увеличение уровня лимфоцитов у выписанных пациентов ( $1,0 [0,8; 1,4] \cdot 10^9/\text{л}$  и  $1,4 [1,1; 2,0] \cdot 10^9/\text{л}$  соответственно;  $p < 0,001$ ), тогда как среди умерших пациентов сохранялась лимфопения ( $1,0 [0,7; 1,1] \cdot 10^9/\text{л}$  и  $0,7 [0,3; 1,2] \cdot 10^9/\text{л}$  соответственно;  $p = 0,5$ ).

Уровни тромбоцитов в динамике на день назначения ремдесивира и на 6-е сутки характеризуются статистически значимым увеличением как у выписанных ( $p < 0,001$ ), так и у умер-

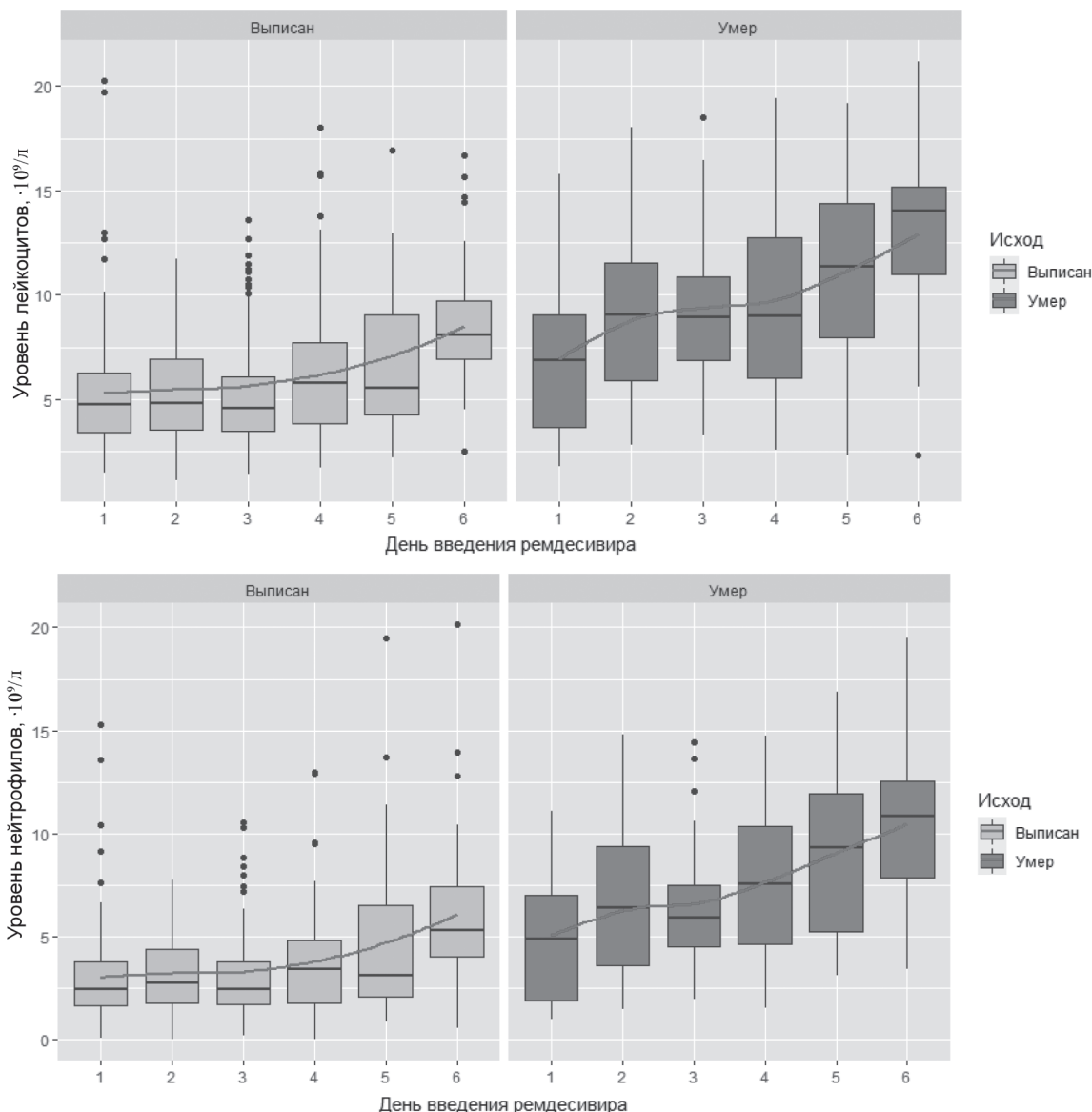
ших ( $p = 0,007$ ) пациентов. Однако медианы в группах по исходу между собой статистически значимо не различались ( $p = 0,5$  при сравнении на день назначения ремдесивира;  $p = 0,6$  при сравнении на 6-е сутки) и находились в пределах референтных значений.

При анализе в динамике основных биохимических показателей, ассоциированных с тяжестью и прогнозом течения COVID-19, выявлены следующие особенности (табл. 2).

Как следует из табл. 2, у пациентов с летальным исходом наблюдается статистически значимый рост уровня ЛДГ в динамике ( $p = 0,027$ ), показатель СРБ сохраняется на стабильно повышенном уровне без статистически значимого снижения ( $p = 0,5$ ). У пациентов с благоприятным исходом госпитализации в динамике отмечается статистически значимое снижение уровня СРБ ( $p < 0,001$ ) и КФК ( $p < 0,001$ ) без нарастания уровня ЛДГ ( $p = 0,7$ ).

У пациентов с благоприятным исходом госпитализации в динамике отмечается увеличение уровня АЛТ на 6-е сутки ( $34,2 [24,1; 65,8]$  ЕД/л и  $84,8 [56,2; 142,3]$  ЕД/л;  $p < 0,001$ ), в то время как у пациентов с летальным исходом уровень АЛТ в динамике статистически значимо не изменялся ( $48,7 [35,3; 67,1]$  ЕД/л и  $75,1 [47,4; 131,6]$  ЕД/л;  $p = 0,13$ ).

При оценке основных показателей коагулограммы, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19, статистически значимые различия в уровнях Д-димеров и фибриногена в день назначения ( $p = 0,5$  и  $p = 0,7$  соответственно)



Динамика уровня лейкоцитов и нейтрофилов по дням введения ремдесивира в группах по исходу госпитализации

ремдесивира, а также на 6-е сутки ( $p=0,2$  и  $p=0,6$  соответственно) не выявлены.

Таким образом, результаты исследования подтверждают роль возраста как фактора риска неблагоприятного исхода COVID-19 у госпи-

тализированных пациентов, даже среди пациентов, получивших лечение ремдесивиром.

У пациентов, получавших лечение ремдесивиром, отсутствие увеличения абсолютного количества лимфоцитов, стойко повышенный

Таблица 2

**Динамика показателей ЛДГ, КФК, СРБ в день назначения ремдесивира и на 6-е сутки в группах по исходу госпитализации**

Показатель	Выписанные			Умершие		
	день 0	день 6	p	день 0	день 6	p
ЛДГ	643,9 [402,6; 925,6]	667,7 [420,7; 862,8]	0,7	777,0 [703,6; 848,5]	1093,0 [738,4; 1974,9]	0,027
КФК	348,7 [155,6; 783,8]	105,0 [45,6; 202,0]	<0,001	164,3 [112,8; 527,6]	265,1 [94,7; 340,5]	0,7
СРБ	30,4 [21,1; 85,3]	14,8 [4,2; 25,1]	<0,001	28,2 [16,0; 117,4]	26,3 [11,5; 49,7]	0,5



уровень СРБ, нарастание ЛДГ в динамике были ассоциированы с наступлением летального исхода.

Выявленная тенденция к увеличению количества лейкоцитов за счет фракции нейтрофилов у пациентов с неблагоприятным исходом может свидетельствовать о возможном наличии бактериальной инфекции у пациентов данной группы. Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными, свидетельствующими о развитии иммуносупрессивного состояния у пациентов с COVID-19.

#### Контактная информация:

Литвинчук Дмитрий Вадимович — к. м. н., доцент.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.  
Сл. тел. +375 17 334-14-62.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д. В. Л., Д. Е. Д., И. А. К.  
Сбор и обработка материала: Д. В. Л., Д. Е. Д., Н. Н. Ю., О. Ч. Г.,  
А. А. М., И. С. Б., А. Н. К., А. М. Ч., Т. В. В.  
Статистическая обработка данных: Л. Д. В., Ч. А. М.  
Написание текста: Д. В. Л., Д. Е. Д., А. М. Ч.  
Редактирование: Д. В. Л., Д. Е. Д., И. А. К., Н. Н. Ю., О. Ч. Г.,  
А. А. М., И. С. Б., А. Н. К., А. М. Ч., Т. В. В.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Moreno S. et al. Use of Antivirals in SARS-CoV-2 Infection. *Critical Review of the Role of Remdesivir. Drug Des. Devel. Ther.* 2022; 16: 827—41.
2. Hammond J. et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *New Engl. J. Med.* 2022; 386(15): 1397—1408.
3. Beigel J. H. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 1813—26.
4. Lo M. K. et al. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 43395.
5. European Medicines Agency. First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation> (accessed May 27, 2020).
6. Food and Drugs Administration. FDA approves first treatment for COVID-19. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19> (accessed May 27, 2021).
7. Soriano A. et al. Impact of remdesivir on the treatment of COVID-19 during the first wave in Spain. *Adv. Ther.* 2021; 38: 4057—69.
8. Goldman J. D. et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 19: 1827—37.
9. Benfield T. et al. Improved Survival Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treated With Remdesivir and Dexamethasone. A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73(11): 2031—6.
10. Mozaffari E. et al. Remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19: a comparative analysis of in-hospital all-cause mortality in a large multi-center observational cohort. *Clin. Infect. Dis.* 2021; Ciab875.
11. Morone G. et al. Incidence and Persistence of Viral Shedding in COVID-19 Post-acute Patients With Negativized Pharyngeal Swab: A Systematic Review. *Front. Med.* 2020; 7: 562.
12. Lee S. et al. Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea. *JAMA Int. Med.* 2020; 180(11): 1447.
13. Fajnzylber J. et al. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 5493.
14. Wong C. K. et al. Clinical Improvement, Outcomes, Antiviral Activity, and Costs Associated With Early Treatment With Remdesivir for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *CID.* 2022; 8: 1450—8.
15. Emily L. H. et al. The Goldilocks Time for Remdesivir — Is Any Indication Just Right? *N. Engl. J. Med.* 2022; 386: 385—7.
16. Singh A. K. et al. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 4: 641—8.
17. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. R Core Team. 2021. Available at: <https://www.R-project.org/>.
18. Wickham H. et al. A Grammar of Data Manipulation. 2021. R package version 1.0.7. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>.
19. Wickham H. et al. Tidy Messy Data. R package version 1.1.3. 2021. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=tidyr>.
20. Daniel D. et al. Presentation-Ready Data Summary and Analytic Result Tables. R package version 1.4.1. 2021. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=gtsummary>.
21. Wickham H. *Elegant Graphics for Data Analysis*. New York: Springer-Verlag; 2016.

Поступила 19.05.2022.

Принята к печати 24.06.2022.

<sup>1</sup>О. И. СВЕТЛИЦКАЯ, <sup>2</sup>Т. А. БИЧ, <sup>3</sup>О. А. ЮДИНА, <sup>2</sup>А. М. НЕРОВНЯ

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ И ДРУГИХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ COVID-19

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,<sup>3</sup>Республиканский клинический медицинский центр

Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Установить морфологические особенности поражения легких и других внутренних органов у умерших с COVID-19.

**Материал и методы.** Проанализированы результаты морфологического исследования 44 умерших с коронавирусной инфекцией COVID-19, выполненного в Минском областном патологоанатомическом бюро. Оценивали макроскопические и микроскопические изменения во внутренних органах: легких, сердце, печени, почках и надпочечниках.

**Результаты.** Заболевания сердечно-сосудистой системы были выявлены у 100 % (n=44) умерших, ожирение — у 47,7 % (n=21), сахарный диабет — у 25 % (n=11). Ишемическая болезнь сердца признана сочетанным заболеванием у 29,5 % (n=13) умерших, артериальная гипертензия и сахарный диабет — фоновым заболеванием у 70,5 (n=31) и 20,5 % (n=9) соответственно.

У 100 % (n=44) умерших с COVID-19 было обнаружено диффузное альвеолярное повреждение (ДАП). В легких одновременно выявляли признаки экссудативной (гиалиновые мембраны), пролиферативной (гиперплазия пневмоцитов 2-го типа) и фибропластической (пролиферация фибробластов с явлениями фиброза) стадий. В миокарде чаще наблюдали очаговый некроз кардиомиоцитов, обусловленный преимущественно цитоллизом, но при этом не было больших сливных областей некроза и отсутствовали признаки демаркационного воспаления. Признаки острого почечного повреждения отмечены у 43,2 % (n=19) умерших.

**Заключение.** Наибольшее влияние на развитие и исход COVID-19 у умерших оказали заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение и сахарный диабет. ДАП при COVID-19-ассоциированном поражении легких протекает с нарушением классической стадийности течения. Классический миокардит, соответствующий Далласским морфологическим критериям 2016 г., у пациентов с COVID-19 встречался редко.

**Ключевые слова:** COVID-19, коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, острый респираторный дистресс-синдром, диффузное альвеолярное повреждение легких, морфология.

**Objective.** To establish morphological features of lung and other internal organs lesion in the deceased with COVID-19.

**Materials and methods.** The morphological study results in 44 deceased patients with COVID-19 performed in Minsk regional pathoanatomical bureau were analyzed. Macroscopic and microscopic changes in the internal organs (lungs, heart, liver, kidneys and adrenal glands) were estimated.

**Results.** Cardiovascular diseases were detected in 100 % (n=44), obesity in 47.7 % (n=21), diabetes mellitus in 25 % (n=11) of the deceased. Coronary heart disease was recognized as a combined disease in 29.5 % (n=13) of the deceased, arterial hypertension and diabetes mellitus were a background disease in 70.5 (n=31) and 20.5 % (n=9) of the deceased respectively.

In 100 % (n=44) of the deceased with COVID-19 diffuse alveolar damage (DAP) was revealed. Signs of exudative (hyaline membranes), proliferative (type 2 pneumocyte hyperplasia) and fibroplastic (fibroblast proliferation with fibrosis phenomena) stages were simultaneously detected in the lungs. In the myocardium focal necrosis of cardiomyocytes was more often observed, mainly due to cytolysis, but there were no large draining regions of necrosis and there were no signs of demarcation inflammation. The signs of acute kidney injury were reported in 43.2 % (n=19) of the deceased.

**Conclusion.** Cardiovascular diseases, obesity and diabetes mellitus had the greatest impact on the development and outcome of COVID-19 in the deceased. DAP in COVID-19-associated lung injury occurs with a violation of the classical staging. Classic myocarditis matching the 2016 Dallas Morphological Criteria was rare in patients with COVID-19.

**Key words:** COVID-19, coronavirus infection, SARS-CoV-2, acute respiratory distress syndrome, diffuse alveolar lung injury, morphology.

HEALTHCARE. 2022; 8: 74—78.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF LUNG AND OTHER INTERNAL ORGAN LESION IN COVID-19

O. I. Svetlitskaya, T. A. Bich, O. A. Yudina, A. M. Nerovnya

Появление нового высокопатогенного штамма коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 —SARS-CoV-2) в декаб-

ре 2019 г. в г. Ухань провинции Хубэй (Китай) привело к глобальной пандемии [1, 2]. По состоянию на 20 апреля 2022 г. во всем мире было официально зарегистрировано более

504 079 039 случаев заболевания и 6 204 155 смертей от коронавирусной инфекции 2019 г. (CoronaVirus Disease 2019 — COVID-19) [3]. Сохраняющийся высокий уровень заболеваемости ложится тяжким бременем на здравоохранение и сопровождается большими затратами на лечение и высокой летальностью [4—7].

COVID-19 представляет собой полисистемное заболевание, однако легкие являются основным органом, который поражается при его тяжелом течении. COVID-19-ассоциированный острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), одна из наиболее тяжелых форм коронавирусной инфекции, развивается у 30—40 % госпитализированных пациентов с COVID-19, обуславливая до 70 % смертельных исходов [8, 9]. Для эффективной профилактики развития и лечения тяжелых форм COVID-19 требуется глубокое понимание патогенеза заболевания, что невозможно без анализа результатов патологоанатомических исследований.

Цель исследования — установить морфологические особенности поражения легких и других внутренних органов у умерших с COVID-19.

### Материал и методы

Проанализированы результаты морфологического исследования 44 умерших с коронавирусной инфекцией COVID-19, выполненного в Минском областном патологоанатомическом бюро. Мужчины составили 59,1 % (n=26), женщины — 40,9 % (n=18). Средний возраст умерших составил 59,0 [53,5; 67,5] года и не зависел от гендерных различий: 58,0 [53,0; 63,0] года для мужчин и 64,0 [54,0; 73,0] года для женщин (p=0,1385).

Медиана времени, проведенного в стационаре, составила 7,0 [2,5; 11,5] койко-дня. Смерть пациентов наступала в разные сроки госпитализации: до 5 сут — 18 (40,9 %) пациентов, из них досуточная летальность была отмечена в 8 (18,2 %) случаях; на 6—10-е сутки после госпитализации — 13 (29,5 %), после 10 сут — 13 (29,5 %).

У 36,4 % (n=16) умерших было установлено наличие комбинированных заболеваний. При этом в 6,8 % (n=3) случаев в качестве конкурирующих заболеваний фигурировали острый инфаркт миокарда, внутримозговое кровоизлияние (гематома) и миелодиспластический синдром; в 29,5 % (n=13) случаев в качестве сочетанного заболевания — ишемическая болезнь

сердца (ИБС): атеросклеротический кардиосклероз.

Необходимо отметить, что заболевания сердечно-сосудистой системы имели место у 100 % умерших: у 31,8 % (n=14) была выявлена артериальная гипертензия (АГ); у 2,3 % (n=1) — ИБС; у 65,9 % (n=29) — сочетание ИБС и АГ. При этом АГ фигурировала как фоновое заболевание у 70,5 % (n=31) умерших.

Нарушение жирового обмена (индекс массы тела >30 кг/м<sup>2</sup>) различной степени тяжести выявлено у 47,7 % (n=21) умерших, при этом у 40,9 % (n=18) ожирение признано фоновым заболеванием. Сахарный диабет (СД) имел место у 25 % (n=11) умерших; фоновым заболеванием СД являлся у 20,5 % (n=9).

Хроническая патология почек (пиелонефрит, интерстициальный нефрит, мочекаменная болезнь), как правило, вне обострения выявлена у 22,7 % (n=10) умерших, печени (гепатиты, гепатоз) — у 11,4 % (n=5). Выявленная хроническая патология почек и печени была отнесена к сопутствующим заболеваниям.

Хроническая патология легких имела место у 6,8 % (n=3) умерших. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких признаны фоновыми заболеваниями у 4,5 % (n=2) умерших, хронический бронхит вне обострения установлен в качестве сопутствующего заболевания у 2,3 % (n=1).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного пакета STATISTICA 10.0. Проверку полученных данных на соответствие закону нормального распределения проводили с помощью критерия Шапиро—Уилка (W-тест). Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me [q25; q75]). Для оценки статистической значимости различий между двумя независимыми выборками использовали критерий Манна—Уитни (U-тест). Нулевая гипотеза об отсутствии статистически значимых различий отвергалась при p<0,05.

### Результаты и обсуждение

При макроскопическом исследовании отек и гиперемия верхних дыхательных путей и глотки выявлены у 68,2 % (n=30) умерших с COVID-19. Острый эрозивный трахеит имел место у 11,4 % (n=5) умерших. В просвете трахеи и крупных бронхов в большинстве случаев отделяемого было немного — умеренное количество пенистой

жидкости, чаще у умерших с фоновой и/или сочетанной сердечно-сосудистой патологией, и небольшое количество вязкой слизи. В редких случаях отделяемое в просвете было гнойным.

У большинства умерших в ранние сроки заболевания легкие были обычного цвета, не увеличены в объеме (рис. 1, цв. вклейка), пальпаторно не плотные, кроме случаев сочетания с отеком легких, при этом на разрезе легочная ткань была с обильным пенистым отделяемым. Однако в более поздние сроки (при длительности заболевания более 4 нед) у части умерших ткань легких приобретала «пестрый» вид за счет очаговых кровоизлияний под плеврой либо становилась серой и плотной вследствие быстрого развития фиброза.

У 52,3 % (n=23) умерших выявлена двусторонняя серозно-десквамативная вирусная пневмония с выраженным интерстициальным компонентом; у 47,7 % (n=21) умерших пневмония приобрела вирусно-бактериальный характер. При этом медиана времени, проведенного в стационаре, у них была сопоставима и составила 5,0 [2,0; 10,0] и 8,0 [6,0; 12,0] койко-дня соответственно (p=0,1579).

При гистологическом исследовании легких у 100 % (n=44) умерших с COVID-19 обнаружено диффузное альвеолярное повреждение (ДАП). Однако повреждение легких, как правило, было неоднородным, с нарушением классической стадийности течения ДАП (экссудативная, пролиферативная и фибропластическая фазы) [10]. В анализируемом секционном материале одновременно отмечены участки легких с гиалиновыми мембранами (экссудативная фаза), гиперплазией пневмоцитов 2-го типа (пролиферативная фаза) и пролиферацией фибробластов с явлениями начинающегося фиброза (фибропластическая фаза). Выраженность морфологических признаков пролиферативной и фибропластической фаз с признаками организации в легких зависела от продолжительности заболевания. Появление в поздних стадиях заболевания свежих очагов повреждения (гиалиновые мембраны), на наш взгляд, можно объяснить разными причинами, в том числе вентилятор-ассоциированным повреждением легких, присоединившимся сепсисом и септическим шоком, а также персистирующей вирусной инфекцией.

На ранних стадиях заболевания в острую фазу ДАП отмечалась массивная десквамация в просвет альвеолы пневмоцитов 1-го и 2-го типа с примесью альвеолярных макрофагов без нарушений альвеолярной архитектуры (рис. 2, цв. вклейка). Экссудативный компонент в ранней стадии заболевания выражен незначительно либо умеренно. Выявлялась слабая инфильтрация альвеолярных перегородок и периваскулярных пространств мононуклеарами с формированием интерстициальных мононуклеарных (в основном лимфоцитарных) воспалительных инфильтратов. В микропрепаратах встречались многоядерные синцитиальные клетки с вирусными цитопатоподобными изменениями.

Отмечались полнокровие капилляров и раннее образование гиалиновых мембран без интерстициальной организации. Одновременно с перечисленными изменениями в отдельных участках легочной ткани выявлены репаративная гиперплазия пневмоцитов и пролиферация фибробластов, что сопровождалось отложением фибрина вдоль по контуру межальвеолярных перегородок с их постепенным утолщением. У пациентов с длительным течением заболевания (как правило, более 4 нед) выявлялся фиброз с частичным или полным ремоделированием легочной ткани. В отдельных случаях имела место плоскоклеточная метаплазия дистальных отделов дыхательных путей и альвеолярных зон. Таким образом, при коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 элементы заживления в легких соседствовали с новыми участками повреждения.

В сосудах легких отмечались периваскулярные лимфоцитарные воспалительные инфильтраты с тенденцией к проникновению лимфоцитов в толщу сосудистой стенки (рис. 3, а, цв. вклейка). Очаговые и распространенные лимфоцитарные васкулиты были выявлены у 50 % (n=22) умерших.

Еще одним важным наблюдением явилось обнаружение микротромбов (тромбоцитарных и/или фибриновых и тромбоцитарных) в легочных капиллярах и просветах легочных артерий различного калибра (рис. 3, б, цв. вклейка), в том числе крупных и средних ветвей с развитием участков инфарктирования легочной ткани. При этом тромбоэмболия ветвей легочной артерии как осложнение была вынесена в диагноз только у 11,4 % (n=5) умерших.

Необходимо отметить, что сосудистый тромбоз и микротромбоз являются частыми проявлениями ДАП, возникающими в результате локального воспаления даже при отсутствии системной гиперкоагуляции [10]. В таких случаях в сосудах микроциркуляторного русла, прилежащих к зонам десквамации альвеолярного эпителия в межальвеолярных перегородках, инициируется выпадение нитей фибрина вследствие активации процесса свертывания крови для закрытия зон повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны.

В межальвеолярных перегородках поврежденных альвеол отмечались гладкомышечная метаплазия и миграция мезенхимальных стволовых клеток в легочную паренхиму с дифференцировкой их в фибробласты и запуском процесса фиброза (рис. 4, цв. вклейка).

Постепенное утолщение межальвеолярных перегородок и нарастание явлений фиброза в поздние сроки заболевания сопровождалось сдавлением артериол. В отдельных случаях в легочной ткани был выявлен геморрагический компонент, который проявлялся полнокровием сосудов межальвеолярных перегородок, очаговыми интраальвеолярными и межальвеолярными геморрагиями.

Миокард при макроскопическом исследовании выглядел бледным, дряблым, в большинстве случаев с расширенными камерами, но без увеличения массы и толщины миокарда желудочков (рис. 5, цв. вклейка). Отмечались очаги неравномерного кровенаполнения с чередованием бледных и полнокровных участков.

Микроскопически в миокарде выявлялись дистрофия кардиомиоцитов с появлением перинуклеарных включений, цитолиз кардиомиоцитов с исчезновением поперечной исчерченности и фокусы заместительного, постнекротического мелкоочагового кардиосклероза, часто с наличием скудного полиморфноклеточного инфильтрата (рис. 6, цв. вклейка). В микроциркуляторном русле отмечалась пролиферация эндотелиальных клеток в виде эндотелиальных подушек.

Необходимо отметить, что классический миокардит, соответствующий Далласским морфологическим критериям [11], часто наблюдаемый при вирусных инфекциях, у пациентов с COVID-19 встречался редко. В нашем исследовании морфологические признаки миокардита отмечены только у 4,5 % (n=2) умерших. Чаще кардиомиоциты были увеличены в объе-

ме с ядерным полиморфизмом. У пациентов, которые ранее страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями, отмечались интерстициальный и периваскулярный фиброз. У пациентов с ишемическим повреждением миокарда и/или шоком имел место очаговый некроз кардиомиоцитов, обусловленный преимущественно цитолизом, но при этом не было больших сливных областей некроза и отсутствовали признаки демаркационного воспаления.

У умерших, имевших сочетанную патологию, макроскопически печень была нормальной или несколько увеличенных размеров, бледная, желтоватая, с мускатным рисунком. При гистологическом исследовании у 20,5 % (n=9) умерших отмечена очаговая и распространенная крупно- и мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, у 2,3 % (n=1) — гиалиново-капельная дистрофия гепатоцитов и мелкоочаговые некрозы печени (рис. 7, цв. вклейка).

Макроскопически почки, как правило, имели нормальную форму и размер или были несколько увеличены в размерах и массе за счет некроза эпителия извитых канальцев (рис. 8, цв. вклейка). Признаки острого почечного повреждения были отмечены у 43,2 % (n=19) умерших.

В клубочковой (зона выработки минералокортикоидов) и пучковой (зона выработки глюкокортикоидов) зонах коркового слоя надпочечников отмечался мелкофокусный цитолиз, что клинически могло проявляться признаками недостаточности коры надпочечников и в ряде случаев потребовать назначения глюкокортикоидной терапии.

## Выводы

1. Наибольшее влияние на развитие и исход COVID-19 у умерших оказали заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение и СД.

2. При гистологическом исследовании легких у умерших с COVID-19 ДАП обнаружено в 100 % случаев и, как правило, было неоднородным с нарушением классической стадийности течения. В анализируемом секционном материале одновременно отмечены участки легких с характерными признаками экссудативной, пролиферативной и фибропластической фаз, элементы заживления соседствовали с новыми участками повреждения.

3. Классический миокардит, соответствующий Далласским морфологическим критериям

2016 г., часто наблюдаемый при вирусных инфекциях, у пациентов с COVID-19 встречался редко. Чаще наблюдался очаговый некроз кардиомиоцитов, обусловленный преимущественно цитолизом, но при этом не было больших сливных областей некроза и отсутствовали признаки демаркационного воспаления.

#### Контактная информация:

Светлицкая Ольга Ивановна — к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования.

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

Сл. тел. +375 17 287-00-83.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С. О. И., Ю. О. А., Б. Т. А.  
Сбор и обработка материала: Б. Т. А., Ю. О. А., Н. А. М., С. О. И.  
Написание текста: С. О. И., Ю. О. А.

Редактирование: С. О. И., Б. Т. А., Ю. О. А., Н. А. М.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

- Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. China novel coronavirus investigating and research team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(8): 727—33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- To K. K., Sridhar .S, Chiu K. H. et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg. Microbes. Infect.* 2021; 10(1): 507—35. doi: 10.1080/22221751.2021.1898291.
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. WHO. Available at: <https://covid19.who.int/>.
- Bain S. C., Czernichow S., Bogelund M. et al. Costs of COVID-19 pandemic associated with diabetes in Europe: a health care cost model. *Curr. Med. Res. Opin.* 2021; 37(1): 27—36. DOI: 10.1080/03007995.2020.1862775.
- Czernichow S., Bain S. C., Capehorn M. et al. Costs of the COVID-19 pandemic associated with obesity in Europe: A health-care cost model. *Clin. Obes.* 2021; 11(2): e12442. DOI: 10.1111/cob.12442.
- Reddy K. N., Shah J., Iyer S. et al. Direct medical cost analysis of Indian COVID-19 patients requiring critical care admission. *Indian J. Crit. Care Med.* 2021; 25(10): 1120—5. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23991.
- Romeyke T., Stummer H. COVID-19 in multimorbid patients — a controlled microcost description analysis of diagnosis related group (DRG) — case series in acute care without non-invasive ventilation. *Clin. Pract.* 2021; 11(4): 755—62. doi: 10.3390/clinpract11040090. PMID: 34698135; PMCID: PMC8544560.
- Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1054—62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180(7): 934—43. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Beasley M. B. The pathologist's approach to acute lung injury. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134(5): 719—27. DOI: 10.5858/134.5.719.
- Caforio A. L., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart. J.* 2013; 34(33): 2636—48. DOI: 10.1093/eurheartj/eh210.

Поступила 28.04.2022.

Принята к печати 24.07.2022.



## Мудрые мысли знаменитых врачей

### Врач и больной

♦ *Врач имеет дело не с болезнями, а с больными, из которых каждый болеет по-своему.*

*В. П. Сербский*

♦ *Врач должен видеть перед собой не больной орган, но больной организм, больного человека.*

♦ *Не заслужишь доверия больного, если не будешь ему сочувствовать, ибо человек никогда не доверит самого дорогого клада – жизни – лицу, в сердечности которого он не уверен. Не заслужишь доверия больного, если хорошо его не обследуешь и внимательно не выслушаешь его жалоб, так как больной не будет верить, что ты познал его страдания.*

*В. Беганьский*

♦ *Врач с физиономией мрачной, угрюмой... неприветливой, сердитой, хмурой огорчает больного; врач же с лицом веселым, безмятежным, приветливым, открытым радует его.*

*Ф. Рабле*

♦ *Сочувствие больному должно быть основным движением ума и сердца врача.*

*Т. Келановски*

♦ *Есть и душевные лекарства, которые врачуют тело... Сим искусством сообщается та твердость духа, которая побеждает телесные боли, тоску, метания и которая самые болезни покоряет воле больного.*

*М. Я. Мудров*

♦ *В медицине нет двух миров: мира лабораторий и мира клиники, мира духа и мира тела. Есть единственный мир в котором происходят бесконечно сложные явления... Сознвая единство человеческого организма, настоящий врач одновременно врачует и отчаяние, и органические нарушения, которые оно порождает.*

*А. Моруа*

♦ *Больной приходит к врачу с «эмоцией ожидания»... Если больному после первого посещения врача не стало легче, это не врач.*

*В. М. Бехтерев*

♦ *Здесь (на курорте) специалисты лечат сердце ваннами. Какой вздор! Сердце можно лечить только сердцем!*

*И. И. Левитан*

♦ *Нельзя врачевать тело, не врачуя душу.*

*Сократ*

♦ *По-видимому, все чудеса врачей сводятся к их силе внимания к больному. Это силой поэты одухотворяют природу, а врачи больных поднимают с постели.*

*М. М. Пришвин*

♦ *Эмоциональное эхо – древний, безотчетный механизм; с него и начинается, в сущности, непосредственное общение врача и пациента.*

♦ *Пациенту всегда хочется эмоционального контакта с врачом. Если такой контакт не получается, оба расходятся недовольные друг другом. Иногда такая психологическая несовместимость зависит от врача, а иногда — от пациента. Это взаимосвязано крепко.*

♦ *Пациенты желают видеть во враче не робота, а живого человека, обладающего мыслями и эмоциями.*

♦ *Мысль – производное разума, сердца и гражданской совести. Такая мысль позволит подходить к постели больного с оптимистическими гипотезами.*

*А. Ф. Билибин*

♦ *Плох тот врач, который не может внушить к себе доверие и уважение; без такого морального преимущества все старания и мероприятия врача могут остаться бесплодными.*

*В. Я. Данилевский*

♦ *Чтобы установить необходимый контакт с больным, нужно понять его состояние, вникнуть в его переживания.*

*Е. К. Септ*

♦ *Врач может обладать громадными распознавательными талантами, уметь улавливать тонкие детали своих назначений и все это остается бесплодным, если у него нет способности покорять и подчинять себе душу больного.*

♦ *Веру в себя недостаточно завоевать один раз. Приходится все время завоевывать ее, непрерывно зорко следить за душевным состоянием больного и его окружающих.*

*В. В. Вересаев*

♦ *Пациент будет доверять врачу, если поверит в его искренность и добросовестность, убедится в компетентности и квалифицированности... будет*

чувствовать, что врач его понимает и расположен к нему дружелюбно.

♦ Душевный акт надежды, доверия больного к врачу... является одним из краеугольных камней врачевания.

*З. И. Янушкевичус*

♦ Какой мерой располагаем мы для того, чтобы сказать, что человек преувеличивает испытываемые им ощущения...

*Д. Д. Плетнев*

♦ Я считаю непозволительным врачу высказывать сомнения в возможности благоприятного исхода болезни.

*В. Х. Василенко*

♦ Врачу никогда нельзя забывать о достоинстве больного, который сам решает свою судьбу, и о невозвратимой ценности каждого человека.

*Г. Глязер*

♦ К врачу приходит не болезнь, а больной человек. Его индивидуальность представляет собой чрезвычайно причудливое, всегда особое преломление болезни: один случай не похож на другой так же, как нет одинаковых отпечатков пальцев.

*И. В. Давыдовский*

♦ Нужно очень любить свою специальность, чтобы, оставив в стороне свои личные переживания и заботы, стараться в каждом случае найти правильный подход к больному, расположить его к себе, вызвать доверие и оправдать его.

*В. Х. Василенко*

♦ Мой долгий клинический опыт показывает, что всегда больше будет пользы от врача, который гуманен и который входит в доверие к больному. Как много мне приходилось видеть конфликтов и испорченных результатов лечения от бестактных слов и неумения общаться с больным или его родственниками.

*М. П. Кончаловский*

♦ Надежда выздороветь – половина выздоровления.

*Вольтер*

♦ Больной должен верить врачу и уважать его... у него должна быть уверенность в том, что, несмотря на личные заботы и плохое настроение, врач лечит его, так как он желал бы, чтобы лечили его самого, если бы он заболел.

*Т. Сиденгам*

♦ Внимание и гуманизм врача, его любовь к больному не должны определяться наигранной обходительностью и притворной слащавостью его слов, хорошими, но фальшивыми манерами. Наши больные обладают достаточной общей культурой и образованием, понимают жизнь и умеют различать наигранность от искреннего, идущего от сердца, фальшивые интонации слов от их правдивого звучания.

♦ Подлинная чуткость, любовь к больному выражаются, прежде всего, содержанием работы врача, его знаниями, опытом, его искренним стремлением помочь больному.

*И. А. Кассирский*

♦ Каждый пациент – своеобразная книга, каждая страница которой содержит что-то новое и важное.

*П. Б. Ганнушкин*

♦ Если врач нетерпелив, нерешителен, не уверен в том, что он требует, больной сейчас же чувствует это и сам падает духом и теряет веру во врача.

*Н. Я. Чистович*

Для больного врач часто не только специалист умеющий лечить и вылечивать больных, которому он доверяет свою жизнь и здоровье, но и советчик по разным жизненным вопросам, которому он доверяет личные и семейные тайны.

*П. И. Шамарин*

*Подготовил Ю. К. Абаев*

#### Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402

220007, г. Минск

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

E-mail: zdrav@tut.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

#### Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

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

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

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

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 01.08.2022. Тираж 982 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

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