

ВЕСТНИК
РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ
НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



5

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научно-теоретический журнал. Выходит один раз в два месяца. Основан в 1946 г.

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.
Индексируется в базах данных: Elsevier BV Scopus, Pub Med, Embase, EBSCO,
Russian Science Citation Index.

Учредитель — Российская академия медицинских наук

Главный редактор И.И. ДЕДОВ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Э.К. АЙЛАМАЗЯН, А.И. АРЧАКОВ, Л.И. АФТАНАС, А.А. БАРАНОВ, В.В. БЕРЕГОВЫХ (зам. гл. редактора),
Л.А. БОКЕРИЯ, Н.Н. ВОЛОДИН, Н.Ф. ГЕРАСИМЕНКО, Е.К. ГИНТЕР, П.В. ГЛЫБОЧКО, Е.З. ГОЛУХОВА,
В.В. ЗВЕРЕВ, Р.С. КАРПОВ, С.И. КОЛЕСНИКОВ, В.В. КУХАРЧУК, Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, Н.А. МУХИН,
Е.Л. НАСОНОВ, Г.Г. ОНИЩЕНКО, В.И. ПЕТРОВ, В.И. ПОКРОВСКИЙ, В.П. ПУЗЫРЁВ, В.Г. САВЧЕНКО,
В.И. СЕРГИЕНКО, Г.А. СОФРОНОВ, В.И. СТАРОДУБОВ, Г.Т. СУХИХ, В.А. ТУТЕЛЬЯН (зам. гл. редактора),
И.Б. УШАКОВ, Р.М. ХАИТОВ, Е.И. ЧАЗОВ, В.П. ЧЕХОНИН, В.И. ЧИССОВ, Е.В. ШЛЯХТО

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР: А.А. КУБАНОВ

2017/ТОМ 72/№5

Журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16.09.1992 г. Регистрационный номер 01574.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством РФ

Тираж 1000 экз. Подписные индексы: в агентстве Роспечать — 71488, в агентстве «Пресса России» — 38814

Издательство «ПедиатрЪ»: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62, тел./факс: +7 (499) 132-30-43, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>
e-mail: vestnikramn@nczd.ru

ООО "Деловая полиграфия", 121352, Москва, ул. Давыдовская, 12-1-11

THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

Published bimonthly. Founded in 1946.

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK).

The journal is indexed in Elsevier BV Scopus, Pub Med, Embase, EBSCO,
Russian Science Citation Index.

Founder — The Russian Academy of Medical Sciences

Editor-in-chief I.I. Dedov

EDITORIAL BOARD:

E.K. AILAMAZYAN, A.I. ARCHAKOV, L.I. AFTANAS, A.A. BARANOV, V.V. BEREGOVYKH (deputy editors-in-chief),
L.A. BOKERIYA, N.N. VOLODIN, N.F. GERASIMENKO, E.K. GINTHER, P.V. GLYBOCHKO, L.Z. GOLUKHOVA,
V.V. ZVEREV, R.S. KARPOV, S.I. KOLESNIKOV, V.V. KUKHARCHUK, G.A. MELNICHENKO, N.A. MUKHIN,
E.L. NASONOV, I.I. ONISHCHENKO, V.I. PETROV, V.I. POKROVSKII, V.P. PUZYREV, V.G. SAVCHENKO,
V.I. SERGIENKO, G.A. SOFRONOV, V.I. STARODUBOV, G.T. SUKHIKH, V.A. TUTELYAN (deputy editors-in-chief),
I.B. USHAKOV, R.M. KHAITOV, E.I. CHAZOV, V.P. CHEKHONIN, V.I. CHISSOV, E.V. SHLYAKHTO

SCIENCE EDITOR: A.A. KUBANOV

2017 / 72 (5)

Mass media registration certificate dated September, 16, 1992. Series № 01574 Federal service for surveillance over non-violation
of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher. While reprinting publications one must make reference
to the journal «Annals of The Russian Academy of Medical Sciences»

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue «Rospechat» 71488

Publisher «PEDIATR»: 2/62, Lomonosov avenue, Moscow, 119991, tel./fax: +7 (499) 132-30-43, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>
e-mail: vestnikramn@nczd.ru

Printed by «Business printing» Ltd, 12-1-11, Davydkovskaya street, Moscow, 121352

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

- М.Ю. Щелканов, В.Г. Дедков, И.В. Галкина,
Н.Ф. Магассуба, Н. Зуманиги, Г.А. Шипулин,
А.Ю. Попова, В.В. Малеев*
Районирование африканской природно-
очаговой провинции в отношении филовирусных
лихорадок

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛЕТЧНОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ

- А.П. Лыков, О.В. Повещенко, Н.А. Бондаренко,
М.А. Суровцева, И.И. Ким*
Усиление адгезии стволовых прогениторных
клеток к синтетическим материалам
внеклеточным матриксом

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МИКРОБИОЛОГИИ

- И.В. Абаев, Ю.П. Скрябин, А.А. Кисличкина,
О.В. Коробова, И.П. Мицевич, Т.Н. Мухина,
А.Г. Богун, И.А. Дятлов*
Геномный анализ штаммов *Staphylococcus aureus*
клональной линии 30 — возбудителей пищевой
инфекции в Российской Федерации

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОФТАЛЬМОЛОГИИ

- Т.А. Морозова, Т.З. Керимов*
Современные подходы к анализу дисфотопсий,
оценка субъективной удовлетворенности и
очковой независимости на фоне мультифокальной
интраокулярной коррекции. Обзор

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

- А.А. Свистунов, А.А. Цымбал, П.Ф. Литвицкий,
И.А. Будник*
Экспериментальное и клиническое обоснование
применения электромагнитных волн
терагерцевого диапазона на частотах излучения
и поглощения оксида азота и кислорода при
различных формах патологии

INFECTIOUS DISEASES: CURRENT ISSUES

- 325** *M.Yu. Shchelkanov, V.G. Dedkov, I.V. Galkina,
N.F. Magassouba, N. Zoumanigui, G.A. Shipulin,
A.Yu. Popova, V.V. Maleev*
Division Into Districts of African Natural Foci
Province in the Relation to Filoviridae-associated
Fevers

CELL TRANSPLANTOLOGY AND TISSUE ENGINEERING: CURRENT ISSUES

- 336** *A.P. Lykov, O.V. Poveschenko, A.N. Bondarenko,
M.A. Surovtseva, I.I. Kim*
Stem/Progenitor Cells Adhesion
Strengthening to Synthetic Material Using
Extracellular Matrix

323

MICROBIOLOGY: CURRENT ISSUES

- 346** *I.V. Abaev, Yu.P. Skryabin, A.A. Kislichkina,
O.V. Korobova, I.P. Mitsevich, T.N. Mukhina,
A.G. Bogun, I.A. Dyatlov*
Genomic Analysis of Food-Borne
Staphylococcus aureus CC30 Strains in the Russian
Federation

OPHTHALMOLOGY: CURRENT ISSUES

- 355** *T.A. Morozova, T.Z. Kerimov*
Modern Approaches to Dysphotopsia Analysis,
Assessment of Patient Satisfaction and Spectacle
Independence after Multifocal Intraocular Correction:
Review

PATHOPHYSIOLOGY: CURRENT ISSUES

- 365** *A.A. Svistunov, A.A. Tsybal, P.F. Litvitskiy,
I.A. Budnik*
Experimental and Clinical Rational
for Terahertz Therapy at the Frequency
of Molecular Oxygen and Nitrogen Oxide
Absorption and Emission in Different
Pathologies

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПЕДИАТРИИ**

*А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова,
В.Ю. Альбицкий, Р.Н. Терлецкая*

Тенденции младенческой и детской смертности в условиях реализации современной стратегии развития здравоохранения Российской Федерации

*Г.Б. Мовсисян, Л.С. Намазова-Баранова,
К.В. Савостьянов, О.С. Гундобина, Е.Л. Семкина,
М.В. Рязанов, М.Л. Травина, В.В. Черников,
А.А. Пушков, Т.М. Букина*

Российский педиатрический опыт по оценке эффективности применения имиглюцеразы для долгосрочной ферментной заместительной терапии болезни Гоше 1-го типа у детей

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ТРАВМАТОЛОГИИ**

*В.А. Бывальцев, А.А. Калинин, Ю.Я. Пестряков,
В.В. Шепелев, И.А. Степанов*

Анализ результатов применения тотальной артропластики межпозвонкового диска пояснично-крестцового отдела позвоночника протезом М6-L: мультицентровое исследование

ЮБИЛЕИ

Пётр Францевич Литвицкий

**PEDIATRICS:
CURRENT ISSUES**

375 *A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova,
V. Yu. Albitsky, R.N. Terletskaia*

Tendencies of Infantile and Child Mortality in the Conditions of Implementation of the Modern Strategy of Development of Health Care of the Russian Federation

383 *G.B. Movsisyan, L.S. Namazova-Baranova,
K.V. Savostyanov, O.S. Gundobina, E.L. Semikina,
M.V. Ryazanov, M.L. Travina, V.V. Chernikov,
A.A. Pushkov, T.M. Bukina*

Russian Pediatric Experience on Assessing the Effectiveness of Imiglucerase for Long-Term Enzyme Replacement Therapy of Gaucher Disease Type 1 in Children

**TRAUMATOLOGY:
CURRENT ISSUES**

393 *V.A. Byvaltsev, A.A. Kalinin, A.Y. Pestryakov,
Shepelev V.V., I.A. Stepanov*

Analysis of Results of the Intervertebral Total Disk Arthroplasty of the Lumbar Spine by M6-L Prosthesis: a Multicenter Study

ANNIVERSARIES, CONGRATULATIONS

403 *Petr Frantsevich Litvitsky*

DOI: 10.15690/vramn804

М.Ю. Щелканов^{1, 2, 3}, В.Г. Дедков⁴, И.В. Галкина¹, Н'Ф. Магассуба⁵, Н. Зуманиги⁶,
Г.А. Шипулин⁴, А.Ю. Попова^{7, 8}, В.В. Малеев⁴

¹ Школа биомедицины Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Российская Федерация

² Федеральный научный центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН,
Владивосток, Российская Федерация

³ Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, Владивосток, Российская Федерация

⁴ Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

⁵ Университет Гамаль Абдель Насер, Конакри, Гвинейская Республика

⁶ Национальный госпиталь Донка, Конакри, Гвинейская Республика

⁷ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,
Москва, Российская Федерация

⁸ Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва, Российская Федерация

Районирование африканской природно-очаговой провинции в отношении филовирусных лихорадок

В обзоре предложено районирование африканской природно-очаговой провинции, в составе которой выделены: I. Верхнегвинейский природно-очаговый район, включающий следующие природные очаги: I.1. Казаман; I.2. Северо-Гвинейский; I.3. Вольта; I.4. Адамáва; I.5. Сан-Томé. II. Центральноафриканский: II.1. Южно-Гвинейский; II.2. Катáнга; II.3. Кóнго; II.4. Азáнде; II.5. Рувензóри. III. Юго-Восточноафриканский: III.1. Мафунгабу́си; III.2. Драко́новы горы; III.3. Комóры; III.4. Мадагаска́р; III.5. Сейше́лы; III.6. Маскаре́ны. Для каждого природного очага описаны характерные ландшафты, видовой состав крыланов (*Chiroptera*, *Megachiroptera*), представляющих собой природный резервуар для вирусов семейства *Filoviridae*, а также типы эпидемических вспышек и интенсивность циркуляции филовирусов. Обсуждаются возможные объяснения узости ареала филовирусов по сравнению с ареалом крыланов в Африке.

Ключевые слова: *Filoviridae*, природный очаг, районирование, Африка.

(Для цитирования: Щелканов М.Ю., Дедков В.Г., Галкина И.В., Магассуба Н'Ф., Зуманиги Н., Шипулин Г.А., Попова А.Ю., Малеев В.В. Районирование африканской природно-очаговой провинции в отношении филовирусных лихорадок. *Вестник РАМН*. 2017;72 (5):325–335. doi: 10.15690/vramn804)

325

M.Yu. Shchelkanov^{1, 2, 3}, V.G. Dedkov⁴, I.V. Galkina¹, N'F. Magassouba⁵, N. Zoumanigui⁶,
G.A. Shipulin⁴, A.Yu. Popova^{7, 8}, V.V. Maleev⁴

¹ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

² Institute of Biology and Soil Science, Vladivostok, Russian Federation

³ Hygienic and Epidemiological Center in Primorsky krai, Vladivostok, Russian Federation

⁴ Central Scientific-Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

⁵ Gamal Abdel Nasser University, Conakry, Guinea Republic

⁶ Donka National Hospital, Conakry, Guinea Republic

⁷ Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing,
Moscow, Russian Federation

⁸ Russian medical academy of postdegree education, Moscow, Russian Federation

Division Into Districts of African Natural Foci Province in the Relation to Filoviridae-associated Fevers

The review presents the following division of the African natural foci province into districts: I. Upper Guinea natural focus region includes the following individual natural foci: I.1. Kazamans; I.2. North Guinea; I.3. Volta; I.4. Adamawa; I.5. São Tome. II. Central Africa: II.1. Southern Guinea; II.2. Katanga; II.3. Congo; II.4. Azande; II.5. Ruwenzori. III. South-Eastern Africa: III.1. Mafungabusi; III.2. Drakensberg; III.3. Comoros; III.4. Madagascar; III.5. Seychelles; III.6. Mascarenes. For each natural focus the article describes the characteristic landscapes and species list of fruit-bats (*Chiroptera*, *Megachiroptera*) which are natural reservoir for viruses belonging to *Filoviridae* family, the types of epidemic outbreaks and the intensity of filovirus circulation. Possible explanations of narrowness of filoviruses areal in comparison with fruit-bats areal in Africa are discussed.

Key words: *Filoviridae*, natural foci, division into districts, Africa.

(For citation: Shchelkanov MYu, Dedkov VG, Galkina IV, Magassouba N'F, Zoumanigui N, Shipulin GA, Popova AYU, Maleev VV. Division Into Districts of African Natural Foci Province in the Relation to Filoviridae-associated Fevers. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72 (5):325–335. doi: 10.15690/vramn804)

Актуальность

Накопившаяся научная информация об эпидемических вспышках, этиологически связанных с вирусами семейства *Filoviridae* [1], требует их хронологической типизации для корректного прогнозирования активности природных очагов этих вирусов. Недостаточность подобного рода исследований наглядно продемонстрировала масштабная эпидемическая вспышка, вызванная эболавирусом Заир, в Западной Африке [2, 3], которая не укладывалась в существовавшие тогда представления о географическом распространении филовирусов.

В нашей предыдущей работе обсуждались результаты лабораторных и полевых эколого-вирусологических исследований, свидетельствующих о том, что резервуаром филовирусов являются крыланы (*Chiroptera*, *Megachiroptera*) [4]. Эти данные будут использованы в настоящей работе.

Ландшафтная приуроченность природных очагов филовирусных лихорадок на территории Африки

Ареал филовирусных лихорадок в Африке располагается на территории афротропического биогеографического региона [5] и имеет ранг природно-очаговой провинции. Этот уровень биохронологической классификации, в свою очередь, подразделяется на природно-очаговые районы (группы природных очагов) и отдельные природные очаги [6, 7]. Более тонкая дифференцировка требует детального анализа природных условий и гораздо более глубоких мониторинговых исследований.

Природные очаги филовирусных лихорадок имеют характерную ландшафтную приуроченность: влажные экваториальные, субэкваториальные, тропические леса и влажные саванны (рис. 1; табл. 1). Особенно очевидна эта зависимость на востоке Африки: пассаты северного полушария, несущие сухие воздушные массы со стороны Евразии, приводят к понижению влажности в экваториальной части континента, в результате чего влажные леса сменяются здесь переменнно-влажными и сухими саваннами, и, соответственно, отсутствуют эпидемические и эпизоотические проявления циркуляции филовирусов. Осушающее действие северо-восточных пассатов приводит и к разрыву ареала филовирусов (на рис. 1 между II и III).

Описанная ландшафтная приуроченность до сих пор не нашла своего строгого доказательного объяснения, поскольку ареал крыланов в Африке гораздо шире ареала распространения вирусов их семейства *Filoviridae*. Многие виды рукокрылых из подотряда *Megachiroptera*, характерные для природных очагов филовирусных лихорадок, распространены и на других территориях, где не отмечались эпидемии или эпизоотии. Например, в зоне Сахеля (сухих саванн) встречаются *Eidolon helvum*, *Epomophorus gambianus*, *Micropteropus pusillus*. Для пустыни Калахари типичным является *Epomophorus wahlbergi*. Чрезвычайно широким (хотя и разрывным) ареалом, включающим среднее течение Нила и юг Аравийского полуострова, обладает *Rousettus aegyptiacus* (табл. 2) [40–43]. Однако одного лишь наличия крыланов явно недостаточно для формирования природных очагов филовирусных лихорадок.

Понятно, что лимитирующим фактором для распространения филовирусов не может быть сумма эффективных температур (во-первых, природный резервуар — крыланы — теплокровные; во-вторых, в восточной части

континента, где сумма эффективных температур не ниже, чем в западной, природные очаги отсутствуют). Одной из возможных гипотез может быть взаимосвязь филовирусов с дерманиссоидными клещами семейства *Spinturnicidae* (*Acari: Dermansoidea*), которые являются постоянными эктопаразитами рукокрылых. Хозяйско-паразитическая специализация спинтурницид настолько узкая, что одна эволюционная линия этого семейства связана исключительно с *Megachiroptera*, другая — с *Microchiroptera* [44, 45] (что объясняет, почему природный резервуар связан с крыланами, но не с летучими мышами). Выживаемость нимф *Spinturnicidae* зависит от относительной влажности окружающего воздуха, что могло бы являться объяснением приуроченности ареала филовирусов к влажным лесным и саванным ландшафтам. Однако нельзя исключить и более простого объяснения: именно в указанных ландшафтах имеется кормовая база для достаточно плотных популяций крыланов, в которых возможна эффективная контактная передача вируса.

Сформулированные гипотезы нуждаются в верификации в процессе полевых эколого-вирусологических и экспериментальных исследований.

Характеристика природно-очаговых районов в составе африканской провинции

Верхнегвинейский природно-очаговый район (I)

Название происходит не от конкретной страны, а от исторического названия географического региона Верхняя Гвинея¹ в Западной Африке, расположенного южнее Сахеля вдоль северного побережья Гвинейского залива². Этот район лежит в пределах группы субэкваториальных и экваториальных влажнелесных ландшафтов и включает 5 природных очагов:

- I.1. Казаманс;
- I.2. Северо-Гвинейский;
- I.3. Вольта;
- I.4. Адамава;
- I.5. Сан-Томé (см. рис. 1).

Казаманс (I.1) занимает приатлантическую низменность в междуречье Казаманс — Конкуре. Линия побережья Западной Африки здесь практически перпендикулярна направлению экваториального муссона, поэтому муссонный ритм выражен наиболее четко, а уровень осадков здесь составляет 4000–5000 мм/год при коэффициенте увлажнения выше 3. Казаманс покрыт переменнно-влажными тропическими и субэкваториальными лесами, которые дали название для особого типа «ландшафтов казаманского типа» [46]. В устьях рек — обширные мангровые леса. Видовое разнообразие крыланов в Казамансе несколько ниже по сравнению с территориями, расположенными восточнее: массово встречаются *E. helvum*, *E. gambianus*, *E. buettikoferi*, *M. pusillus*, *N. veldkampii*, *L. angolensis*, однако отсутствуют такие широко распространенные виды, как *R. aegyptiacus*, *E. franqueti*, *H. monstrosus* или *M. torquata* (см. табл. 2) [40–43]. Эколого-вирусологическое обследование Казаманса в отношении филовирусов не проводилось.

¹ В переводе с берберского «Гвинея» означает «страна черных людей», и это слово входит в названия трех западноафриканских стран — Республики Гвинея-Биссау, Республики Гвинея и Республики Экваториальная Гвинея.

² Нижняя Гвинея расположена вдоль восточного побережья Гвинейского залива от устья р. Санага у южных отрогов плато Адамава до устья р. Кванза.

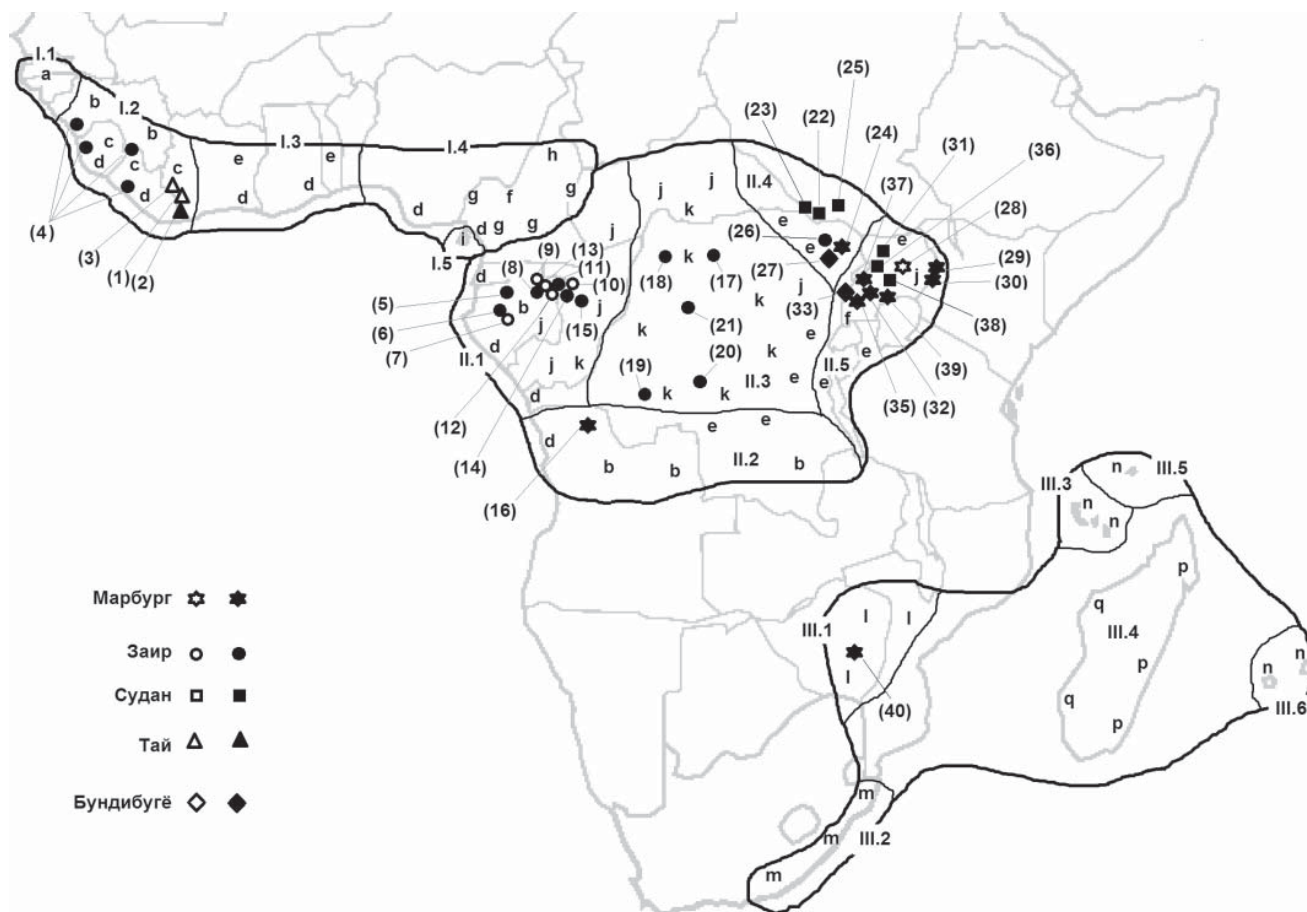


Рис. 1. Районирование природных очагов филовиральных лихорадок на территории Африки (цифровые и буквенные обозначения — см. табл. 1).

Примечание. Эпидемические вспышки: ● — эболавирус Заир (ZEBOV — *Zaire ebolavirus*); ■ — эболавирус Судан (SUDV — *Sudan ebolavirus*); ▲ — эболавирус леса Таи (TAFV — *Taï Forest ebolavirus*); ◆ — эболавирус Бундибугё (BDBV — *Bundibugyo ebolavirus*); * — марбургвирус Марбург (*Marburg marburgvirus*); эпизоотические вспышки: ○ — эболавирус Заир (ZEBOV — *Zaire ebolavirus*); □ — эболавирус Судан (SUDV — *Sudan ebolavirus*); △ — эболавирус леса Таи (TAFV — *Taï Forest ebolavirus*); ◇ — эболавирус Бундибугё (BDBV — *Bundibugyo ebolavirus*); ☆ — марбургвирус Марбург (*Marburg marburgvirus*).

Северо-Гвинейский (I.2) природный очаг располагается на Северо-Гвинейской возвышенности и прилегающих приатлантических низменностях. Возвышенности (Фута-Джаллон на западе и Леоно-Либерийская на востоке) покрыты субэкваториальными лесами и вторичными саваннами, южные и юго-восточные склоны, а также примыкающие приатлантические низменности — влажными экваториальными лесами [46]. Здесь встречаются крупные популяции нескольких видов крыланов: *E. helvum*, *R. aegyptiacus*, *E. gambianus*, *E. buettikoferi*, *H. monstrosus*, *M. pusillus*, *N. veldkampii*, *L. angolensis*, *M. woermanni*, *M. torquata*, *S. zenkeri*, *S. ophiodon* (см. табл. 2) [40–43].

Первая научная информация о существовании Северо-Гвинейского природного очага была получена сотрудниками российско-гвинейской вирусологической лаборатории, работавшей в 1978–1991 гг. на базе Гвинейского института им. Л. Пастера (г. Киндия) [47, 48], которые описали эпидемическую вспышку геморрагической лихорадки с летальностью свыше 30%, продолжавшуюся с марта по август 1982 г., среди населения юго-восточной части плато Фута-Джаллон, в провинции Киндия, на границе Гвинейской Республики и Республики Сьерра-Леоне [49, 50]. Этиологический агент заболевания в то время идентифицировать не удалось, а «особенности клинического течения болезни в наибольшей степени напоминают описанную симптоматику вирусных геморрагических лихорадок Марбург и Эбола»

[49]. Национальный парк Таи (Кот-д’Ивуар), где был изолирован TAFV, находится на восточных склонах Леоно-Либерийского плато и тоже входит в состав Северо-Гвинейского природного очага. Однако эти данные не были приняты во внимание должным образом, и когда в декабре 2013 г. началась эпидемия геморрагической лихорадки неясной этиологии в гвинейской провинции Нзерекорé на Леоно-Либерийском плато [2, 3], диагностика в отношении филовиральных лихорадок не проводилась почти три месяца: лишь 23.03.2014 Африканское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения объявило об эпидемии лихорадки Эбола, этиологически связанной с ZEBOV, в Гвинейской Республике; 29.03.2014 последовало подтверждение первого случая заболевания в Республике Либерия, 25.05.2014 — в Республике Сьерра-Леоне. Таким образом, начальный этап распространения вируса выпал из-под контроля специалистов. Вырвавшись «на оперативный простор» в сложном, с социальной точки зрения, регионе, эта эпидемия в Западной Африке (2013–2016 гг.) стала самой масштабной за все время научного наблюдения за филовиральными инфекциями [2, 3]. На момент окончания эпидемии (01.06.2016) [51] было зарегистрировано в общей сложности 28 616 случаев заболевания, из которых 11 310 (39,5%) закончились летально [52].

Вольта (I.3), — природный очаг названный в честь одноименной реки, включает экваториальные влажные

Таблица 1. Краткая характеристика природных условий в природных очагах филловиральных лихорадок на территории Африки (см. рис. 1)

Район	Природный очаг	Географическое положение	Ландшафты	Страны*	Эпидемические и эпизоотические вспышки**
I. Верхнегвинейский	I.1. Казаманс	Приатлантическая низменность в междуречье Казаманс – Конкуре	а. Казаманские переменновлажные субэкваториальные леса	Гамбия, юг Сенегала, Гвинея-Бисау, приатлантический северо-запад ГР	Нет данных
	I.2. Северо-Гвинейский	Северо-Гвинейская возвышенность с прилегающими приатлантическими низменностями	б. Влажные саванны нагорий; в. Экваториальные влажные леса на юго-восточных склонах нагорий; д. Экваториальные влажные леса аккумулятивных низменностей	ГР, Либерия, Сьерра-Леоне, запад Кот-д'Ивуара	(1) 1994 Ж-ТАГV: Кот-д'Ивуар (парк Таи) [3] (2) 1994 Л-ТАГV: Кот-д'Ивуар (парк Таи) [3]; Л (3) 1994 Ж-ТАГV: Кот-д'Ивуар (парк Таи) [3] (4) 2013 Л-ZEBOV: Гвинея, Либерия, Сьерра-Леоне [2, 3]; Д-Г
	I.3. Вольта	Приатлантическая низменность в междуречье Сасандра – Веме	е. Влажные саванны; d	Кот-д'Ивуар, Гана, Того, Бенин	Имеются серологические подтверждения циркуляции филловирусов (см. в тексте)
	I.4. Адамава	Плато Адамава с примыкающей приморской низменностью в устье р. Нигер	д; f. Горные саванны; g. Экваториальные влажные леса на северных, южных и западных склонах; h. Типичные африканские саванны	Юг Нигерии, юг Чада, север Камеруна, запад ЦАР	Имеются серологические подтверждения циркуляции филловирусов (см. в тексте)
	I.5. Сан-Томе	-	и. Экваториальные и тропические влажные леса	Сан-Томе и Принсипи	Нет данных
II. Центральнаяафриканский	II.1. Южно-Гвинейский	Южно-Гвинейская возвышенность с прилегающими приморскими низменностями	д; j. Экваториальные и субэкваториальные влажные леса	Юг Камеруна, РЭГ, Габон, РК, запад ДРК, запад ЦАР	(5) 1994 Л-ZEBOV: Габон (Мекука) [8]; С-Г (6) 1996 Л-ZEBOV: Габон (Буе) [8, 9]; Л-Г (7) 1996 Ж-ZEBOV: Габон (Буе, Майбу) [10] (8) 2001 Л-ZEBOV: Габон (Мекамбо) [11]; Л-Г (9) 2001 Ж-ZEBOV: Габон (Мекамбо) [10] (10) 2001 Ж-ZEBOV: РК (Лосси) [12] (11) 2001 Л-ZEBOV: РК (Келле) [11]; Л-Г (12) 2002 Ж-ZEBOV: Габон [13] (13) 2002 Ж-ZEBOV: Габон (Задие) [12] (14) 2003 Л-ZEBOV: РК (Мбомо, Келле) [14]; Л-Г (15) 2005 Л-ZEBOV: РК (Этумби) [3]; Л-Г
	II.2. Катанга	Плато Бие с прилегающими приатлантическими низменностями и плато Катанга	б; d	Ангола, юг ДРК, северо-восток Замбии	(16) 2004 Л-ММАРV: Ангола (Уйже) [15]; Д
	II.3. Конго	Владина Конго	е; к. Экваториальные постоянно-влажные леса с суточным ритмом увлажнения (тилен)	ДРК, ЦАР	(17) 1976 Л-ZEBOV: ДРК (Ямбуку) [16]; Л-Г (18) 1977 Л-ZEBOV: ДРК (Тандала) [17]; Д (19) 1995 Л-ZEBOV: ДРК (Киквит) [18]; Л-Г (20) 2007 Л-ZEBOV: ДРК (Луебо) [19]; Л-Г (21) 2014 Л-ZEBOV: ДРК (Бознде) [20]; Л-Г

Таблица 1. Краткая характеристика природных условий в природных очагах филловиральных лихорадок на территории Африки (см. рис. 1) (Окончание)

Район	Природный очаг	Географическое положение	Ландшафты	Страны*	Эпидемические и эпизоотические вспышки**
II. Центральная провинция Африканская природно-очаговая провинция	II.4. Азанде	Плато Азанде	е	Северо-восток ДРК, юго-восток ЦАР, юго-запад РЮС	(22) 1976 Л-СUDV: РЮС (Нзара) [3]; Л-Г (23) 1979 Л-СUDV: РЮС (Нзара) [21]; Л-Г (24) 1998 Л-ММАRV: ДРК (Дурба) [22]; Д (25) 2004 Л-СUDV: РЮС (Ямбио) [23]; Д (26) 2012 Л-ZEBOV: ДРК (Исиро) [24]; Д (27) 2012 Л-BDBV: ДРК (Исиро) [25]; Л-Г
	II.5. Рувензори	Горный массив Рувензори, долина оз. Кьога, включая гору Элтон на востоке	е; к	Восток ДРК, запад Танзании, Уганда, запад Кении, юг РЮС	(28) 1967 Ж-ММАRV: Уганда [26, 27] (29) 1980 Л-ММАRV: Кения (Китум) [28]; С (30) 1987 Л-ММАRV: Кения (Китум) [29]; С (31) 2000 Л-СUDV: Уганда (Улу) [30]; Л-Г (32) 2007 Л-ММАRV: Уганда (Китака) [31]; С (33) 2007 Л-BDBV: Уганда (Кабанго) [32]; Л (34) 2008 Ж-ММАRV: Уганда (Китака) [33] (35) 2008 Л-ММАRV: Уганда (Марамгамбо) [34]; С (36) 2011 Л-СUDV: Уганда (Накисамата) [35]; Д (37) 2012 Л-ММАRV: Уганда (Ибанда) [36]; Д-Г (38) 2012 Л-СUDV: Уганда (Кибале) [37]; Д (39) 2014 Л-ММАRV: Уганда (Мпиги) [38]; Д
	III.1. Мафунгабуси	Плато Мафунгабуси с прилегающими возвышенностями	l. Умеренно-влажные леса мнэмбо	Зимбабве, северо-восток ЮАР, запад Мозамбика, юг Малави	(40) 1975 Л-ММАRV: Зимбабве [39]; Д
	III.2. Драконовы горы	Обращенные к Индийскому океану склоны Драконовых гор	m. Влажные субтропические леса	восток ЮАР	Нет данных
	III.3. Коморы	Коморские о-ва	p. Тропические вечнозеленые леса	Союз Коморских Островов и заморские территории Франции	Нет данных
III. Юго-Восточная Африканская провинция	III.4. Мадагаскар	О. Мадагаскар	p. Экспозиционные влажные тропические леса; q. Сухие саванновые леса	Мадагаскар	Имеются серологические подтверждения циркуляции филловирусов (см. в тексте)
	III.5. Сейшелы	Сейшельские о-ва	п	Республика Сейшельские Острова	Нет данных
	III.6. Маскарены	Маскаренские о-ва	п	Маврикий и заморские территории Франции	Нет данных

Примечание.

* — используются следующие аббревиатуры в названии африканских государств: ГР — Гвинейская Республика; ДРК — Демократическая Республика Конго; РЭГ — Республика Экваториальная Гвинея; РЮС — Республика Южный Судан; ЦАР — Центральная Африканская Республика; ЮАР — Южно-Африканская Республика.

** — формат записей:

в скобках — порядковый номер, который используется на рис. 1 в данной работе и на рис. 2 в [4]; год начала; степень интенсивности процесса: «Л» — эпидемия, «Ж» — эпизоотия; вирус; страна, в скобках — эпицентр эпидемии/эпизоотии, если известен; литературная ссылка; тип эпидемической вспышки: «Г» — городской, «Д» — деревенский, «Л» — лесной, «С» — спелеологический; при изменении типа эпидемии в процессе ее развития используется знак «<».

Прототипный штамм на рис. 2 может не соответствовать эпицентру эпидемии/эпизоотии: например, эпицентр эпидемии в ДРК 1977 г., этиологически связанной с ZEBOV, находился в г. Тандала (18), а прототипный штамм ZEBOV-Bonduni (см. рис. 2 в [4]) был изолирован в г. Бондуну.

Таблица 2. Распространение различных видов крыланов (*Chiroptera, Megachiroptera*) на территории африканских природных очагов филовиральных лихорадок

Семейство/ подсемейство	Род	Русское и латинское название	Английское название	Встречаемость*	
<i>Megachiroptera</i>	<i>Pteropodinae</i>	Пальмовые крыланы (<i>Eidolon</i>)	Пальмовый крылан (<i>E. helvum</i>)	Straw-colored fruit bat	I.1-4, II.1-5, III.1-2
			Мадагаскарский крылан (<i>E. dupreanum</i>)	Madagascan fruit bat	III.4
		Летучие лисицы (<i>Pteropus</i>)	Альдабрская летучая лисица (<i>P. aldabrensis</i>)	Aldabra flying fox	III.5
			Маврикийская летучая лисица (<i>P. niger</i>)	Mauritian flying fox	III.6
			Рыжая летучая лисица (<i>P. rufus</i>)	Madagascan flying fox	III.4
			Сейшельская летучая лисица (<i>P. seychellensis</i>)	Seychelles flying fox	III.3, III.5
		Летучие собаки (<i>Rousettus</i>)	Нильский крылан (<i>R. aegyptiacus</i>)	Egyptian rousette	I.2-4, II.1-2, II.4-5, III.1-2
			Длинноволосый крылан (<i>R. lanosus</i>)	Long-haired rousette	II.4-5
			Коморский крылан (<i>R. obliviosus</i>)	Comoro rousette	III.3
		<i>Eromophorinae</i>	Эполетовые крыланы (<i>Epomophorus</i>)	Ангольский эполетовый крылан (<i>E. angolensis</i>)	Angolan epauletted fruit bat
	Восточноафриканский эполетовый крылан (<i>E. anselli</i>)			Ansell's epauletted fruit bat	III.1
	Эполетовый крылан Петерса (<i>E. crypturus</i>)			Peters's epauletted fruit bat	III.1-2
	Гамбийский эполетовый крылан (<i>E. gambianus</i>)			Gambian epauletted fruit bat	I.1-4, II.1-2, II.4
	Малый ангольский эполетовый крылан (<i>E. grandis</i>)			Lesser Angolan epauletted fruit bat	II.3
	Эфиопский эполетовый крылан (<i>E. labiatus</i>)			Ethiopian epauletted fruit bat	II.4-5, III.1
	Восточноафриканский эполетовый крылан (<i>E. minimus</i>)			East African epauletted fruit bat	II.5
	Эполетовый крылан Вальберга (<i>E. wahlbergi</i>)			Wahlberg's epauletted fruit bat	II.2-5, III.1-2
	Биндемы (<i>Epomops</i>)		Крылан Бюттикофера (<i>E. buettikoferi</i>)	Buettikofer's epauletted fruit bat	I.1-3
			Эполетовый крылан Добсона (<i>E. dobsoni</i>)	Dobson's epauletted fruit bat	II.2
			Эполетовый крылан Франке (<i>E. franqueti</i>)	Franquet's epauletted fruit bat	I.3-4, II.1-5
Молотоголовые крыланы (<i>Hypsignathus</i>)	Молотоголовый крылан (<i>H. monstrosus</i>)		Hammer-headed bat	I.2-4, II.1-4	
Карликовые эполетовые крыланы (<i>Micropteropus</i>)	Крылан Хеймана (<i>M. intermedius</i>)		Hayman's dwarf epauletted fruit bat	II.3	
	Карликовый эполетовый крылан (<i>M. pusillus</i>)		Peters' dwarf epauletted fruit bat	I.1-4, II.1-5	
Коровьемордые крыланы (<i>Nanonycteris</i>)	Коровьемордый крылан (<i>N. veldkampii</i>)		Veldkamp's dwarf epauletted fruit bat	I.1-4, II.1	
Лиссониктерисы (<i>Lissonycteris</i>)	Ангольский крылан (<i>L. angolensis</i>)		Angolan rousette	I.1-4, II.1-5, III.1	
Африканские длинноязыкие крыланы (<i>Megaloglossus</i>)	Африканский длинноязыкий крылан (<i>M. woermanni</i>)		Woermann's fruit bat	I.2-4, II.1-2, II.4-5	
Ошейниковые крыланы (<i>Myonycteris</i>)	Ошейниковый крылан (<i>M. torquata</i>)		Little collared fruit bat	I.2-4, II.1-4	
	Сантомейский крылан (<i>M. brachycephala</i>)		São Tomé collared fruit bat	I.5	
Крыланы Анхиеты (<i>Plerotes</i>)	Крылан Анхиеты (<i>P. anchietae</i>)	D'Anchieta's fruit bat	II.2		
Казиниктерисы (<i>Casinycteris</i>)	Казиниктерис (<i>C. argynnis</i>)	Short-palated fruit bat	II.1, II.4		
Скотониктерисы (<i>Scotonycteris</i>)	Крылан Ценклера (<i>S. zenkeri</i>)	Zenker's fruit bat	I.2-4, II.1, II.4-5		
	Либерийский крылан (<i>S. ophiodon</i>)	Pohle's Fruit bat	I.2-4, II.1		

Примечание. * — нумерация природных очагов соответствует обозначениям на рис. 1 и в табл. 1.

леса аккумулятивной приатлантической низменности в междуречье Сасандра — Веме. На р. Вольта в Гане построено крупнейшее в мире водохранилище по площади зеркала (8,5 тыс. км²), что заметно повышает влажность региона и сдвигает на север границу экваториальных лесов и влажных саванн. Здесь распространены те же виды *Megachiroptera*, что и на территории I.2, а также *E. franqueti* (см. табл. 2), и более значительную долю составляют типичные обитатели влажных саванн — *E. gambianus* и *E. pusillus* [40–43, 53, 54]. В. Schneide с соавт. [53] показали наличие специфических противовирусных антител к ZEBOV среди *E. helvum* в антропоургических биоценозах г. Аккра (Республика Гана). Позже, D. Nauman с соавт. [54] получили аналогичные данные для более широкого спектра видов *Megachiroptera* на территории Республики Ганы.

Адамава (I.4) занимает одноименную возвышенность на границе Республики Камерун, Федеративной Республики Нигерия и Центральноафриканской Республики, а также примыкающие приатлантические аккумулятивные низменности, включая дельту Нигера. Южная часть Адамавы покрыта влажными экваториальными и субэкваториальными лесами, северная — типичными африканскими саваннами, верхняя часть плато — горными саваннами, приатлантические низменности — влажными экваториальными лесами, дельта Нигера — мангровыми лесами. Видовой состав крыланов тот же, что в I.3, за исключением того, что отсутствует *E. buettikoferi* (см. табл. 2). P. Bougee и J. Bergmann [55] показали наличие антител против ZEBOV у жителей Камеруна с пиком у фермеров экваториально-лесной зоны. Позже D. Meunier с соавт. [56], M. Paix с соавт. [57] и J. Gonzalez с соавт. [58] получили аналогичные данные. Антитела к ZEBOV были обнаружены и у вышших обезьян [59].

Сан-Томе (I.5) назван в честь одноименного острова у берегов Африки в Гвинейском заливе. Этот небольшой остров (48×32 км) вулканического происхождения характеризуется тропическим морским климатом и покрыт влажными тропическими лесами. На острове обитает единственный вид крыланов — *M. brachycephala* (см. табл. 2). Обследование Сан-Томе в отношении филовирусов не проводилось.

Центральноафриканский район (II)

Включает 5 природных очагов:

- II.1. Южно-Гвинейский;
- II.2. Катанга;
- II.3. Конго;
- II.4. Азанде;
- II.5. Рувензори (см. рис. 1).

Южно-Гвинейский (II.1) природный очаг назван в честь Южно-Гвинейской возвышенности, которую он занимает вместе с прилегающими приморскими низменностями. Эта территория покрыта экваториальными и субэкваториальными влажными лесами. Видовой состав крыланов — *E. helvum*, *R. aegyptiacus*, *E. gambianus*, *E. franqueti*, *H. monstrosus*, *M. pusillus*, *N. veldkampii*, *L. angolensis*, *M. woermanni*, *M. torquata*, *C. argynnis*, *S. zenkeri*, *S. ophiodon* (см. табл. 2) [40, 42, 43]. Южно-Гвинейский очаг характеризуется высокой эпизоотической [10, 12, 13] и эпидемической активностью [8, 9, 11, 14] (см. табл. 1).

Катанга (II.2) располагается на одноименном плато и плато Бие с прилегающими приатлантическими низменностями. Эти плато обрамляет Конголезскую низменность с юга, примыкая в горной системе Рувензори. Катанга и Бие покрыты влажными нагорными саванна-

ми. *E. angolensis* является эндемиком плато Бие, *E. dobsoni* и *P. anchietae* — Бие-Катанга в отличие от остальных видов крыланов, распространенных более широко: *E. helvum*, *R. aegyptiacus*, *E. gambianus*, *E. wahlbergi*, *E. franqueti*, *H. monstrosus*, *M. pusillus*, *L. angolensis*, *M. woermanni*, *M. torquata* (см. табл. 2) [40, 42, 43]. В 2004–2005 гг. в ангольской провинции Уиже (см. рис. 1) произошла эпидемическая вспышка, вызванная MMARV [15].

Конго (II.3) занимает обширную впадину Конго, представляющую собой чашеобразное понижение в синеклизе Африканской материковой плиты, дренируемое р. Конго. Здесь развиты экваториальные постоянно-влажные леса с суточным ритмом увлажнения (гилей), которые на западе, приближаясь к горному массиву Рувензори, переходят во влажные саванны (см. рис. 1) [46]. J. Gonzalez с соавт. [60], анализируя результаты эколого-вирусологического мониторинга млекопитающих на территории II.3 в период 2001–2005 гг., показали, что основным природным резервуаром филовирусов являются три вида крыланов — *H. monstrosus*, *E. franqueti* и *M. torquata*. Среди других видов *Megachiroptera* — *E. helvum*, *E. grandis*, *E. wahlbergi*, *M. intermedius*, *M. pusillus*, *L. angolensis* (см. табл. 2) [40, 42, 43]. В котловине Конго было зафиксировано несколько эпидемических вспышек и масштабных эпидемий, связанных с ZEBOV [16–20].

Азанде (II.4) расположен на одноименном плоскогорье на границе Демократической Республики Конго, Республики Южный Судан и Центральноафриканской Республики. Плоскогорье покрыто влажными саваннами и тропическими лесами, в которых массово представлены *E. helvum*, *R. aegyptiacus*, *R. lanosus*, *E. gambianus*, *E. labiatus*, *E. wahlbergi*, *E. franqueti*, *H. monstrosus*, *M. pusillus*, *L. angolensis*, *M. woermanni*, *M. torquata*, *C. argynnis*, *S. zenkeri* (см. табл. 2) [40, 42, 43]. На территории этого природного очага проявляют эпидемическую активность одновременно 4 филовируса — SUDV [21, 23], ZEBOV [24], BDBV [25] и MMARV [22].

Рувензори (II.5). Природный очаг охватывает одноименный горный массив и долину оз. Кьога, восточная граница которой простирается на восток до горы Элгон. Склоны Рувензори и Элгон покрыты влажными саванными лесами, предгорья и болотистая долина между ними — влажными экваториальными лесами [46], в которых встречаются огромные стаи крыланов *E. helvum*, *R. aegyptiacus*, *R. lanosus*, *E. labiatus*, *E. minimus*, *E. wahlbergi*, *E. franqueti*, *M. pusillus*, *L. angolensis*, *M. woermanni*, *S. zenkeri* (см. табл. 2) [40, 42, 43]. На территории II.5 имеет место активная циркуляция MMARV [26–29, 31, 33, 34, 36, 38], BDBV [32] и SUDV [30, 35, 37].

Юго-Восточноафриканский район (III)

Включает 6 четко выделяемых топографически, но небольших по площади природных очагов:

- III.1. Мафунгабуси;
- III.2. Драконовы горы;
- III.3. Коморы;
- III.4. Мадагаскар;
- III.5. Сейшелы;
- III.6. Маскаре́ны (см. рис. 1).

Мафунгабуси (III.1), расположенный на одноименном плато и сопредельных возвышенностях, увлажняемый летним юго-восточным пассатом со стороны Индийского океана, покрыт умеренно-влажными лесами миомбо с преобладанием деревьев рода *Brachystegia*. Виды крыланов — *E. helvum*, *R. aegyptiacus*, *E. anelli*, *E. crypturus*, *E. labiatus*, *E. wahlbergi*, *L. angolensis* (см. табл. 2) [40, 42, 43]. В 1975 г. австралийский турист заразился во время

поездки по Зимбабве³ и был госпитализирован в Йоханнесбурге⁴ [39]. Возможно, III.1 примыкает к природному очагу Рувензори (II.5) через саванны Танзанийского плато, но на территории последнего отсутствуют высокие плотности популяций крыланов, и филовирусы не обнаружены.

Драконовы горы (III.2). Предполагаемый природный очаг расположен на покрытых влажными субтропическими лесами ступенчатых склонах одноименных гор, обращенных к Индийскому океану, где распространены *E. helvum*, *R. aegyptiacus*, *E. crypturus*, *E. wahlbergi* (см. табл. 2) [40, 42, 43]. Обследование в отношении филовирусов не проводилось.

Коморы (III.3) на Коморских островах (о-ва Нгазиджа, Ндзуани, Мвали, Майотта, Паманзи, Мзамборо), **Сейшелы (III.5)** на Сейшельских островах (о-ва Маэ, Силуэт, Праслен, Ла-Диг) и **Маскарены (III.6)** на Маскаренских островах (о-ва Реюньон, Маврикий и Родригес) находятся в зоне тропических вечнозеленых лесов и населяются эндемическими видами крыланов — соответственно *R. obliviosus*, *P. aldabrensis*, *P. niger*; еще один вид — *P. seychellensis* — одновременно является эндемиком Коморов (III.3) и Сейшел (III.5) (см. табл. 2). Обследование III.3, III.5 и III.6 в отношении филовирусов не проводилось.

Мадагаскар (III.4) занят экспозиционными (барьерно-дождевыми) влажными тропическими лесами на восточных склонах Высокого плато одноименного острова, а западные склоны — сухими саванновыми лесами [46]. На о. Мадагаскар обитают два эндемичных вида крыланов — *E. dupreanum* и *P. rufus* (см. табл. 2) [40, 42, 43]. Выявлено, что ~5% населения Мадагаскара имеют антитела против ZEBOV-, но не MМARV-антигенов. Учитывая биогеографические особенности Мадагаскара [5, 46], нельзя исключать циркуляцию неизвестных пока оригинальных филовирусов.

Сравнительный анализ штаммов Верхнегвинейского и Центральноафриканского природно-очаговых районов

Анализ нуклеотидных последовательностей полно-размерных геномов штаммов ZEBOV, изолированных во время эпидемии (2013–2016 гг.) в Западной Африке (I.2), позволяет говорить о том, что эта группа штаммов имеет общего предка с обширной группой штаммов из Центральноафриканского природно-очагового района (II). Это означает, что ZEBOV циркулировал в Северо-Гвинейском природном очаге I.2 продолжительное время независимо от штаммов II. Об этом же свидетельствует отсутствие филогенетической связи между штаммами, выделенными на территориях I.2 и II.3 в 2014 г. [см. (4) и (21) в табл. 1 и на рис. 1, рис. 2]. Более того, анализ топологии внутренней части филогенетического дерева (см. рис. 2), описывающей взаимоотношения групп центральноафриканских штаммов ZEBOV, позволяет сделать вывод о том, что штаммы, выделенные в более поздний период, не являются прямыми потомками штаммов, выделенных на данной территории ранее.

Таким образом, штаммы ZEBOV из I.2 и II имеют общего предка и в настоящий момент циркулируют независимо друг от друга.

Каждая новая вспышка лихорадки Эбола вызывается штаммами, не являющимися потомками штаммов предыдущих вспышек, что свидетельствует о высоком уровне генетического разнообразия ZEBOV в его природных резервуарах.

Вероятнее всего, происхождение западноафриканских вариантов ZEBOV, ставших этиологическим агентом эпидемии 2013–2016 гг., не является результатом какого-либо направленного воздействия на геном и носит естественный характер.

Заключение

Долгое время считалось, что природные очаги филовирусных лихорадок локализируются в котловине бассейна р. Конго. Постепенно накапливались данные о более широком распространении филовирусов — на Южно-Гвинейской возвышенности, плато Катанга, Бие и Мафунгабуси. Однако эти данные продолжали трактовать как «выплески» филовирусов за пределы основного ареала. Ситуацию не изменило даже описание масштабной эпидемии заболеваний, которые «в наибольшей степени напоминают описанную симптоматику вирусных геморрагических лихорадок Марбург и Эбола» [49], а также описание нового вируса леса Таи на восточных склонах Леоно-Либерийского плато. Отсутствие научно обоснованной информации о существовании природного очага ZEBOV в лесистой части Северо-Гвинейской возвышенности стало одной из причин поздней идентификации этого вируса как этиологического агента эпидемии в Западной Африке (2014–2016 гг.).

Проведенный в настоящей работе анализ показывает, что филовирусы могут быть распространены на территории Африки гораздо шире, чем принято считать в настоящее время.

«Ἀεὶ Ἀφρική φέρει τὴ καὶνὸν κακόν»⁵, — говорили в древности. Это высказывание не потеряло своей актуальности и в наши дни, но приобрело дополнительный историко-культурологический оттенок: столетия колониального угнетения Африки и безответственная неокOLONиальная политика западноевропейских держав привели к накоплению системных социально-экономических проблем, которые существенно осложняют осуществление противоэпидемических мероприятий и эколого-вирусологического мониторинга природных очагов инфекционных заболеваний.

Ἀεὶ Ἀφρική φέρει τὴ καὶνὸν κακόν?

Конфликт интересов

Работа выполнена в рамках исследований в связи с Распоряжением Правительства Российской Федерации от 25.07.2015 № 1448-р «Оснащение материально-технической базы лабораторий, расположенных на территории Гвинейской Республики», а также научной Программы САЕ ЦАТИ Дальневосточного федерального университета «Транснациональные угрозы и биологическая безопасность».

³ В период 1965–1979 гг. Зимбабве носило название Родезия и являлось непризнанным государством.

⁴ Для ЮАР это был завозной случай, но природные очаги филовирусов в ЮАР не выявлены (существенно для III.2).

⁵ Авторство фразы «Из Африки всегда приходит что-нибудь новое» приписывается Аристотелю.

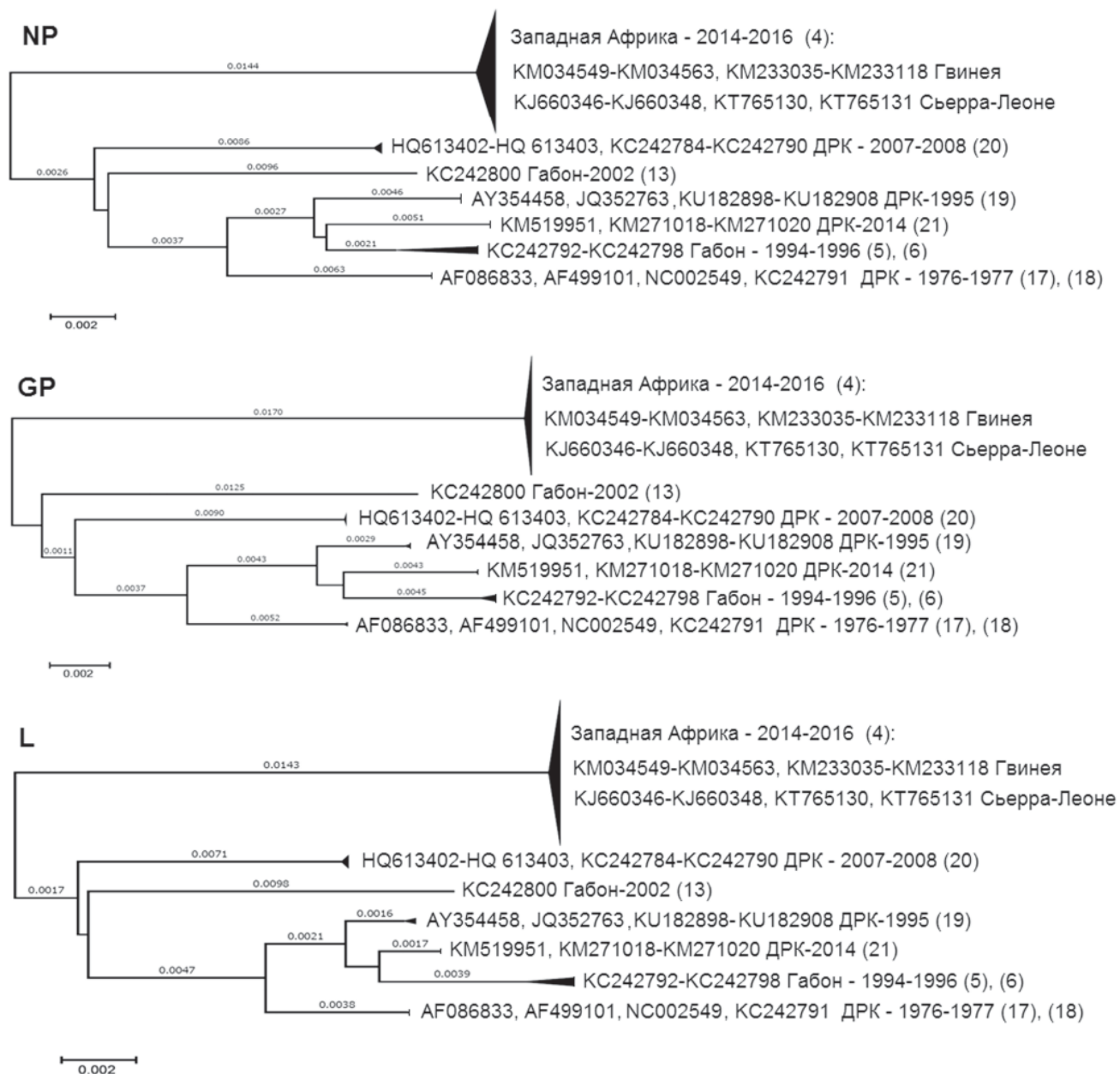


Рис. 2. Кластер-анализ нуклеотидных последовательностей полноразмерных генов NP (кодирующего нуклеопротеин), GP (поверхностный гликопротеин) и L (РНК-зависимую РНК полимеразу) штаммов эболавируса Заир (ZEOV — *Zaire ebolavirus*)

Примечание. Формат записи для штаммов: идентификационные номера GenBank; страна; годы изоляции; в скобках — порядковый номер в табл. 1 и на рис. 1. Использован пакет программ MEGA 6.0 (IMEG Lab, USA); алгоритм выравнивания — ClustalW, Хэмминга (p-distance); алгоритм восходящей иерархической классификации — NJ («ближайшего соседа»; межкластерные расстояния подписаны над соответствующими ветвями); бутстрэп-верификация — 1000 повторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных* / Под ред. Д.К. Львова. — М.: МИА; 2013. — 1200 с. [*Rukovodstvo po virusologii. Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh.* Ed by D.K. L'vov. Moscow: MIA; 2013. 1200 p. (In Russ).]
2. Шелканов М.Ю., Magassouba N'F., Boiro M.Y., Малеев В.В. Причины развития эпидемии лихорадки Эбола в Западной Африке // *Лечащий врач.* — 2014. — №11 — С. 30–36. [Shchelkanov MYu, Magassouba N'F, Boiro MY, Maleev VV. Prichiny razvitiya epidemii likhoradki Ebola v Zapadnoi Afrike. *Practitioner.* 2014;(11):30–36. (In Russ).]
3. Шелканов М.Ю., Zoumanigui N., Boiro M.Ye., Малеев В.В. Пять «мифов» о лихорадке Эбола: где кончается вымысел? // *Русский медицинский журнал.* — 2015. — Т.23. — №2 — С. 58–65. [Shchelkanov MYu, Zoumanigui N, Boiro MYe, Maleev VV. Pyat' «mifov» o likhoradke Ebola: gde konchaetsya vumysel? *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2015;23(2):58–65. (In Russ).]
4. Шелканов М.Ю., Магассуба Н.Ф., Дедков В.Г., и др. Природный резервуар филовирсов и типы связанных с ними эпидемических вспышек на территории Африки // *Вестник Российской академии наук.* — 2017. — Т.72. — №2 — С.112–119. [Shchelkanov MY, Magassouba NF, Dedkov VG, et al. Natural reservoir of filoviruses and types of associated epidemic outbreaks in Africa. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2017;72(2):112–119. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn803.
5. Крыжановский О.Л. *Ареалогия, типология и районирование фауны и животного населения.* В кн.: *Современные проблемы биогеографии.* — М.: Наука; 1980. — С. 61–82. [Kryzhanovskii OL. *Arealogiya, tipologiya i raionirovanie fauny i zhivotnogo*

- naseleniya. In: *Sovremennyye problemy biogeografii*. Moscow: Nauka; 1980. pp. 61–82. (In Russ.)
6. Коренберг Э.И. Биохорологическая структура вида (на примере таежного клеща). — М.: Наука; 1979. — 172 с. [Korenberg EI. *Biokhorologicheskaya struktura vida (na primere taezhnogo kleshcha)*. Moscow: Nauka; 1979. 172 p. (In Russ.)]
 7. Литвин В.Ю., Коренберг Э.И. Природная очаговость болезней: развитие концепции к исходу века // *Паразитология*. — 1999. — Т.33. — №3 — С. 179–191. [Litvin VYu, Korenberg EI. Prirodnaia ochagovost' boleznei: razvitie kontseptsii k iskhodu veka. *Parazitologiya*. 1999;33(3):179–191. (In Russ.)]
 8. Georges AJ, Leroy EM, Renaut AA, et al. Ebola hemorrhagic fever outbreaks in Gabon, 1994–1997: Epidemiologic and health control issues. *J Infect Dis*. 1999;179 Suppl 1:S65–S75. doi: 10.1086/514290.
 9. Volchkov V, Volchkova V, Eckel C, et al. Emergence of subtype Zaire Ebola virus in Gabon. *Virology*. 1997;232(1):139–144. doi: 10.1006/viro.1997.8529.
 10. Wauquier N, Becquart P, Gasquet C, Leroy EM. Immunoglobulin G in Ebola outbreak survivors, Gabon. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(7):1136–1137. doi: 10.3201/eid1507.090402.
 11. Outbreak(s) of Ebola haemorrhagic fever, Congo and Gabon, October 2001–July 2002. *Wkly Epidemiol Rec*. 2003;78(26):223–228.
 12. Rouquet P, Froment JM, Bermejo M, et al. Wild animal mortality monitoring and human Ebola outbreaks, Gabon and Republic of Congo, 2001–2003. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(2):283–290. doi: 10.3201/eid1102.040533.
 13. Bermejo M, Rodriguez-Teijeiro JD, Illera G, et al. Ebola outbreak killed 5000 gorillas. *Science*. 2006;314(5805):1564–1564. doi: 10.1126/science.1133105.
 14. Formenty P, Libama F, Epelboin A, et al. [Outbreak of Ebola hemorrhagic fever in the Republic of the Congo, 2003: a new strategy? (In French).] *Med Trop (Mars)*. 2003;63(3):291–295.
 15. Towner JS, Khristova ML, Sealy TK, et al. Marburgvirus genomics and association with a large hemorrhagic fever outbreak in Angola. *J Virol*. 2006;80(13):6497–6516. doi: 10.1128/JVI.00069-06.
 16. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bull World Health Organ*. 1978;56(2):271–293.
 17. Heymann DL, Weisfeld JS, Webb PA, et al. Ebola hemorrhagic fever: Tandala, Zaire, 1977–1978. *J Infect Dis*. 1980;142(3):372–376. doi: 10.1093/infdis/142.3.372.
 18. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of Ebola viral hemorrhagic fever — Zaire, 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1995;44(19):381–382.
 19. Outbreak news. Ebola virus haemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo update. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82(40):345–346.
 20. Maganga GD, Kapetshi J, Berthet N, et al. Ebola virus disease in the Democratic Republic of Congo. *N Engl J Med*. 2014;371(22):2083–2091. doi: 10.1056/NEJMoa1411099.
 21. Baron RC, McCormick JB, Zubeir OA. Ebola virus disease in southern Sudan: hospital dissemination and intrafamilial spread. *Bull World Health Organ*. 1983;61(6):997–1003.
 22. Colebunders R, Sleurs H, Pirard P, et al. Organisation of health care during an outbreak of Marburg haemorrhagic fever in the Democratic Republic of Congo, 1999. *J Infect*. 2004;48(4):347–353. doi: 10.1016/S0163-4453(03)00122-1.
 23. Onyango CO, Opoka ML, Ksiazek TG, et al. Laboratory diagnosis of Ebola hemorrhagic fever during an outbreak in Yambio, Sudan, 2004. *J Infect Dis*. 2007;196 Suppl 2:S193–198. doi: 10.1086/520609.
 24. Kratz T, Roddy P, Tshomba Oloma A, et al. Ebola virus disease outbreak in Isiro, Democratic Republic of the Congo, 2012: signs and symptoms, management and outcomes. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0129333. doi: 10.1371/journal.pone.0129333.
 25. who.int [Internet]. Ebola outbreak in the Democratic Republic of Congo. Geneva: WHO; 2012 [updated 17 Aug 2012; cited 23 Feb 2017]. Available from: http://www.who.int/csr/don/2012_08_18/en/.
 26. Bonin O. The Cercopithecus monkey disease in Marburg and Frankfurt (Main), 1967. *Acta Zool Pathol Antverp*. 1969;48:319–331.
 27. Martini GA. Marburg agent disease: in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1969;63(3):295–302. doi: 10.1016/0035-9203(69)90001-7.
 28. Smith DH, Johnson BK, Isaacson M, et al. Marburg-virus disease in Kenya. *Lancet*. 1982;1(8276):816–820. doi: 10.1016/S0140-6736(82)91871-2.
 29. Johnson ED, Johnson BK, Silverstein D, et al. Characterization of a new Marburg virus isolated from a 1987 fatal case in Kenya. *Arch Virol Suppl*. 1996;11:101–114. doi: 10.1007/978-3-7091-7482-1_10.
 30. Lamunu M, Lutwama JJ, Kamugisha J, et al. Containing a haemorrhagic fever epidemic: the Ebola experience in Uganda (October 2000–January 2001). *Int J Infect Dis*. 2004;8(1):27–37. doi: 10.1016/j.ijid.2003.04.001.
 31. Nakazibwe C. Marburg fever outbreak leads scientists to suspected disease reservoir. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):654–656.
 32. Wamala JF, Lukwago L, Malimbo M, et al. Ebola hemorrhagic fever associated with novel virus strain, Uganda, 2007–2008. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(7):1087–1092. doi: 10.3201/eid1607.091525.
 33. Amman BR, Carroll SA, Reed ZD, et al. Seasonal pulses of Marburg virus circulation in juvenile *Rousettus aegyptiacus* bats coincide with periods of increased risk of human infection. *PLoS Pathog*. 2012;8(10):e1002877. doi: 10.1371/journal.ppat.1002877.
 34. Timen A, Koopmans MP, Vossen AC, et al. Response to imported case of Marburg hemorrhagic fever, the Netherland. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(8):1171–1175. doi: 10.3201/eid1508.090015.
 35. Shoemaker T, MacNeil A, Balinandi S, et al. Reemerging Sudan Ebola virus disease in Uganda, 2011. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(9):1480–1483. doi: 10.3201/eid1809.111536.
 36. Knust B, Schafer IJ, Wamala J, et al. Multidistrict outbreak of Marburg virus disease—Uganda, 2012. *J Infect Dis*. 2015;212 Suppl 2:S119–128. doi: 10.1093/infdis/jiv351.
 37. Albarino CG, Shoemaker T, Khristova ML, et al. Genomic analysis of filoviruses associated with four viral hemorrhagic fever outbreaks in Uganda and the Democratic Republic of the Congo in 2012. *Virology*. 2013;442(2):97–100. doi: 10.1016/j.virol.2013.04.014.
 38. who.int [Internet]. Marburg virus disease — Uganda [updated 10 Oct 2014; cited 23 Feb 2017]. Available from: <http://www.who.int/csr/don/10-october-2014-marburg/en/>.
 39. Gear JS, Cassel GA, Gear AJ, et al. Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg. *BMJ*. 1975;4(5995):489–493. doi: 10.1136/bmj.4.5995.489.
 40. Bergmans W. Taxonomy and biogeography of African fruit bats (Mammalia, Megachiroptera). 3. The genera *Scotonycteris* Matschie, 1894, *Casinonycteris* Thomas, 1910, *Pteropus* Brisson, 1762, and *Eidolon Rafinesque*, 1815. *Beaufortia*. 1990;40(7):111–177.
 41. Koopman KF, Kofron CP, Chapman A. *The bats of Liberia: systematics, ecology, and distribution*. NY: American Museum of Natural History; 1995. 24 p.
 42. Kunz TH, Racey PA. *Bat biology and conservation*. Washington-London: Smithsonian Institution Press; 1998. 365 p.
 43. Neuweiler G. *The biology of bats*. Oxford: Oxford University Press; 2000. 310 p.
 44. Балашов Ю.С. Специфичность паразито-хозяйных связей членистоногих с наземными позвоночными // *Паразитология*. — 2001. — Т.35. — №6 — С. 473–489. [Balashov YuS. A specificity of host-parasite relations between arthropods and terrestrial vertebrates. *Parazitologia*. 2001;35(6):473–489. (In Russ.)]
 45. Radvosky FJ. *The evolution of parasitism and the distribution of some Dermansysoid mites (Mesostigmata) on vertebrate host*. In: Houck MA, editor. *Mites: ecological and evolutionary analysis of life-history patterns*. NY-London; 1994. pp. 186–217.
 46. Исаченко А.Г., Шляпников А.А. *Природа мира: ландшафты*. — М.: Мысль; 1989. — 504 с. [Isachenko AG, Shlyapnikov AA. *Priroda mira: landshafty*. Moscow: Mysl'; 1989. 504 p. (In Russ.)]
 47. Бутенко А.М. Изучение циркуляции арбовирусов в Гвинейской Республике // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. — 1996. — №2 — С. 40–44. [Butenko AM. Izuchenie tsirkulyatsii arbovirusov v Gvineiskoi Respublike. *Medical parasitology and parasitic diseases*. 1996;(2):40–44. (In Russ.)]
 48. Бутенко А.М. Ретроспективные данные по изучению лихорадки Эбола в Африке // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2015. — Т.20. — №1 — С. 39–43. [Butenko AM. Retrospective data on the study of Ebola virus in Africa. *Epidemiology and infectious diseases*. 2015;20(1):39–43. (In Russ.)]
 49. Сочинский В.А., Легоньков Ю.А., Конде К., и др. *Клинико-эпидемиологическое изучение острого заболевания, протекающего с геморрагическим синдромом, в округе Маина Ула области Киндия (1982)*. В сб.: *Арбовирусы, паразитозы и бактериальные инфекции в Гвинейской Народной Революционной Респуб-*

- ке. — Конакри; 1983. — С. 65–69. [Sochinskii VA, Legon'kov YuA, Konde K, et al. *Kliniko-epidemiologicheskoe izuchenie ostrogo zabolovaniya, protekayushchego s gemorragicheskim sindromom, v okruge Madina Ula oblasti Kindiya (1982)*. In: *Arbovirusy, parazitozy i bakterial'nye infektsii v Gvineiskoi Narodnoi Revolyutsionnoi Respublike*. Konaكري; 1983. pp. 65–69. (In Russ).]
50. Boiro I, Lomonosov NN, Sotsinski VA, et al. [Clinico-epidemiologic and laboratory research on hemorrhagic fevers in Guinea. (In French).] *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1987;80(4):607–612.
51. who.int [Internet]. End of Ebola transmission in Guinea [updated 1 Jun 2016; cited 23 Feb 2017]. Available from: <http://www.afro.who.int/en/media-centre/pressreleases/item/8676-end-of-ebola-transmission-in-guinea.html>.
52. who.int [Internet]. Ebola virus disease. Situation report [updated 10 Jun 2016; cited 23 Feb 2017]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208883/1/ebolasitrepre_10Jun2016_eng.pdf?ua=1.
53. Schneider BS, Hayman DT, Emmerich P, et al. Long-term survival of an urban fruit bat seropositive for Ebola and Lagos bat viruses. *PLoS One*. 2010;5(8):e11978. doi: 10.1371/journal.pone.0011978.
54. Hayman DTS, Yu M, Cramer G, et al. Ebola virus antibodies in fruit bats, Ghana, West Africa. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(7):1207–1209. doi: 10.3201/eid1807.111654.
55. Bouree P, Bergmann JF. Ebola Ebola virus infection in man: a serological and epidemiological survey in the Cameroons. *Am J Trop Med Hyg*. 1983;32(6):1465–1466. doi: 10.4269/ajtmh.1983.32.1465.
56. Meunier DM, Johnson ED, Gonzalez JP, et al. [Current serologic data on viral hemorrhagic fevers in the Central African Republic. (In French).] *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1987;80(1):51–61.
57. Paix MA, Poveda JD, Malvy D, et al. [Serological study of the virus responsible for hemorrhagic fever in an urban population of Cameroon. (In French).] *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1988;81(4):679–682.
58. Gonzalez JP, Josse R, Johnson ED, et al. Antibody prevalence against haemorrhagic fever viruses in randomized representative Central African populations. *Res Virol*. 1989;140(4):319–331. doi: 10.1016/s0923-2516(89)80112-8.
59. Leroy EM, Telfer P, Kumulungui B, et al. A serological survey of Ebola virus infection in central African nonhuman primates. *J Infect Dis*. 2004;190(11):1895–1899. doi: 10.1086/425421.
60. Gonzalez JP, Pourrut X, Leroy E. Ebolavirus and other filoviruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2007;315:363–387. doi: 10.1007/978-3-540-70962-6_15.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Щелканов Михаил Юрьевич, доктор биологических наук, доцент, магистрант Школы биомедицины Государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Дальневосточный федеральный университет»

Адрес: 690091, Приморский край, Владивосток, ул. Суханова, д. 8, e-mail: adorob@mail.ru,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8610-7623>, SPIN-код: 5736-7230

Дедков Владимир Георгиевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник группы биотехнологии и генной инженерии отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3 А, e-mail: vgdedkov@yandex.ru,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5500-0169>, SPIN-код: 9885-5333

Галкина Ирина Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Школы биомедицины Государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Дальневосточный федеральный университет»

Адрес: 690091, Приморский край, Владивосток, ул. Суханова, д. 8, e-mail: galkina333@mail.ru,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7000-5833>, SPIN-код: 7224-0756

Магассуба НФали, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией вирусологии Университета Гамаль Абдель Насер

Адрес: Гвинейская Республика, Конакри, Шоссе № 1, e-mail: smagassouba01@gmail.com,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3760-6642>

Зуманиги Николас, кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургической кардиологии Национального госпиталя Донка Министерства здравоохранения Гвинейской Республики

Адрес: Гвинейская Республика, Конакри, микрорайон Донка, e-mail: zoumaniguinicolas@mail.ru,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3419-2453>

Шипулин Герман Александрович, кандидат медицинских наук, руководитель научно-производственной лаборатории по разработке новых препаратов для диагностики заболеваний человека и животных Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3 А, e-mail: shipgerman@gmail.com,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3668-6601>, SPIN-код: 1908-9098

Попова Анна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Адрес: 127994, Москва, Вадковский пер., д. 18, e-mail: depart@gsen.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9817-5092>, SPIN-код: 2551-0863

Малеев Виктор Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель по научной работе Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3 А, e-mail: maleyev@mail.ru,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8508-4367>, SPIN-код: 1712-9809

DOI: 10.15690/vramn882

А.П. Лыков^{1,2}, О.В. Повещенко^{1,2}, Н.А. Бондаренко^{1,2}, М.А. Суровцева^{1,2}, И.И. Ким^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина, Новосибирск, Российская Федерация

Усиление адгезии стволовых прогениторных клеток к синтетическим материалам внеклеточным матриксом

Обоснование. Тканеинженерные сосудистые протезы малого диаметра нашли свое широкое применение при операциях шунтирования. Однако скорость заселения протезов эндотелиоцитами недостаточна. **Цель исследования** — изучение адгезии эндотелиальных прогениторных клеток и мезенхимных стволовых клеток к синтетическим материалам (полистерол, политетрафторэтилен), преобразованным внеклеточным матриксом (желатин, фибронектин, коллаген) *in vitro*. **Методы.** Для проведения исследования эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК) выделяли из периферической крови больных ишемической болезнью сердца, мезенхимные стволовые клетки (МСК) — из костного мозга крыс линии Wistar. Для определения фенотипа ЭПК использовали коммерческие моноклональные антитела для проточной цитофлуориметрии. Для получения ранних и поздних ЭПК из мононуклеаров периферической крови клетки растили в течение 8 и 16 сут на подложке из желатина или фибронектина. Для оценки уровней продукции цитокинов и оксида азота ранними и поздними ЭПК на 8-е и 16-е сут роста при кондиционировании с желатином или фибронектином использовали коммерческие наборы для твердофазного иммуноферментного анализа. Для проведения исследования МСК выделяли из костного мозга крыс. Для определения принадлежности прилипшей фракции ядродержащих клеток костного мозга оценивали морфологию клеток, дифференцировку в адипогенном и остеогенном направлении. Для проведения оценки миграции МСК в режиме реального времени в течение 24 ч на приборе Cell-IQ использовали тест закрытия/заживления раны. Для оценки уровней продукции цитокинов и оксида азота МСК использовали коммерческие наборы для твердофазного иммуноферментного анализа; для оценки усиления адгезии МСК к сосудистым протезам из политетрафторэтилена — компоненты внеклеточного матрикса (фибронектин, коллаген I и IV типа). **Результаты.** Показано, что эндотелиальные прогениторные клетки, адгезируют как к желатину, так и к фибронектину, продемонстрировано также влияние данных компонентов внеклеточного матрикса на уровни продукции цитокинов ранними и поздними эндотелиальными клетками. Сочетание фибронектина с коллагеном I или IV типа или их комбинацией способствует адгезии к политетрафторэтилену и заселению графта. **Заключение.** Преобработка синтетического материала (полистирол, политетрафторэтилен) усиливает адгезию и рост ЭПК и МСК, что может быть использовано для создания тканеинженерных сосудистых протезов малого диаметра для аортокоронарного шунтирования с заданными условиями заселения их клетками, вовлеченными в формирование неоинтимы.

Ключевые слова: желатин, фибронектин, коллаген I и IV типа, стволовые/прогениторные клетки, адгезия.

(Для цитирования: Лыков А.П., Повещенко О.В., Бондаренко Н.А., Суровцева М.А., Ким И.И. Усиление адгезии стволовых прогениторных клеток к синтетическим материалам внеклеточным матриксом. *Вестник РАМН.* 2017;72 (5):336–345. doi: 10.15690/vramn882)

Обоснование

Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения, смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы занимает первое место во всем мире (данные 2013 г.). Одним из способов лечения патологии сердца, вызванной окклюзией сосудов, в частности при атеросклерозе коронарных артерий, является аортокоронарное шунтирование [1]. Одно из осложнений операции в отдаленном периоде — тромбирование просвета синтетического протеза (кондуита) [2]. Риск тромбирования кондуитов тем выше, чем меньше их диаметр [2, 3]. Другой проблемой при проведении операции аортокоронарного шунтирования является наличие аутологичного сосудистого материала соответствующего диаметра, длины и надлежащего качества. Использование сосудистых ксенопротезов также имеет недостатки — риск внесения инфекций, аллергия и развитие острой иммунной реакции организма реципиента на чужеродные антигены [4]. В последнее время широкое применение при операциях шунтирования сосудов получили сосудистые протезы синтетического происхождения. В то же время сохраняется высокий риск тромбирования таких сосудистых

протезов, что диктует постоянный прием пациентами антикоагулянтов [5]. Кроме этого, возникает проблема заселения синтетического протеза клеточными элементами сосудистой стенки: зачастую наблюдаются чрезмерная гиперплазия неоинтимы, ускоренная пролиферация и дифференцировка соединительной ткани, а также отставание в росте эндотелиоцитов; адгезия тромбоцитов к незаселенным участкам синтетических сосудистых протезов способствует реокклюзии [6]. Это диктует создание искусственных тканеинженерных сосудистых протезов малого диаметра с последующим заселением их внутренней поверхности аутологичными эндотелиальными клетками, а внешней поверхности — мезенхимными стволовыми клетками [3]. Существенным недостатком таких тканеинженерных сосудистых протезов является проблема заселения их аутологичными клетками. В качестве источника эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) и мезенхимных стволовых клеток (МСК) могут быть использованы аутологичный костный мозг или обогащенная стволовыми/прогениторными клетками периферическая кровь после проведения процедуры мобилизации этих клеток из костного мозга в периферическое русло гранулоцитарным колониестимулирующим

фактором (Granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF). ЭПК через последовательную дифференцировку (ранние и поздние ЭПК) созревают в эндотелиоциты и могут использоваться для заселения сосудистых протезов, а МСК в силу способности к цитодифференцировке в различные ткани соединительной системы могут использоваться для формирования адвентиции.

Наиболее часто используемым синтетическим материалом для формирования сосудистых протезов является политетрафторэтилен, в силу гидрофобности к нему плохо адгезируют клетки, в частности МСК, и не формируют сплошное заселение поверхности протеза. В то же время обработка протезов компонентами внеклеточного матрикса может усилить прикрепление клеток к поверхности сосудистых протезов.

Цель исследования — изучение адгезии эндотелиальных прогениторных и мезенхимных стволовых клеток к синтетическим материалам (полистерол, политетрафторэтилен), предобработанным внеклеточным матриксом (желатин, фибронектин, коллаген) *in vitro*.

Методы

Дизайн исследования

Проведено экспериментальное моноцентровое нерандомизированное одномоментное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения

Больные ишемической болезнью сердца, которые находились на обследовании и плановом хирургическом лечении в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России в 2016–2017 гг.

Больные дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В работе также использованы крысы-самки линии Wistar массой 250–300 г в возрасте 10–12 нед.

Критерии исключения

Наличие в анамнезе заболеваний вирусным гепатитом В, С.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе лаборатории клеточных технологий НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск). Забор периферической крови и процедуру программного цитофереза проводили на базе НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина Минздрава России (Новосибирск). Образцы крови доставляли в лабораторию клеточных технологий НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН в герметичных стерильных контейнерах. Дальнейшие манипуляции с образцами проводили с соблюдением всех правил асептики. Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, в том числе исследование общего анализа крови до введения G-CSF и начиная со вторых суток после первого введения препарата по 6-е сут включительно.

Крысы-самки линии Wistar содержались по 5 голов в клетке при температуре воздуха 20–25°C, влажности воздуха 70–80%, 12-часовом режиме дня (день/ночь), имели свободный доступ к еде и воде.

Клетки крови человека и клетки костного мозга крыс культивировали при температуре 37°C в CO₂-инкубаторе (5% CO₂, 95% воздуха) (Sanyo, Япония).

Образцы кондиционных сред от ранних и поздних эндотелиальных/прогениторных клеток человека собирали на 8-е и 16-е сут кондиционирования с желатином или

A.P. Lykov^{1, 2}, O.V. Poveshchenko^{1, 2}, A.N. Bondarenko^{1, 2}, M.A. Surovtseva^{1, 2}, I.I. Kim^{1, 2}

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

² Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russian Federation

Stem/Progenitor Cells Adhesion Strengthening to Synthetic Material Using Extracellular Matrix

Background: Tissue-engineered vascular grafts of small diameter have being widely used in coronary artery bypass grafting. However, the rate of settling of these grafts with endothelial cells is insufficient. **Aims:** The aim of the study was to selucidate the adhesion of endothelial progenitor cells and mesenchymal stem cells to synthetic materials (polystyrol, polytetrafluoroethylene) preprocessed with extracellular matrix (gelatin, fibronectin, collagen) *in vitro*. **Materials and methods:** For the study, the endothelial progenitor cells (EPC) were isolated from the peripheral blood of patients with ischemic heart disease, and mesenchymal stem cells (MSC) — from bone marrow of Wistar rats. Commercial monoclonal antibodies for flow-cytometry were used to determine the phenotype of EPC. To isolate the early and late EPC from mononuclear cells of peripheral blood, cells were raised for 8 and 16 days on a gelatin or fibronectin based substrate. The commercial kits for enzyme linked immunoassay were applied to assess levels of cytokine production and nitric oxide by early and late EPC conditioned by gelatin or fibronectin on the 8th and 16th days of growth. To conduct the study the MSC were isolated from bone marrow of rats. To determine the attachment of adherent fraction of nucleated bone marrow cells, cell morphology, the adipogenic and osteogenic differentiation were evaluated. To assess migration of MSC in real time within 24 hours on the device Cell-IQ, we used «closure/wound healing» test. The commercial kits for enzyme linked immunoassay were applied to assess levels of cytokine production and nitric oxide by MSC; and components of the extracellular matrix (fibronectin, collagen I and type IV) — to assess the increased adhesion of MSC to the polytetrafluoroethylene. **Results:** The results demonstrated that endothelial progenitor cells adhere to both gelatin and fibronectin and confirmed the influence of these extracellular matrix components on the cytokine levels produced by early and late endothelial cells. The combination of fibronectin with type I or IV collagen or the combination of thereof promotes the adhesion to polytetrafluoroethylene and colonization of the graft. **Conclusions:** Preprocessing of synthetic material (polystyrene, polytetrafluoroethylene) enhances adhesion and growth of EPC and MSC which can be implemented when creating tissue-engineered vascular grafts for small diameter coronary artery bypass grafting with specified conditions of settlement by the cells involved in neointima formation.

Key words: gelatin, fibronectin, collagen I and IV type, stem progenitor cells, adhesion.

(For citation) Lykov AP, Poveshchenko OV, Bondarenko AN, Surovtseva MA, Kim II. Stem/Progenitor Cells Adhesion Strengthening to Synthetic Material Using Extracellular Matrix. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72 (5):336–345. doi: 10.15690/vramn882)

фибронектином; образцы мезенхимных стволовых клеток крыс от 4-го пассажа собирали и хранили при -70°C до одномоментного проведения твердофазного иммуноферментного анализа.

Продолжительность исследования

Исследования выполняли в день получения биологического материала: после выделения мононуклеарных клеток из периферической крови больных до и после мобилизации стволовых/прогениторных клеток G-CSF, а также после выделения ядродержащих клеток из бедренных костей крыс. Культивирование ранних (незрелых) и поздних (зрелых) ЭПК проводили в течение 19 дней. Культивирование МСК крыс осуществляли в течение 4 нед. Заселение фрагментов сосудистых протезов из политетрафторэтилена проводили в течение 6 нед. Все исследования проводили в первой половине дня (с 8.00 до 13.00 ч).

Описание медицинского вмешательства

Мобилизацию из костного мозга в периферическое русло стволовых/прогениторных клеток у больных ишемической болезнью сердца осуществляли на базе НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина путем подкожного введения G-CSF (Grasvalva, Израиль) в дозировке 350 мкг однократно в сутки общим количеством 5 инъекций [7]. Побочных эффектов от введения G-CSF у больных не выявлено.

Забор крови из локтевой вены осуществляли до проведения процедуры мобилизации стволовых/прогениторных клеток (с 8.00 до 9.00) натощак. Контроль уровня лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови осуществляли ежедневно, начиная с последующего дня после первого введения G-CSF. На 6-е сут от момента мобилизации стволовых/прогениторных клеток G-CSF больным проводили процедуру аппаратного цитафереза на сепараторе клеток крови MCS+ (Haemonetics, США) [7]. Использовалась программа PBSC — получение периферических стволовых клеток (параметры циркуляции и рециркуляции: recirculation № 2, recirc ratio 1:3). У больных ишемической болезнью сердца взятие образцов крови производили в стандартные вакуумные пробирки с коагулянтом в количестве 5 мл, а аферезный продукт — в пакеты с коагулянтом в количестве 50–70 мл.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Процент прироста стволовых/прогениторных клеток в периферической крови после процедуры мобилизации G-CSF, колонии ранних и поздних ЭПК, степень заселения фрагментов сосудистых протезов МСК.

Дополнительные исходы исследования

Определен фенотип ЭПК человека, мобилизованных в периферическое русло G-CSF, МСК крыс на основании цитодифференцировки в соединительнотканном направлении; изучен миграционный потенциал МСК; определены уровни продукции цитокинов ЭПК и МСК, характеризующие морфофункциональные свойства клеток.

Анализ в подгруппах

При формировании группы больных ишемической болезнью сердца использовали такие показатели, как функциональный класс сердечной недостаточности (III–IV по Нью-Йоркской классификации, NYHA), возраст 50–70 лет, пол. Участники на группы не подразделялись. Поскольку объектом исследования являлись мононуклеарные клетки периферической крови и мобилизованные

путем введения G-CSF в периферическое русло стволовые/прогениторные клетки костного мозга, деление данной группы по половому признаку не осуществляли.

При формировании группы животных использовали такие показатели, как пол, масса тела, возраст, порода.

Методы регистрации исходов

Для получения ЭПК из венозной крови и аферезного продукта образцы выделяли на градиенте плотности фикоколл-верографин ($\rho=1,077$ г/л, Пан-Эко, Россия) центрифугированием при 3000 об./мин в течение 20 мин, в течение 5 мин дважды отмывали при 1000 об./мин, в течение 5 мин — в забуференном физиологическом растворе, осадок ресуспендировали в забуференном физиологическом растворе. Фенотип циркулирующих в периферической крови и в аферезном продукте ЭПК исследовали в 1-й день получения биологического материала и определяли на основании экспрессии поверхностных маркеров, характерных для ранних (CD45, CD34, CD133) и поздних (KDR) ЭПК [8], с использованием коммерческих моноклональных антител на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (BD, США). Ранние и поздние ЭПК растили в культуральных флаконах, предобработанных желатином или фибронектином [9]. Для этого предварительно мононуклеарные клетки крови пациентов в концентрации 1×10^6 кл./см² растили в питательной среде DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, Дульбекко двойная модификация среды Игла) с добавлением 80 мкМ/мл гентамицина сульфата, 2 мМ L-глутамин и 10% фетальной телячьей сыворотки (FCS; Hyclone, США) при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в течение 3 сут. Неприлипшую фракцию мононуклеаров удаляли, а прилипшую фракцию клеток снимали 0,25% раствором трипсина / 0,02% раствором ЭДТА (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты), далее клетки осаждали центрифугированием при 1000 об./мин в течение 5 мин в забуференном физиологическом растворе, ресуспендировали в среде DMEM и рассеивали в концентрации 1×10^6 кл./см² во флаконы, предобработанные 0,2% раствором желатина или 0,01% раствором фибронектина (Sigma, США). Каждые 3–4 дня меняли среду. О росте ранних и поздних ЭПК судили на 8-е и 16-е сут. Для оценки функционального потенциала ранних и поздних ЭПК и влияния на него условий кондиционирования клеток были выбраны уровни продукции цитокинов и оксида азота на 8-е (рост ранних ЭПК в культуре клеток) и 16-е (рост поздних ЭПК в культуре клеток) сутки. Цитокинпродуцирующую активность ранних и поздних ЭПК исследовали твердофазным иммуноферментным анализом с использованием коммерческих наборов для фактора некроза опухоли альфа (Tumor necrosis factor, TNF α), интерлейкинов (Interleukin, IL) 10, 18, 8, эритропоэтина (Erythropoietin, Epo), G-CSF, фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) (Вектор-Бест, Россия) на спектрофотометре Stat Fax 2100 (США). Уровни стойких метаболитов оксида азота (NO) в кондиционных средах ранних и поздних ЭПК исследовали спектрофотометрически с использованием реактива Грисса.

Для получения МСК ядродержащие клетки из бедренных костей крыс ресуспендировали в забуференном физиологическом растворе и осаждали центрифугированием при 1000 об./мин в течение 5 мин. Надосадочную жидкость сливали, осадок ресуспендировали в среде DMEM (Биолот, Россия) с добавлением 80 мкМ/мл гентамицина сульфата (Дальхимфарм, Россия), 2 мМ L-глутамин (ICN, США) и 10% FCS, далее пересевали во флаконы в концентрации 1×10^6 ядродержащих кл./см²

и растили в течение 3 сут при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Неприлипшую фракцию ядросодержащих клеток удаляли, а к оставшимся клеткам вносили среду и растили до получения конфлюэнтного монослоя в 80–90%. Смену среды осуществляли каждые 3–4 дня. Пересев МСК осуществляли снятием клеток 0,25% раствором трипсина / 0,02% раствором ЭДТА, далее клетки осаждали центрифугированием при 1000 об./мин в течение 5 мин в забуференном физиологическом растворе, ресуспендировали в среде DMEM и рассеивали по флаконам в концентрации 1×10⁶ кл./см². Такую процедуру осуществляли трижды, в работе использовали МСК от 4-го пассажа.

Верификацию принадлежности прилипшей фракции ядросодержащих клеток к МСК оценивали на основании дифференцировки в соединительнотканном направлении (жировая ткань, костная ткань). Для этого 1×10⁶ МСК на см² растили в DMEM с добавлением 80 мкМ/мл гентамицина сульфата, 2 мМ L-глутамина и 10% FCS в присутствии факторов адипогенной дифференцировки 5×10⁻⁶ М дексаметазона, 10 мкг/мл инсулина и 0,5 мМ изобутилметилксантина (Sigma, США) и факторов остеогенной дифференцировки 5×10⁻⁷ М дексаметазона, 10 мМ β-глицерофосфата натрия и 50 мкг/мл аскорбиновой кислоты (Sigma, США) при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в чашках Петри. Клетки культивировали 14 дней, замену среды осуществляли каждые 3–4 дня. Далее клетки красили Oil Red-O (масляный красный O) для выявления жиров и AgNO₃ (азотнокислое серебро) для выявления депозитов кальция в клетках (все красители производства Sigma, США).

О функциональной активности МСК судили по уровню миграционной активности в тесте заживления/закрытия раневого дефекта в режиме реального времени в течение 24 ч. Для этого 1×10⁴ МСК на лунку вносили в 96-луночные плоскодонные планшеты на 24 ч в культуральной среде для адгезии к пластику. Через 24 ч в центре лунки наносили на рану кончиком наконечника 200 мкл, слущенные клетки удаляли двукратным промыванием лунки забуференным физиологическим раствором, вносили среду DMEM с добавлением 80 мкМ/мл гентамицина сульфата, 2 мМ L-глутамина и 10% FCS. Планшет помещали в аппарат Cell-IQ (CM Technologies, Финляндия), в котором подается газовая смесь (95% кислорода и 5% CO₂), задавали условия съемки параметров в лунке (количество полей просмотра — 16, интервал между съемками — 15 мин), в результате чего аппарат в автоматическом режиме производил сканирование выбранных областей лунки и сохранял результаты в виде изображений. Оценка результатов исследований производилась с использованием пакета программ Cell-IQ analyzer (Roche Applied Science, Германия).

О функциональном потенциале МСК судили также по уровням продукции клетками цитокинов и оксида азота. Уровни в кондиционной среде от МСК TNFα, IL10, IL8, IL6, IL4, IL4, гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора (GM-CSF), интерферона-гамма (Interferon-gamma, IFNγ) определяли с использованием коммерческих наборов производства «Вектор-БЕСТ» (Новосибирск, Россия). Уровень продукции NO исследовали с использованием реактива Грисса.

О равномерности заселения фрагментов сосудистого протеза из политетрафторэтилена (Gore-Tex, США) судили по данным гистологического исследования срезов, фиксированных в 10% нейтральном формалине, и окраске гематоксилин-эозином. Для этого на фрагменты сосудистого протеза предварительно наносили 2 мкг/мл фибронектина и 20 мкг/мл коллагена I типа (Sigma, США),

или фибронектин (2 мкг/мл) и коллаген IV типа (20 мкг/мл) на 60 мин. Далее наслаивали на предобработанные фрагменты сосудистого протеза МСК в дозе 10⁶ кл./см². В контроле использовали фрагменты сосудистого протеза без обработки компонентами внеклеточного матрикса.

Этическая экспертиза

Все работы с животными проводили в соответствии с положениями «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Исследование среди больных проводилось на добровольной основе с соблюдением всех принципов биомедицинской этики. Этическим комитетом НИИ-КЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН, согласно протоколам клинических исследований № 7 и № 4 заседаний Комитета от 10.10.2007 г. и 19.12.2016 г., постановлено, что планируемая научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики и экспериментального исследования и может быть проведена на базе лаборатории клеточных технологий НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Количественные показатели были распределены в соответствии с законом нормального распределения (W-критерий Шапиро–Уилка). Данные представлены как среднее значение (M) и стандартное отклонение (±SD). В исследуемых выборках гипотезу о равенстве средних выборочных величин проверяли с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В экспериментальном нерандомизированном контролируемом исследовании в качестве добровольцев принимали участие 5 мужчин и 3 женщины с ишемической болезнью сердца. Участники были сопоставимы по возрасту (62,4±7,83 и 63,66±7,77 года — мужчины и женщины соответственно) и классу сердечной недостаточности (3,40±0,54 и 3,33±0,57 — мужчины и женщины соответственно).

Основные результаты исследования

При фенотипической характеристике было показано, что циркулирующие в крови ЭПК — это неоднородная популяция клеток, которые находятся на разных стадиях дифференцировки в эндотелиальные клетки. Так, ранние ЭПК *in vitro* могут быть выращены в течение первых 2 нед, а поздние ЭПК при культивировании клеток — на 3-й нед роста. G-CSF мобилизует на периферию из костного мозга как ранние, так и поздние ЭПК (CD34+/CD133+ и CD34+/KDR+ соответственно), а также ЭПК с фенотипом CD34+/CD45. Так, количество CD34+/CD133+ ЭПК увеличивается с 0,004±0,001 до 0,099±0,011%, CD34+/KDR+ — с 0,048±0,009 до 0,140±0,052%, CD34+/CD45 — с 0,098±0,064 до 0,620±0,491% ($p \leq 0,05$).

Для получения ранних и поздних ЭПК мононуклеарные клетки крови из обогащенной фракции стволовых прогениторных клеток растили на желатине или фибронектине в течение 8 и 16 сут. В 1-е сут ЭПК имели округлую

форму и еще не сформировали очаги роста (рис. 1, А). На 8-е сут роста ЭПК формировали колонии из округлых клеток в ее центре и типичными веретенообразными клетками на периферии (рис. 1, Б, В). На 16-е сут культивирования клетки (поздние ЭПК) становились однородными и морфологически напоминали булыжную мостовую (рис. 1, Г). Выделенные из костного мозга ЭПК формировали сосудистоподобные структуры на матрикеле (рис. 1, Д).

Необходимо отметить тот факт, что нам не удалось получить ЭПК из периферической крови больных: к пластику прикреплялись единичные клетки, имевшие округлую форму и не давшие начало формированию роста колоний ЭПК (данные не приводятся).

Таким образом, только ЭПК из аферезного продукта больных дали начало росту ранних и поздних ЭПК на подложке из желатина или фибронектина.

Выделенные ядродержащие клетки из костного мозга крыс-самок линии Wistar имели гетерогенную структуру на ранних сроках культивирования после прикрепления к пластику. К 14-му дню культивирования клетки имели вид веретенообразных клеток (рис. 2, А) и были однородными по составу (рис. 2, В). Кроме этого, МСК формировали колонии (рис. 2, Б) и дифференцировались в адипогенном (рис. 2, Г) и остеогенном (рис. 2, Д) направлении.

Таким образом, на основании морфологической характеристики клеток и способности их к дифференцировке в адипогенном и остеогенном направлении, даже без исследования экспрессии маркеров мезенхимных клеток, можно говорить о том, что мы имеем дело с МСК.

Плотность заселения МСК фрагментов протезов из политетрафторэтилена зависела от того, каким внекле-

точным матриксом был предобработан политетрафторэтилен. Так, на фрагментах сосудистого протеза из политетрафторэтилена, предобработанного фибронектином и коллагеном I типа, фибронектином и коллагеном I типа и IV типа, показано более равномерное заселение протезов в сравнении с политетрафторэтиленом без обработки внеклеточным матриксом, или обработанного фибронектином и коллагеном IV типа (рис. 3, А–Г).

Таким образом, наличие на поверхности фрагментов сосудистого протеза из политетрафторэтилена компонентов внеклеточного матрикса способствует большей адгезии и разрастанию МСК, что подтверждается площадью покрытия поверхности фрагментов сосудистого протеза из политетрафторэтилена МСК: в частности, без наличия компонентов внеклеточного матрикса площадь покрытия не превышает 5%, при обработке фибронектином и коллагеном I типа достигает 35%, при обработке фибронектином и коллагеном IV типа — 8%, а при сочетании фибронектина, коллагена I и IV типа достигает 58% ($p \leq 0,05$).

Дополнительные результаты исследования

Условия культивирования ЭПК (предобработка культуральных флаконов желатином или фибронектином, а также сроки культивирования — 8-е или 16-е сут) могут сказаться на спектре продукции клетками цитокинов, ростовых факторов и мессенджеров межклеточного взаимодействия: в кондиционных средах ранних ЭПК, выросших на желатине, выше уровня IL8 в сравнении с аналогичным показателем в кондиционных средах ранних ЭПК, выросших на фибронектине (табл. 1).

В то же время в кондиционных средах ЭПК, выросших на подложке из фибронектина, выше уровня IL10, IL18,

340

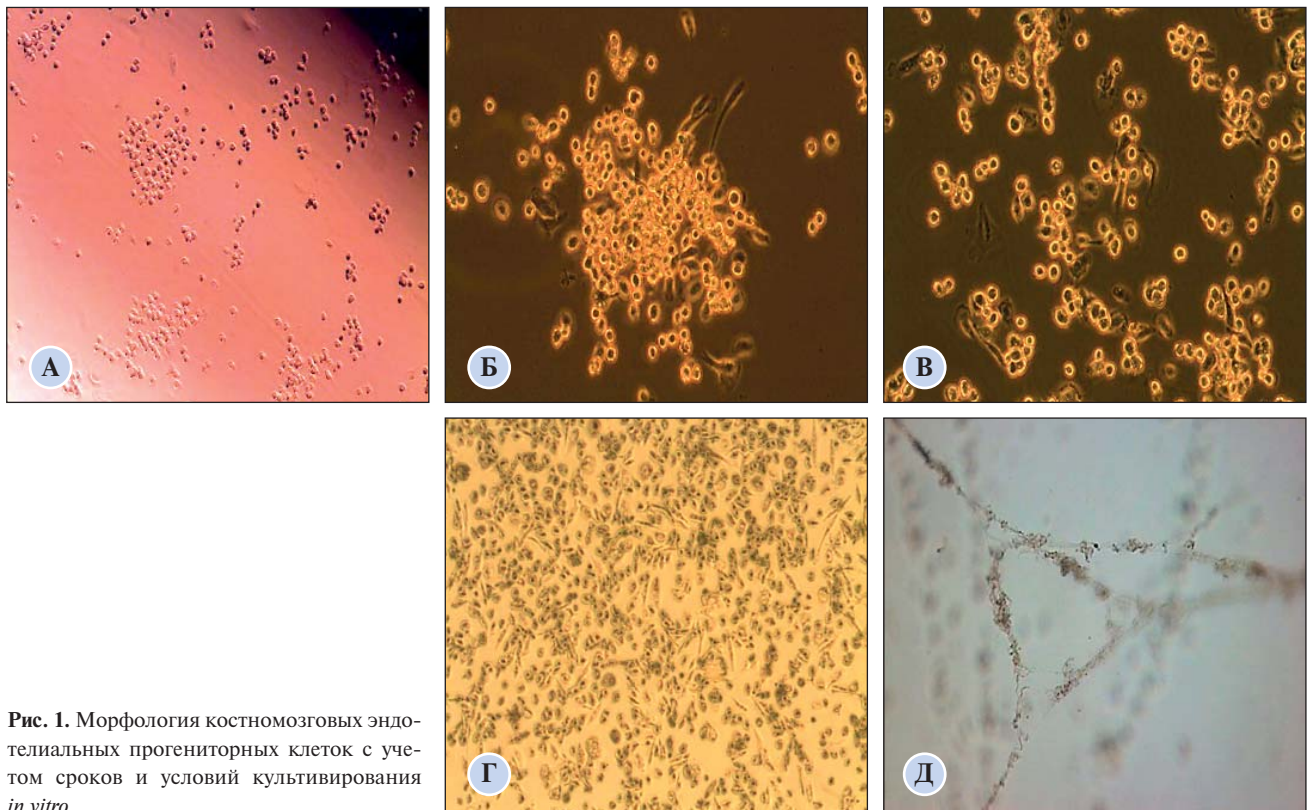


Рис. 1. Морфология костномозговых эндотелиальных прогениторных клеток с учетом сроков и условий культивирования *in vitro*

Примечание. А — через 24 ч после адгезии к пластику (округлые единичные клетки; $\times 40$). Б — типичные ранние колонии эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) на 8-е сут роста *in vitro* на подложке из желатина (в центре — округлые, на периферии — веретенообразные клетки; $\times 100$). В — типичные ранние колонии ЭПК на 8-е сут роста *in vitro* на подложке из фибронектина (в центре — округлые, на периферии — веретенообразные клетки; $\times 100$). Г — морфология поздних/зрелых ЭПК на 16-е сут (однородные клетки, напоминающие булыжную мостовую; $\times 40$). Д — формирование сосудистоподобных структур ЭПК на матрикеле ($\times 40$).

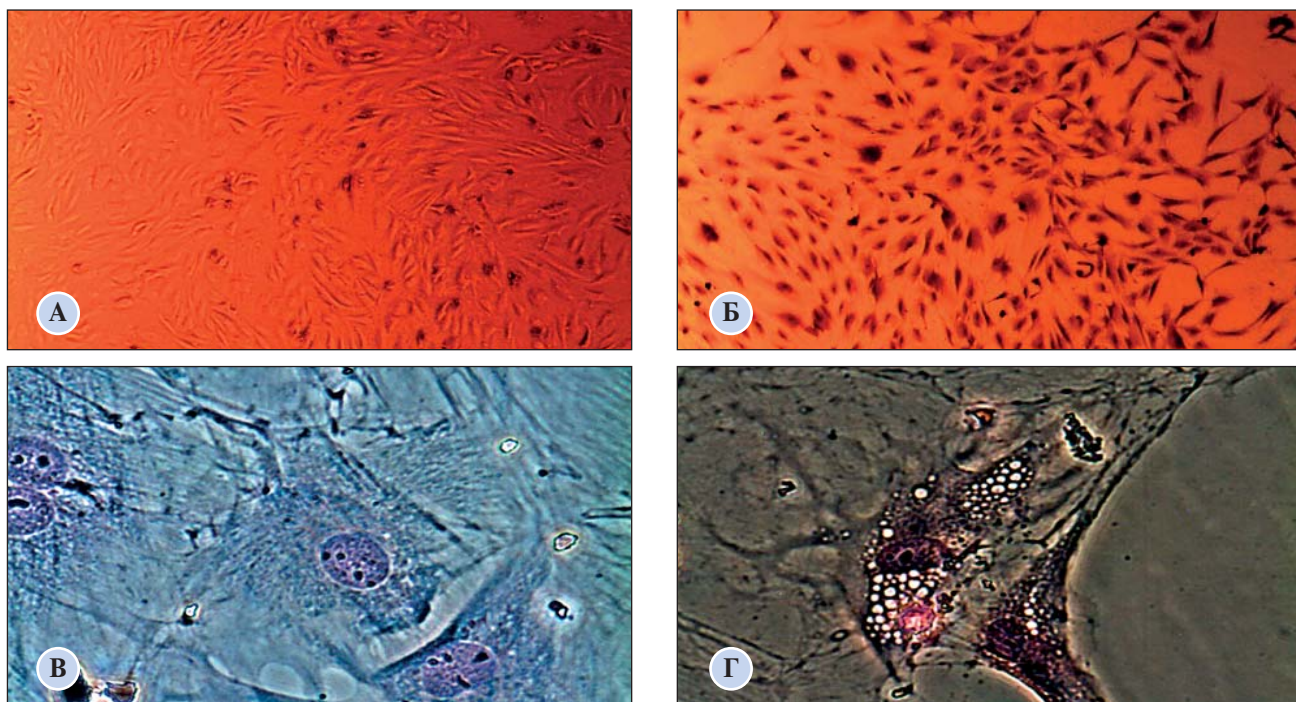


Рис. 2. Морфологическая картина мультипотентных мезенхимных стромальных клеток костного мозга

Примечание. А — веретенообразная морфология мезенхимных стромальных клеток костного мозга (КМ-МСК) на 14-й день ($\times 40$). Б — колониеобразующая способность КМ-МСК ($\times 40$). В — КМ-МСК, окраска по Романовскому-Гимзе ($\times 400$). Г — адипогенная дифференцировка КМ-МСК, окраска Oil Red-O и по Романовскому-Гимзе ($\times 400$). Д — остеогенная дифференцировка КМ-МСК, окраска AgNO_3 и по Романовскому-Гимзе ($\times 400$).

341

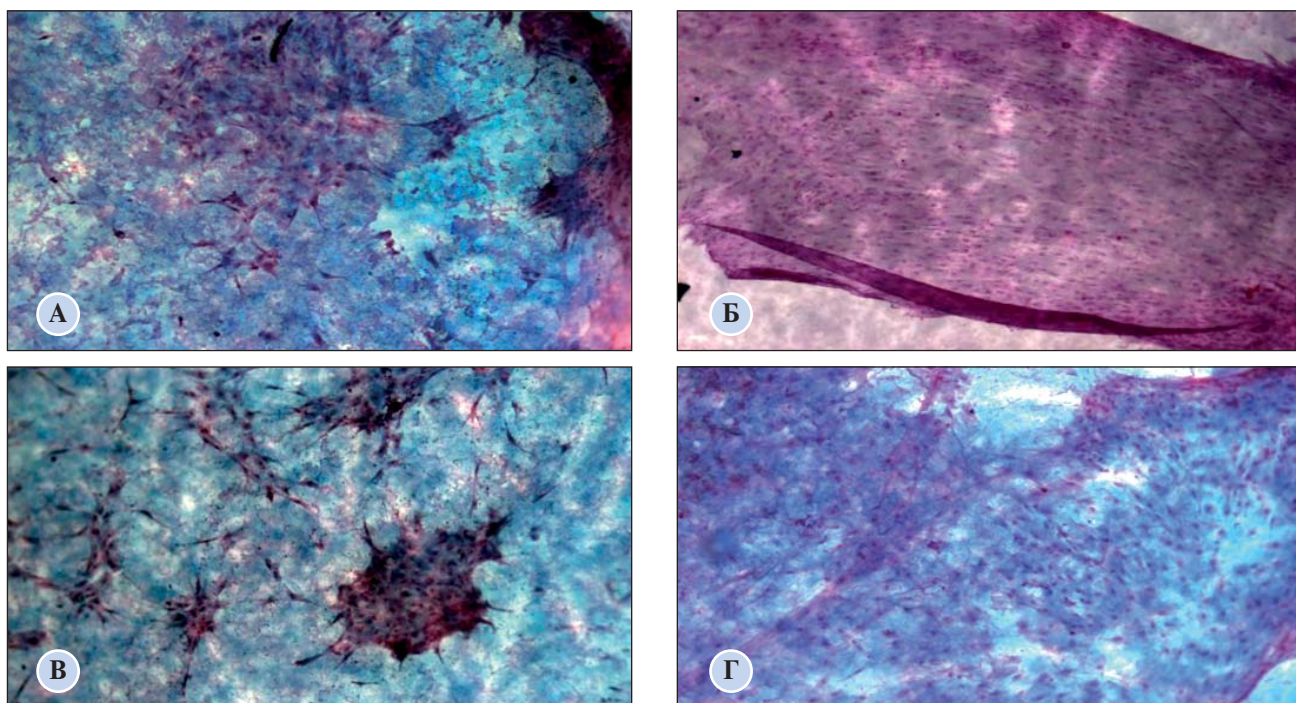


Рис. 3. Адгезия мезенхимных стромальных клеток костного мозга к политетрафторэтилену с учетом предобработки внеклеточным матриксом (окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$)

Примечание. А — политетрафторэтилен без предварительной обработки внеклеточным матриксом (контроль). Б — политетрафторэтилен, обработанный фибронектином и коллагеном I типа, В — фибронектином и коллагеном IV типа, Г — фибронектином и коллагеном I типа и IV типа.

Таблица 1. Уровни продукции ранними и поздними эндотелиальными прогениторными клетками цитокинов и оксида азота с учетом сроков (8-е и 16-е сут) и условий (предобработка поверхности пластика желатином или фибронектином) культивирования *in vitro*, M±SD

Параметры	Условия культивирования			
	Желатин		Фибронектин	
	Сроки культивирования, сут			
	8-е (1)	16-е (2)	8-е (3)	16-е (4)
TNFα, пг/мл	15,25±6,29	12,10±2,14	10,14±0,42	10,19±0,48
IL10, пг/мл	356,77±214,33 <i>p</i> ₁₋₃ =0,023	580,77±163,23 <i>p</i> ₂₋₄ =0,0003	802,00±160,80	329,00±113,28
IL18, пг/мл	215,43±138,31 <i>p</i> ₁₋₃ =0,028	367,63±90,23	307,75±296,40	193,30±85,49
IL8, пг/мл	4249,05±1350,92 <i>p</i> ₁₋₃ =0,0002	305,70±140,68 <i>p</i> ₂₋₄ =0,0005	599,00±881,55	3234,70±1432,44
Еро, МЕ/мл	69,30±16,19 <i>p</i> ₁₋₃ =0,0002	203,50±53,48 <i>p</i> ₂₋₄ =0,0002	209,10±51,39	4,79±0,61
G-CSF, пг/мл	10,21±0,51	10,47±1,10	10,19±0,47	9,98±0,78
VEGF, пг/мл	403,20±192,67 <i>p</i> ₁₋₃ =0,0015	6416,35±2466,67	6171,55±2287,71	234,15±69,96
NO, мкМ/мл	3,65±0,90	4,64±0,68 <i>p</i> ₂₋₄ =0,0002	4,43±0,53	3,13±0,39

Примечание. Здесь и в табл. 2: TNFα — фактор некроза опухоли альфа, IL — интерлейкин, Еро — эритропоэтин, G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов, NO — оксид азота, *p* — статистически значимое различие между параметрами по U-критерию Манна–Уитни.

Еро и VEGF по сравнению с аналогичными параметрами в кондиционных средах от ранних ЭПК, выросших на подложке из желатина. В кондиционных средах поздних ЭПК, выросших на желатине, выше уровни IL18, Еро и VEGF по сравнению с аналогичными показателями в кондиционной среде поздних ЭПК, выросших на фибронектине. Однако в кондиционной среде поздних ЭПК, выросших на подложке из фибронектина, выше уровни IL8 по сравнению с уровнями в кондиционной среде поздних ЭПК, выросших на подложке из желатина. Существенных различий по уровням продукции ЭПК NO с учетом сроков культивирования (8-е и 16-е сут) и условий культивирования (подложка из желатина или фибронектина) не выявлено.

Корреляционный анализ между фенотипом ЭПК и продуцируемыми ими цитокинами при культивировании *in vitro* с учетом сроков и условий роста выявил наличие взаимосвязи между клетками с фенотипом CD34+/KDR+ (зрелые ЭПК) и уровнем содержания в кондиционной среде IL18 в условиях роста клеток на желатине (*r*=0,64; *p*=0,046). Между количеством CD34+/KDR+ клеток и уровнями содержания в кондиционной среде

IL8 в условии роста на фибронектине показана высокая взаимосвязь (*r*=0,71; *p*=0,21).

Помимо пролиферации, МСК свойственна и миграционная способность. В режиме реального времени с использованием аппарата Cell-IQ показана горизонтальная миграция мезенхимных клеток от краев раневого дефекта монослоя МСК в область свободного от клеток пластика (рис. 4). Кроме этого, важным аспектом функциональной полноценности МСК является их способность продуцировать широкий спектр цитокинов (табл. 2), обеспечивающих условия для ускорения процессов заселения сосудистых протезов циркулирующими в крови ЭПК.

Нежелательные явления

Нежелательным явлением в ходе исследования стал тот факт, что нам не удалось нарастить ранние и поздние ЭПК из периферической крови больных ишемической болезнью сердца: скорее всего, это результат недостаточного количества данных клеток в образцах крови, что не позволяет им дать начало роста колоний ранних или поздних ЭПК.

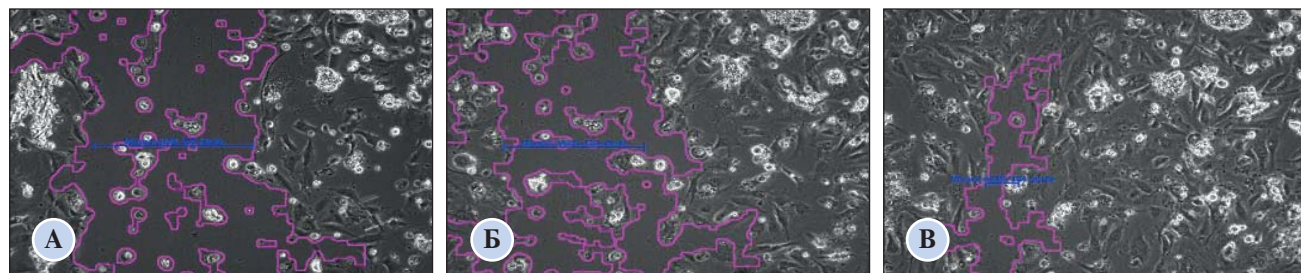


Рис. 4. Горизонтальная миграция мезенхимных стромальных клеток костного мозга по данным исследования на аппарате Cell-IQ в режиме реального времени в течение 24 ч наблюдения (×40)

Таблица 2. Уровни продукции мезенхимными стромальными клетками костного мозга цитокинов и оксида азота (M±SD)

Параметры	Уровни содержания в кондиционной среде
IL1, пг/мл	237,8±6,2
IL2, пг/мл	1,6±0,1
IL4, пг/мл	0,4±0,1
IL6, пг/мл	2,3±0,1
IL8, пг/мл	5,2±1,6
IL10, пг/мл	1,5±0,1
TNFα, пг/мл	527,7±24,9
GM-CSF, пг/мл	0,7±0,1
IFNγ, пг/мл	99,2±0,1
NO, мкМ/мл	12,0±1,6

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Из полученных данных следует, что процедура мобилизации G-CSF способствует выходу из костного мозга на периферию разных популяций ЭПК. Из ядросодержащих клеток костного мозга крыс выделены МСК с высоким пролиферативным, миграционным, цитокинпродуцирующим потенциалом. Скорость роста *in vitro* популяций ЭПК и МСК зависит от условий кондиционирования (наличие компонентов внеклеточного матрикса). Скорее всего, это следствие взаимодействия компонентов внеклеточного матрикса с соответствующими лигандами на мембране ЭПК или МСК, которые, с одной стороны, позволяют расти определенным популяциям ЭПК, а с другой — закрепляться МСК на гидрофобном синтетическом материале, из которого сделан сосудистый протез.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными о роли компонентов внеклеточного матрикса в репарации поврежденного эндотелиального слоя сосудов [8]. Для взаимодействия ЭПК с интимой сосудов требуется взаимодействие α5β1-интегрин с фибронектином, что способствует прикреплению клеток к стенке сосудов и их встраиванию в области повреждения сосудистой стенки [8]. Фибронектин (неколлагеновый структурный гликопротеин) является одним из ключевых белков межклеточного матрикса, который способен реагировать и связывать коллаген, протеогликаны, гиалуроновую кислоту, углеводы плазматических мембран, гепарин, а также трансглутаминазу. Помимо этого, фибронектин также способствует адгезии и распространению эндотелиальных и мезенхимальных клеток, стимулирует пролиферацию и миграцию клеток, контролирует дифференцировку и поддержание цитоскелета клеток, активно участвует в воспалительных и репаративных процессах, опосредуемых наличием в его структуре последовательности аминокислот Арг-Гли-Асп (RGD), с помощью которой он может присоединяться к клеточным рецепторам (интегринам). Эти рецепторы опосредованно взаимодействуют с находящимися в цитозоле актиновыми микрофиламентами, в процессе участвуют белки прикрепления — талин, винкулин, α-актинин [10, 11]. С другой стороны, при дефиците рецептора CXCR2 отмечено снижение прикрепления эндотелиальных клеток к фибронектину [12]. Являясь активным белком внеклеточного матрикса, фибронектин не только поддерживает клеточную адгезию, но и усиливает влияние различных факторов роста и цитокинов на эндотелиальные клетки.

Известно, что ЭПК секретируют широкий спектр цитокинов, необходимых для собственной жизнедеятельности [13–17]. ЭПК стимулируют васкулогенез и/или улучшают процессы ангиогенеза [18]. Показано, что при росте ЭПК на культуральной посуде, преобработанной фибронектином, активируется ген с проангиогенным потенциалом (галектин-3) [19]. С учетом того факта, что компоненты внеклеточного матрикса влияют на миграцию ЭПК [13, 14, 20], мы изучили эффект культивирования ЭПК на культуральной посуде, преобработанной желатином и фибронектином, на цитокинпродуцирующую активность клеток. Полученные нами данные о продукции ЭПК широкого спектра цитокинов, способных стимулировать пролиферацию, миграцию и выживание ЭПК, не противоречат данным других авторов [13, 15, 18]. Ранее было показано, что ранние ЭПК больше продуцируют VEGF, G-CSF и IL8 по сравнению с поздними ЭПК [9, 13, 17, 19]. Эти цитокины способны усиливать прикрепление ЭПК к стенкам сосудов и тем самым ускорять репарацию и заселение поврежденных участков стенки сосуда. Большинство исследователей сосредоточивали свое внимание на оценке уровней продукции ранними или поздними ЭПК, но не отслеживали уровни продукции цитокинов клетками в динамике роста. Нами показано, что уровни и спектр продукции цитокинов, вовлеченных в процесс созревания, миграции и ангиогенеза, зависят от сроков и условий кондиционирования ЭПК.

Показатели функциональных свойств МСК (пролиферация, миграция, дифференцировка, продукция цитокинов) не противоречат данным других авторов, также указывающих на высокую пролиферативную, миграционную и цитокинпродуцирующую активность МСК [21].

Известно, что политетрафторэтилен обладает гидрофобными свойствами, что препятствует адгезии клеток к нему [22], однако ее можно усилить обработкой поверхности сосудистых протезов фибронектином, коллагеном или же их сочетанием [23–25].

Нами показано, что преобработка сосудистого протеза из политетрафторэтилена фибронектином, коллагеном I и IV типа, а также сочетанием фибронектина с коллагенами увеличивает площадь заселения поверхности сосудистого протеза МСК.

Ограничения исследования

Коллектив авторов допускает, что определенное влияние на полученные результаты оказал объем произведенной выборки для выделения эндотелиальных прогениторных клеток.

Заключение

Таким образом, адгезия ЭПК и МСК к синтетическим материалам (полистерол, политетрафторэтилен) может быть усилена преобработкой их поверхности внеклеточным матриксом (желатин, фибронектин, коллаген), что ускорит процессы заселения тканеинженерных сосудистых графтов.

Источник финансирования

Исследование проведено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 17-75-30009.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Пурснов М.Г., Соболев А.В., и др. Анализ результатов интраоперационной шунтографии у 600 больных ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. — 2016. — Т. 58. — №3 — С. 143–151. [Bockeria LA, Pursanov MG, Sobolev AV, et al. Analysis of the results of intraoperative angiography in 600 patients after coronary artery bypass surgery. *Grud Serdechnososudistaia Khir.* 2016;58(3):143–151. (In Russ).]
2. Шумков К.В., Лефтерова Н.П., Пак Н.Л., и др. Аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце: сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов и послеоперационных осложнений (нарушения ритма сердца, когнитивные и неврологические расстройства, реологические особенности и состояние системы гемостаза) // *Креативная кардиология*. — 2009. — №1 — С. 28–50. [Shumkov KV, Lefterova NP, Pak NL, et al. Coronary artery bypass grafting in conditions of artificial blood and a beating heart: a comparative analysis of immediate and long-term results and postoperative complications (arrhythmias, cognitive and neurological disorders, rheological characteristics and hemostasis). *Creative cardiology.* 2009;(1):28–50. (In Russ).]
3. Севостьянова В.В., Головкин А.С., Филипьев Д.Е., и др. Выбор оптимальных параметров электроспиннинга для изготовления сосудистого графта малого диаметра из поликапролактона // *Фундаментальные исследования*. — 2014. — №10–1 — С. 180–184. [Sevostyanova VV, Golovkin AS, Philipey DE, et al. Optimal parameters of electrospinning for small-diameter polycaprolactone vascular graft fabrication. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2014;(10–1):180–184 (In Russ).]
4. Jantzen AE, Lane WO, Gage SM, et al. Autologous endothelial progenitor cell-seeding technology and biocompatibility testing for cardiovascular devices in large animal model. *J Vis Exp.* 2011;(55):e3197. doi: 10.3791/3197.
5. Laube HR, Duwe J, Rutsch W, Konertz W. Clinical experience with autologous endothelial cell-seeded polytetrafluoroethylene coronary artery bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120(1):134–141. doi: 10.1067/mtc.2000.106327.
6. Scharner D, Rossig L, Carmona G, et al. Caspase-8 is involved in neovascularization-promoting progenitor cell functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(4):571–578. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.182006.
7. Смагин А.А., Кочеткова М.В., Хабаров Д.В., Повешенко О.В. Методика выделения из периферической крови мобилизованных клеток костного мозга с использованием процедуры цитафереза // *Международный журнал экспериментального образования*. — 2013. — №11–2 — С. 56–58. [Smagin AA, Kochetkova MV, Khabarov DV, Poveshchenko OV. Method of isolation mobilized bone marrow cells from peripheral blood by the procedure cytaferesis. *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya.* 2013;(11–2):56–58. (In Russ).]
8. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(7):1185–1189. doi: 10.1161/01.Atv.0000073832.49290.B5.
9. Medina RJ, O'Neill CL, Sweeney M, et al. Molecular analysis of endothelial progenitor cell (EPC) subtypes reveals two distinct cell populations with different identities. *BMC Med Genomics.* 2010;3:18. doi: 10.1186/1755-8794-3-18.
10. Angelos MG, Brown MA, Satterwhite LL, et al. Dynamic adhesion of umbilical cord blood endothelial progenitor cells under laminar shear stress. *Biophys J.* 2010;99(11):3545–3554. doi: 10.1016/j.bpj.2010.10.004.
11. To WS, Midwood KS. Plasma and cellular fibronectin: distinct and independent functions during tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2011;4:21. doi: 10.1186/1755-1536-4-21.
12. Hristov M, Zernecke A, Bidzhkevov K, et al. Importance of CXC chemokine receptor 2 in the homing of human peripheral blood endothelial progenitor cells to sites of arterial injury. *Circ Res.* 2007;100(4):590–597. doi: 10.1161/01.RES.0000259043.42571.68.
13. Hur J, Yoon CH, Kim HS, et al. Characterization of two types of endothelial progenitor cells and their different contributions to neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(2):288–293. doi: 10.1161/01.ATV.0000114236.77009.06.
14. Lai Y, Shen Y, Liu XH, et al. Interleukin-8 induces the endothelial cell migration through the activation of phosphoinositide 3-kinase-Rac1/RhoA pathway. *Int J Biol Sci.* 2011;7(6):782–791.
15. Qiao W, Niu LY, Liu Z, et al. Endothelial nitric oxide synthase as a marker for human endothelial progenitor cells. *Tohoku J Exp Med.* 2010;221(1):19–27. doi: 10.1620/tjem.221.19.
16. Ribatti D, Presta M, Vacca A, et al. Human erythropoietin induces a pro-angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization in vivo. *Blood.* 1999;93(8):2627–2636.
17. Wang QR, Wang BH, Zhu WB, et al. An in vitro study of differentiation of hematopoietic cells to endothelial cells. *Bone Marrow Res.* 2011;2011:846096. doi: 10.1155/2011/846096.
18. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res.* 1999;85(3):221–228. doi: 10.1161/01.res.85.3.221.
19. Ahrens I, Domeij H, Topcic D, et al. Successful in vitro expansion and differentiation of cord blood derived CD34+ cells into early endothelial progenitor cells reveals highly differential gene expression. *PLoS One.* 2011;6(8):e23210. doi: 10.1371/journal.pone.0023210.
20. Honold J, Lehmann R, Heeschen C, et al. Effects of granulocyte colony stimulating factor on functional activities of endothelial progenitor cells in patients with chronic ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(10):2238–2243. doi: 10.1161/01.ATV.0000240248.55172.dd.
21. Yamawaki-Ogata A, Fu XM, Hashizume R, et al. Therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in formed aortic aneurysms of a mouse model. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(5):e156–e165. doi: 10.1093/ejcts/ezu018.
22. Shoji M, Koba S, Kobayashi Y. Roles of bone-marrow-derived cells and inflammatory cytokines in neointimal hyperplasia after vascular injury. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1–8. doi: 10.1155/2014/945127.
23. Rotmans JI. In vivo cell seeding with anti-CD34 antibodies successfully accelerates endothelialization but stimulates intimal hyperplasia in porcine arteriovenous expanded polytetrafluoroethylene grafts. *Circulation.* 2005;112(1):12–18. doi: 10.1161/circulationaha.104.504407.
24. Larsen CC, Kligman F, Kottke-Marchant K, Marchant RE. The effect of RGD fluorosurfactant polymer modification of ePTFE on endothelial cell adhesion, growth, and function. *Biomaterials.* 2006;27(28):4846–4855. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.05.009.
25. Dohmen PM, Pruss A, Koch C, et al. Six years of clinical follow-up with endothelial cell-seeded small-diameter vascular grafts during coronary bypass surgery. *J Tissue Eng.* 2013;4:204173141350477. doi: 10.1177/2041731413504777.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лыков Александр Петрович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Центра новых технологий «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
Адрес: 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2, **тел.:** +7 (383) 335-93-32, **e-mail:** aplykov2@mail.ru,
SPIN-код: 4883-0887, **ORCID:** <http://orcid.org/orcid.org/0000-0003-4897-8676>

Повещенко Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клеточных технологий НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН, заведующая лабораторией клеточных технологий Центра новых технологий «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
Адрес: 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2, **тел.:** +7 (383) 335-93-32, **e-mail:** poveshchenkoov@yandex.ru,
SPIN-код: 1451-4467, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9956-0056>

Бондаренко Наталья Анатольевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Центра новых технологий «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
Адрес: 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2, **тел.:** +7 (383) 335-93-32, **e-mail:** bond80288@yandex.ru,
SPIN-код: 5722-7157, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8443-656X>

Суровцева Мария Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Центра новых технологий «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
Адрес: 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2, **тел.:** +7 (383) 335-93-32, **e-mail:** mfelde@ngs.ru,
SPIN-код: 5597-4170, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4752-988X>

Ким Ирина Иннокентьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Центра новых технологий «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
Адрес: 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2, **тел.:** +7 (383) 335-93-32, **e-mail:** kii5@mail.ru, **SPIN-код:** 2887-2812,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7380-2763>

Геномный анализ штаммов *Staphylococcus aureus* клональной линии 30 — возбудителей пищевой инфекции в Российской Федерации

Штаммы *Staphylococcus aureus* клонального комплекса 30 (СС30) являются возбудителями нозокомиальных/внебольничных инвазивных инфекций и возбудителями стафилококковых пищевых токсикоинфекций (ПТИ). В последние годы в России выявлены массовые вспышки ПТИ, вызванные штаммами *S. aureus* СС30, с тяжелым течением инфекции у контингента, не ассоциированного с группами риска. **Цель исследования** — сравнительный геномный анализ штаммов *S. aureus* СС30, выделенных при массовых вспышках ПТИ в Российской Федерации: *S. aureus* В-7738/В-7739 (Санкт-Петербург, 2013) и *S. aureus* В-7778/В-7779 (молодежный форум «Селигер», 2014); определение их филогенетической связи с геномами *S. aureus* СС30, депонированными в GenBank. **Методы.** Культуры *S. aureus*, выделенные при вспышке ПТИ на форуме «Селигер-2014», исследовали методами полимеразной цепной реакции и сиквенс-типирования. Штаммы *S. aureus* В-7778 и В-7779 изолировали от заболевших и от сотрудников пищеблока соответственно с последующим полногеномным секвенированием и филогенетическим анализом. Продукцию энтеротоксинов определяли с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты.** Штаммы *S. aureus* В-7778 и *S. aureus* В-7779 (Селигер-2014) идентичны по нуклеотидному составу, принадлежат к *sra*-типу t122 и сиквенс-типу 30, несут комплекс генов токсинов, ответственных за развитие пищевой токсикоинфекции. Выделение и идентификация штаммов *S. aureus* В-7738/В-7739 (СС30, ST30, *sra*-t2509) в Санкт-Петербурге в 2013 г. были описаны ранее. Геномы штаммов *S. aureus* В-7738/В-7739 и *S. aureus* В-7778/В-7779 сравнивали методом полногеномного SNP-типирования с 67 геномными последовательностями *S. aureus* СС30, представленными в GenBank. Показано, что штаммы *S. aureus* В-7738/В-7739 и *S. aureus* В-7778/В-7779 принадлежат к различным кластерам третьей «актуальной» клады СС30. Согласно SNP-анализу коровой части генома, штаммы *S. aureus* В-7738/В-7739 близки к типовому штамму *S. aureus* Vtn1260, тогда как для штаммов *S. aureus* В-7778/В-7779 показана филогенетическая обособленность среди геномов третьей клады *S. aureus* СС30. Подтверждена продукция этиологического фактора ПТИ — энтеротоксина А — штаммами *S. aureus* В-7738/В-7739 и В-7778/В-7779. **Заключение.** Проведен первый геномный анализ выделенных на территории Российской Федерации штаммов *S. aureus* — возбудителей пищевой инфекции. Выявлены и охарактеризованы два различных генетических клона *S. aureus* СС30, способных вызывать массовые вспышки ПТИ с тяжелым течением инфекции у контингента, не ассоциированного с группами риска. Геномы штаммов *S. aureus* В-7778/В-7779 (Селигер-2014) при SNP-типировании демонстрируют генетическую специфичность среди штаммов *S. aureus* СС30, депонированных в GenBank. Полногеномные последовательности штаммов *S. aureus* будут использованы в дальнейшем для генетического анализа циркулирующих в России через пищевую цепь клонов золотистого стафилококка.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, пищевая токсикоинфекция, полногеномный филогенетический анализ, однонуклеотидные полиморфизмы.

(Для цитирования: Абаев И.В., Скрябин Ю.П., Кисличкина А.А., Коробова О.В., Мицевич И.П., Мухина Т.Н., Богун А.Г., Дятлов И.А. Геномный анализ штаммов *Staphylococcus aureus* клональной линии 30 — возбудителей пищевой инфекции в Российской Федерации. *Вестник РАМН*. 2017;72 (5):346–354. doi: 10.15690/vramn889)

Обоснование

Бактерия *Staphylococcus aureus* является распространенным комменсалом кожи и носоглотки человека, при этом способна вызывать широкий спектр инфекционных заболеваний человека — от неосложненных кожных инфекций до таких тяжелых патологий, как пневмония, остеомиелит, эндокардит, сепсис и др. [1]. Среди наиболее распространенных инфекций *S. aureus* выделяются пищевые токсикоинфекции (ПТИ), связанные с токсигенными штаммами *S. aureus* [2], способными продуцировать один или более стафилококковых энтеротоксинов. Клиническая картина ПТИ развивается в течение нескольких часов после употребления контаминированной термостабильными энтеротоксинами пищи и связана с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта [3]. Основные симптомы заболевания включают тошноту, сильную рвоту, абдоминальные боли и повы-

шенное слюноотделение, сопровождаемые/не сопровождаемые диареей. При сильной потере жидкости может произойти обезвоживание организма и понижение артериального давления [4]. Как правило, стафилококковые ПТИ без лечения проходят в течение 24–48 ч после первых симптомов, но нередко протекают в тяжелой форме, что особенно характерно для групп риска — детей, людей старшего возраста и иммунокомпрометированных пациентов. По частоте встречаемости стафилококковые ПТИ занимают третье место в мире среди всех пищевых инфекций [5]. Данные по статистике стафилококковых ПТИ в России недоступны. В качестве примера можно привести Европейский союз, где в 2015 г. были зарегистрированы 434 вспышки стафилококковых ПТИ [6]. Считается, что реальная частота стафилококковых ПТИ сильно занижена, поскольку из-за ошибочного диагноза многочисленных спорадических эпизодов и небольшие вспышки не учитываются.

Среди возбудителей ПТИ преобладают метициллин-чувствительные штаммы *S. aureus* (Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA) по сравнению с метициллин-резистентными штаммами *S. aureus* (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), что, по-видимому, связано с отсутствием прямого селективного давления антибиотиков. Эволюционная активность золотистого стафилококка в последние десятилетия отмечена появлением новых клинически важных штаммов *S. aureus*, происхождение которых связано с мясным и молочным производством, что подчеркивает важность мониторинга клонов *S. aureus*, циркулирующих через пищевую цепь. Установлено, что ПТИ ассоциируются с определенными клональными группами *S. aureus* [7], в частности со штаммами клонального комплекса (Clonal complex, CC) 30. *S. aureus* CC30 — одна из наиболее распространенных клональных линий, связанных с вне- и внутрибольничными инфекциями [8]. Показана высокая эволюционная изменчивость генома CC30, что проявляется в способности адаптироваться к новым экологическим нишам. Исследования геномной структуры *S. aureus* CC30 позволили выявить в пределах клонального комплекса три монофилогенетических группы, клады с различной степенью адаптивной изменчивости и, в частности, с различным набором мобильных генетических элементов и генов вирулентности [9]. Первая клада объединяет штаммы клональной линии фагового типа 80/81, связанные с известным с середины 60-х годов пандемическим клоном MRSA. Во вторую кладу входят внутригоспитальные штаммы MRSA, которые характеризуются гипервирулентностью в экспериментах на модельных животных. Третья клада CC30 включает актуальные в современной медицине инвазивные штаммы *S. aureus*, ассоциированные прежде всего с такими инфекциями, как сепсис и персистирующая бактериемия.

Среди многочисленных опубликованных геномных последовательностей штаммов *S. aureus*, выделен-

ных в России, отсутствуют геномы штаммов *S. aureus* CC30 и штаммов *S. aureus* — возбудителей ПТИ. Следует отметить, что среди геномов штаммов *S. aureus* CC30, представленных в GenBank*, отсутствуют штаммы *S. aureus*, охарактеризованные как этиологические агенты ПТИ.

В данной работе описано выделение штаммов *S. aureus* B-7778 и B-7779 при расследовании массовой вспышки ПТИ на молодежном форуме «Селигер» в Тверской области в июле 2014 г. Методами сиквенс-типирования была установлена принадлежность штаммов *S. aureus* B-7778 и B-7779 к генетической линии CC30. Этой же генетической линии принадлежат штаммы *S. aureus* B-7738 и B-7739, изолированные при расследовании массовой вспышки ПТИ в Санкт-Петербурге в 2013 г. Выделение и идентификация штаммов *S. aureus* B-7738 и B-7739 были опубликованы нами ранее [10]. Характерной особенностью вспышек в Санкт-Петербурге и на молодежном форуме «Селигер» являлась тяжелая форма ПТИ у контингента, не связанного с группами риска при кишечных заболеваниях.

Цель исследования — сравнительный геномный анализ штаммов *S. aureus* CC30, выделенных при массовых вспышках ПТИ в Российской Федерации: *S. aureus* B-7738/B-7739 (Санкт-Петербург, 2013) и *S. au-*

* GenBank — база данных, находящаяся в открытом доступе, содержащая все аннотированные последовательности ДНК и РНК, а также последовательности закодированных в них белков. GenBank поддерживается Национальным центром биотехнологической информации США (NCBI), входящим в состав Национальных институтов здоровья в США, и доступен на бесплатной основе исследователям всего мира. GenBank получает и объединяет полученные в разных лабораториях данные более чем для 100 000 различных организмов.

I.V. Abaev, Yu.P. Skryabin, A.A. Kislichkina, O.V. Korobova, I.P. Mitsevich,
T.N. Mukhina, A.G. Bogun, I.A. Dyatlov

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russian Federation

Genomic Analysis of Food-Borne *Staphylococcus aureus* CC30 Strains in the Russian Federation

Staphylococcus aureus clonal complex (CC) 30 are associated with hospital-acquired and community-associated invasive infections and may cause outbreaks of staphylococcal food-borne infections (SFI). In recent years, severe SFI outbreaks caused by *S. aureus* CC30 in cohorts not linked to high-risk groups have been detected in Russia. **Aim:** The aim of the study is to conduct a comparative genomic analysis of *S. aureus* strains B-7778 and B-7779 isolated during widespread SFI outbreak at the International Youth Forum Seliger in 2014, and *S. aureus* strains B-7738 and B-7739 isolated during widespread SFI outbreak among construction personnel in Saint Petersburg in 2013. **Methods:** Seliger-2014 *S. aureus* cultures were screened by PCR and sequence typing. *S. aureus* strains B-7778 and B-7779 were isolated from clinic material and from food handlers, respectively. Draft genome sequencing and phylogenetic analysis of *S. aureus* strains B-7778 and B-7779 were carried out. The production of enterotoxin A was determined by the enzyme immunoassay. **Results:** *S. aureus* strain B-7778 isolated from 38 patients and *S. aureus* strain B-7779 isolated from two food handlers at the Forum Seliger-2014 have identical nucleotide sequences, belong to spa-type t122 and sequence-type 30, and carry a set of toxin genes being responsible for SFI manifestations. The core-genome SNP typing has shown that *S. aureus* B-7738/ B-7739 (St. Petersburg, 2013) and *S. aureus* B-7778/ B-7779 (Seliger, 2014) belong to different clusters of *S. aureus* CC30 clade 3. *S. aureus* B-7778/ B-7779 not closely related with major clusters of *S. aureus* CC30. The production of enterotoxin A, SFI etiological factor, by *S. aureus* strains B-7738, B-7739, B-7778, and B-7779 has been confirmed. **Conclusion:** The genomic analysis of SFI-associated *S. aureus* strains isolated in Russia has been conducted for the first time. Two different genetic clones of *S. aureus* CC30 which are able to cause severe SFI outbreaks in cohorts not linked to high-risk groups have been identified and characterized. SNP typing of Seliger-2014 *S. aureus* genomes has revealed their genetic specificity among known strains of *S. aureus* CC30. Identified genome sequences of SFI-associated strains will be used for further studies *S. aureus* clones circulating through the food chain in Russia.

Key words: *Staphylococcus aureus*, Foodborne Diseases, Genome Phylogenetic Analysis, Single Nucleotide Polymorphism.

(For citation: Abaev IV, Skryabin YuP, Kislichkina AA, Korobova OV, Mitsevich IP, Mukhina TN, Bogun AG, Dyatlov IA. Genomic Analysis of Food-Borne *Staphylococcus aureus* CC30 Strains in the Russian Federation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72 (5):346–354. doi: 10.15690/vramn889)

reus В-7778/В-7779 (молодежный форум «Селигер», 2014); определение их филогенетической связи с геномами *S. aureus* СС30, депонированными в GenBank.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одномоментное наблюдательное неконтролируемое моноцентровое исследование.

Критерии соответствия

В исследование были включены все изоляты *S. aureus*, выделенные при вспышке острой кишечной инфекции на молодежном форуме «Селигер» в июле 2014 г., и штаммы *S. aureus* В-7738 и В-7739, выделенные при вспышке ПТИ в Санкт-Петербурге в 2013 г.

Условия проведения

Исследование проведено в Государственном научном центре прикладной микробиологии и биотехнологии (Оболенск).

Продолжительность исследования

Включенные в исследование изоляты *S. aureus* были выделены в процессе расследования вспышки ПТИ на молодежном форуме «Селигер» с 20 по 30 июля 2014 г.

Исходы исследования

Изоляты *S. aureus* генотипировали методом анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов продуктов амплификации переменного региона коагуляционного гена (*coa*-ПЦР-ПДРФ) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) со специфическими олигонуклеотидными праймерами. При сиквенс-типировании анализировали последовательность ампликонов. По результатам генотипического анализа идентифицировали штаммы *S. aureus* — возможные возбудители ПТИ, для которых определяли геномную нуклеотидную последовательность и проводили полногеномный филогенетический анализ.

Методы регистрации исходов

В исследовании использовали изолированные во время вспышки ПТИ в Российской Федерации в 2013 г. штаммы *S. aureus* В-7738 и В-7739 из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболенск», а также референсные штаммы *S. aureus* из Американской коллекции типовых культур (ATCC): MRSA252 (ATCC BAA-1720), MSSA476 (ATCC BAA-1721), Mu50 (ATCC 700699), MW2 (ATCC BAA-1707), USA300_TCH1516 (ATCC BAA-1717).

Видовую идентификацию микроорганизмов выполняли с помощью системы MALDI Biotyper (Bruker, Франция). Для определения чувствительности к антибиотикам использовали систему Vitec-2 (bioMérieux, Франция), включая следующие маркеры: бензилпенициллин, ванкомицин, гентамицин, клиндамицин, линезолид, левофлоксацин, моксифлоксацин, мупироцин, нитрофурантоин, оксациллин, рифампицин, тобрамицин, тейкопланин, тетрациклин, тайгетциклин, триметоприм/сульфаметоксазол, фосфомицин, фузидовая кислота, эритромицин.

Выделение тотальной ДНК штаммов *S. aureus* для ПЦР проводили с использованием набора GeneJET Genomic DNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific, США) согласно инструкции производителя.

Генотипирование исследуемых образцов выполнили методом ПЦР и сиквенс-типирования. При *spa*-типировании определяли последовательность переменного региона гена белка A согласно инструкциям сервера Ridom SpaServer (<http://spaserver.ridom.de/>). Мультилокусное сиквенс-типирование (Multi-locus sequence typing, MLST) штаммов *S. aureus* провели в соответствии с данными сервера saureus.mlst.net (<http://www.saureus.mlst.net/>). Для определения генов энтеротоксинов А, В, С, D, Е; генов энтеротоксинподобных белков Q, I, M, N, O, U; гена токсина синдрома токсического шока, генов α - и β -гемолизина, генов лейкоцидина Пантона–Валентайна и лейкоцидина lukED использовали специфические олигонуклеотидные праймеры [11–14].

Coa-ПЦР-ПДРФ анализ осуществляли по методике Hookey с использованием рестрикционной эндонуклеазы AluI [15]. *Coa*-ПЦР-ПДРФ паттерны представляли в виде цифрового кода: первое число соответствует размеру ПЦР продукта, затем указаны размеры рестриционных AluI-фрагментов.

Иммуноферментный анализ для отдельного определения стафилококковых энтеротоксинов с помощью набора Ridascreen SET A, B, C, D, E (R-Biopharm AG, Германия) (<http://www.r-biopharm.com/products/food-feed-analysis/microbiology-hygiene/staphylococcal-enterotoxin-set/item/ridascreen-set-abcde>) проводили согласно Методическим указаниям 4.2.2429-08 [16]. В качестве положительного контроля использовали продуценты энтеротоксина А штаммы *S. aureus* MRSA252 и MW2, в качестве отрицательного контроля — штаммы *S. aureus* MSSA476 и USA300_TCH1516.

Геномную ДНК штаммов *S. aureus* выделяли с использованием цетилтриметиламмония бромида [17]. Геномные библиотеки готовили с помощью набора Ion Plus Fragment Library Kit (Life Technologies, США). Секвенирование полученных геномных библиотек осуществляли на платформе Ion Torrent PGM (Life Technologies) с использованием чипа Ion 318™ Chip Kit (Life Technologies) и набора Ion PGM 400 Sequencing Kit (Life Technologies) согласно инструкциям фирмы-производителя (<http://ioncommunity.lifetechnologies.com>). Для сборки и аннотации использовали программу-ассемблер Newbler 2.9 (Roche, Швейцария) (<http://www.454.com/products/analysis-software/>) и сервер NCBI Prokaryotic Genome Annotation Pipeline [18].

Оценку межгеномной дистанции полногеномных последовательностей проводили на сервере Genome-to-Genome Distance Calculator (GGDC) (<http://ggdc.dsmz.de/>) [19]. Филогенетический анализ штаммов *S. aureus* выполняли с помощью полногеномного типирования, основанного на определении однонуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) в коровой части генома. Для этого использовали программы Wombac 2.0 (<https://github.com/tseemann/wombac>) и MEGA 7.0 [20]. Филогенетические связи определяли с использованием метода ближайшего соседа (Neighbor-joining) [21]. При формировании дерева длины ветвей соответствовали эволюционным дистанциям между штаммами. Эволюционные дистанции вычислены с использованием метода максимального правдоподобия (Maximum composite likelihood) [22] и пропорциональны числу SNP.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: статистический анализ результатов не проводился, за исключением

общей количественной характеристики результатов методами описательной статистики.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В июле 2014 г. при вспышке острой кишечной инфекции во время проведения молодежного форума «Селигер-2014» за медицинской помощью обратились 145 человек. Из числа обратившихся было госпитализировано 38 пациентов с клиническими симптомами, включавшими многократные рвоту и диарею, головокружение, судороги и головную боль. Из клинических образцов госпитализированных участников (фекальные массы) и сотрудников пищеблока (биоматериал из носоглотки и с поверхности рук) были получены микробные культуры, которые использовали для дальнейшего анализа.

Основные результаты исследования

Идентификация штаммов *S. aureus* В-7778 и В-7779 как этиологических агентов пищевых токсикоинфекций

Всего было изолировано 38 культур *S. aureus*, выделенных от заболевших участников форума «Селигер-2014» и 26 культур *S. aureus*, выделенных от сотрудников пищеблока форума «Селигер-2014». Все изоляты, кроме одного, были определены как MSSA и обладали чувствительностью ко всем исследованным лекарственным препаратам, за исключением бензилпенициллина. Изолят MRSA, полученный от сотрудника пищеблока, обладал устойчивостью к бензилпеницилину и оксациллину.

Для подтверждения стафилококковой природы острой кишечной инфекции была проведена идентификация штамма *S. aureus* — возможного возбудителя вспышки ПТИ. Для этого все полученные изоляты *S. aureus* исследовали методом *coa*-ПЦР-ПДРФ и тестировали на наличие генов суперантигенов и других генов вирулентности. При исследовании методом *coa*-ПЦР-ПДРФ для всех 38 изолятов, выделенных от заболевших участников форума «Селигер-2014», был идентифицирован единственный вариант ПДРФ паттерна — 433/219;214. Среди 26 изолятов, выделенных от сотрудников пищеблока, определено 10 вариантов *coa*-ПЦР-ПДРФ паттернов, причем один из вариантов был идентичен *coa*-ПЦР-ПДРФ паттерну 433/219;214, выделенному от заболевших. Изоляты *S. aureus* с вариантами *coa*-ПЦР-ПДРФ паттернов 433/219;214; 514/291,214,81; 676/243,219,214, выделенные от сотрудников пищеблока, показали наличие генов суперантигенов — энтеротоксина А (*sea*) и токсина синдрома токсического шока (*tst*). Единственный изолят с генотипом MRSA и паттерном 595/381;214 несет ген *tst*, но не *sea*. Остальные 19 изолятов, выделенные от сотрудников пищеблока, не содержали в составе генома генов суперантигенов (табл. 1).

Таблица 1. Генетические варианты изолятов *S. aureus*, выделенные при вспышке пищевой токсикоинфекции на форуме «Селигер-2014»

Изоляты (число)	<i>coa</i> -ПЦР-ПДРФ паттерны	Маркеры	Генотип
От заболевших (38)	433/219;214	<i>sea</i> , <i>tst</i> , MSSA	t122, ST30, CC30
От сотрудников (2)	433/219;214	<i>sea</i> , <i>tst</i> , MSSA	t122, ST30, CC30
От сотрудников (2)	514/291,214,81	<i>sea</i> , <i>tst</i> , MSSA	t012, ST30, CC30
От сотрудников (2)	676/243,219,214	<i>sea</i> , <i>tst</i> , MSSA	t9413, ST60, CC22
От сотрудников (1)	595/381;214	<i>tst</i> , MRSA	t1671, ST28, CC25
От сотрудников (19)	6 вариантов паттернов	MSSA	н/д

Примечание. н/д — нет данных.

Для изолятов *S. aureus* с *coa*-ПЦР-ПДРФ паттернами 433/219;214; 514/291,214,81; 595/381;214; 676/243,219,214 выполнили *spa*-типирование и определили сиквенс-тип (Sequence type, ST). Генотип изолятов от заболевших и сотрудников с ПДРФ паттерном 433/219;214 был установлен как *spa*-тип t122 и ST30. В составе генома изолятов *S. aureus* с паттерном 433/219;214 были выявлены гены энтеротоксинподобных белков Q, I, M, N, O, U и показано отсутствие генов энтеротоксинов В, С, D и Е, генов лейкоцидина Пантона–Валентайна и лейкоцидина lukED. Согласно вышеприведенным данным, все изоляты, выделенные от заболевших, обладают идентичным генотипом и могут быть отнесены к штамму *S. aureus* В-7778 с генотипом CC30, ST30, t122, *sea*, *tst*. Два изолята, выделенные от сотрудников пищеблока, с ПДРФ паттерном 433/219;214 относятся к близкородственному (или идентичному) штамму *S. aureus* В-7779 с генотипом CC30, ST30, t122, *sea*, *tst*. Другие генотипы изолятов *S. aureus*, выделенные от сотрудников пищеблока, с ПДРФ паттернами 514/291,214,81 и 676/243,219,214 соответствовали *spa*-типу t012 и ST30 и *spa*-типу t9413 и ST22 соответственно (см. табл. 1). Для изолята MRSA определены *spa*-тип t1671 и ST28.

Определение продукции энтеротоксина А штаммами *S. aureus* В-7778 и В-7779

Штаммы *S. aureus* CC30 В-7778 и В-7779, выделенные при расследовании вспышки ПТИ на молодежном форуме «Селигер-2014», и *S. aureus* В-7738 и В-7739, изолированные во время вспышки ПТИ в Санкт-Петербурге в 2013 г., исследовали на продукцию энтеротоксинов с помощью теста Ridascreen SET A, B, C, D, E (R-Biopharm AG, Германия). Во внеклеточной фракции, продуцируемой указанными штаммами, установлено присутствие SEA. Другие «классические» энтеротоксины (В, С, D или Е) не выявлены.

Полногеномное секвенирование штаммов *S. aureus* В-7778 и В-7779

Полногеномное секвенирование штаммов *S. aureus* В-7778 и В-7779 проводили на платформе Ion Torrent PGM с использованием чипа Ion 318 Chip Kit и химии Ion PGM Reagents 400 Kit (Life Technologies, США). Всего было получено 705 890 и 1 354 128 ридов с покрытием ×54 и ×112 соответственно. В программе Newbler 2.9 (Roche, Швейцария) для геномов штаммов В-7778 и В-7779 было собрано 80 и 72 контигов соответственно с размерами контигов более 200 пар нуклеотидов. G+C состав геномов составляет 32,7%. Аннотацию провели с использованием программы NCBI Prokaryotic Genome Annotation Pipeline. Полногеномные последовательности штаммов *S. aureus* В-7778 и В-7779, а также ранее полученные полногеномные последовательности штаммов *S. aureus* В-7738 и В-7739 были депонированы в базе данных NCBI GenBank (табл. 2). В табл. 2 приведена информация, свя-

Таблица 2. Аннотированные геномы *S. aureus* В-7738, В-7739, В-7778 и В-7779

Штамм	Источник выделения	Контиги	Гены	ОРС	Рег. номер
В-7738	Пищевой продукт	75	2,859	2,798	LWRA00000000
В-7739	Клинические выделения	94	2,869	2,804	LWRB00000000
В-7778	Клинические выделения	80	2,809	2,744	LWRC00000000
В-7779	Биоматериал сотрудников пищеблока	72	2,809	2,744	LWRD00000000

Примечание. ОРС — открытые рамки считывания.

званная с аннотированными геномами: источник выделения штамма *S. aureus*, общее число контигов с размерами более 200 пар нуклеотидов, общее число генов, число открытых рамок считывания (ОРС), регистрационный номер в базе данных NCBI GenBank (Рег. номер).

Оценка межгеномной дистанции штаммов В-7738/В-7739 и В-7778/В-7779

На сервере GGDC (<http://ggdc.dsmz.de/>) определяли степень близости геномов штаммов *S. aureus*, выделенных в рамках расследования одной вспышки. Оценка межгеномной дистанции на сервере GGDC для каждой сравниваемой пары штаммов (В-7738/В-7739 и В-7778/В-7779) дала значение 0,0001, что соответствует дистанции между нуклеотидными последовательностями одного генома, полученными в двух независимых экспериментах. Аналогичные данные об идентичности сравниваемых геномов были получены при использовании программ Wombac 2.0 и MEGA 7.0 при SNP-типировании коровых последовательностей указанных штаммов. Различия между штаммами В-7738 и В-7739 соответствовали 1 SNP, а между штаммами В-7778 и В-7779 — 3 SNP.

Филогенетический анализ

Для определения филогенетических связей штаммов *S. aureus* В-7738, В-7739, В-7778 и В-7779 выбирали из представленных в GenBank геномов *S. aureus* последовательности с максимальными показателями геномной близости к геному штамма *S. aureus* В-7778. Для этого с помощью сервиса NCBI Genome Neighbor report определили 67 геномных последовательностей с симметричной идентичностью до 96,5758% и идентичностью при разрывах до 99,9683% по отношению к геному штамма *S. aureus* В-7778. На основе полногеномного SNP-типирования коровой части генома, проведенного в Wombac 2.0, для 71 генома *S. aureus* построили филогенетическое дерево в MEGA 7.0. Все взятые в исследование геномы по результатам филогенетического анализа относятся к СС30 и формируют три монофилетических клады (рис. 1): клада клональной линии фагового типа 80/81 из восьми штаммов, включая референс-штамм 55-2053 (GenBank: CP002388), обозначена как А; клада гипервирулентных для мышей штаммов MRSA из восьми штаммов, включая референс-штамм TCH60 (GenBank: CP002110), обозначена как В; клада «актуальных» штаммов *S. aureus* из 55 штаммов с референс-штаммами MRSA252 (GenBank: BX571856) и MN8 (GenBank: CM000952) обозначена как С.

Выявлено разделение «актуальной» клады СС30 на два больших кластера — кластер С1, в который входят штаммы *S. aureus*, близкие к референс-штамму MRSA252, и кластер С2, включающий штаммы *S. aureus*, близкие к референс-штамму MN8 (см. рис. 1, 2). Согласно полученным данным, штаммы *S. aureus* В-7738 и В-7739 (Санкт-Петербург, 2013) и штаммы *S. aureus* В-7778 и В-7779 (Селигер, 2014) принадлежат к различным кластерам третьей «актуальной» клады СС30 (см.

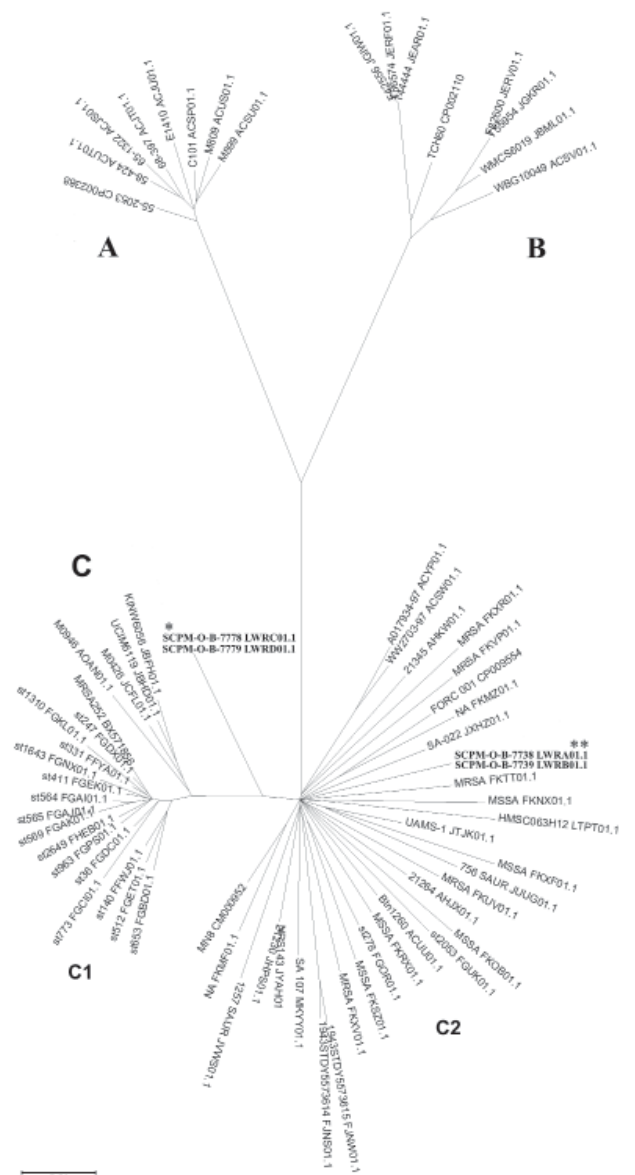


Рис. 1. Дендрограмма, построенная с использованием метода neighbor-joining на основании SNP-анализа 71 генома *S. aureus* СС30, депонированного в GenBank. Общее число выявленных полиморфизмов корового генома СС30 составляет 7729 нуклеотидов

Примечание. * — позиции штаммов В-7738 и В-7739 (Санкт-Петербург, 2013), ** — позиции штаммов В-7778 и В-7779 (Селигер, 2014). Буквенными обозначениями А, В и С указаны клады СС30, С1 и С2 — кластеры клады С.

рис. 1). Штаммы В-7738 и В-7739 относятся к кластеру С2 и показывают наибольшую близость к референс-штамму Btn1260 (GenBank: ACUU01). Штаммы В-7778 и В-7779 (Селигер, 2014) равноудалены от двух основных кластеров «актуальной» клады, что демонстрирует степень их филогенетической обособленности (рис. 2).



Рис. 2. Дендрограмма, построенная с использованием метода neighbor-joining на основании SNP-анализа 55 геномов *S. aureus* CC30, принадлежащих штаммам третьей «актуальной» клады CC30. Общее число выявленных полиморфизмов корового генома третьей клады CC30 составляет 6337 нуклеотидов

Примечание. * — позиции штаммов В-7738 и В-7739 (Санкт-Петербург, 2013), ** — позиции штаммов В-7778 и В-7779 (Селигер, 2014). Буквенными обозначениями С1 и С2 указаны кластеры клады С.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Штамм *S. aureus* В-7778, выделенный от заболевших участников форума «Селигер-2014», и штамм *S. aureus* В-7779, выделенный от сотрудников пищеблока форума «Селигер-2014», идентичны по нуклеотидному составу, относятся к *spa*-типу t122 и сиквенс-типу 30 клонального комплекса 30, несут комплекс генов токсинов, ответственных за развитие пищевой инфекции (гены *sea*, *tst*, *seq*, *sei*, *sem*, *sen*, *seo* и *seu*), продуцируют стафилококковый энтеротоксин А. По результатам полногеномного SNP-типирования показано, что штаммы *S. aureus* В-7778 и В-7779 филогенетически обособлены от других штаммов третьей «актуальной» клады CC30 и неродственны штаммам *S. aureus* В-7738 и В-7739, выделенным во время вспышки ПТИ в Санкт-Петербурге в 2013 г.

Обсуждение основного результата исследования

В ФБУН «ГНЦ ПМБ» в 2013–2016 гг. расследовали ряд вспышек пищевой инфекции стафилококковой этиологии с целью идентификации штаммов *S. aureus* — возбудителей ПТИ и определения возможных источников инфекции. Как известно, к группам риска при пищевых инфекциях относят детей, людей старшего возраста и иммунокомпрометированных пациентов. В большинстве случаев ПТИ были связаны с учащимися начальных школ. Однако при расследовании двух вспышек ПТИ была выявлена тяжелая форма заболевания у контингента, не ассоциированного с группами риска. При вспышке

ПТИ среди строительных рабочих в Санкт-Петербурге в 2013 г. [10] заболели 363 человека, 223 из них были госпитализированы, 7 — в тяжелом состоянии поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии. В результате расследования было идентифицировано два штамма — штамм *S. aureus* В-7738, выделенный из пищевого продукта, и штамм *S. aureus* В-7739, выделенный из клинического материала, полученного от заболевших. Оба штамма имели идентичные генотип (*spa*-тип t2509, ST30, CC30), ген токсина синдрома токсического шока (*tst*), комплекс генов энтеротоксинов и энтеротоксинподобных белков (*sea*, *seq*, *sei*, *sem*, *sen*, *seo* и *seu*). На молодежном форуме «Селигер-2014» при вспышке ПТИ стафилококковой этиологии также наблюдалась картина массового поражения контингента, не принадлежавшего к группам риска. Штаммы *S. aureus* В-7778 и В-7779, выделенные на форуме «Селигер-2014», были отнесены к той же клональной группе (CC30) и сиквенс-типу (ST30), что и штаммы *S. aureus*, выделенные в Санкт-Петербурге в 2013 г.

Следует подчеркнуть, что факт выделения изолятов *S. aureus* при вспышке пищевой инфекции не может служить подтверждением стафилококковой природы вспышки. Это связано с широкой распространенностью и высокой частотой выделения золотистого стафилококка при патологиях человека, вызванных другими инфекционными агентами. Для подтверждения стафилококковой этиологии инфекции необходимо генетическое типирование изолятов *S. aureus*. Нуклеотидная последовательность варибельного региона видоспецифического гена *coa* является надежным маркером генетических линий *S. aureus* и используется для быстрого и экономически эффективного типирования клинических изолятов методом *coa*-ПЦР-ПДРФ. Использованный нами подход при расследовании вспышек ПТИ предусматривает амплификацию варибельного региона гена коагулазы с последующим гидролизом рестриктазой *AluI* и позволяет в течение нескольких часов после выделения чистой культуры определить наличие или отсутствие в полученных на исследование образцах биоматериала изолятов *S. aureus* с идентичными *coa*-ПЦР-ПДРФ паттернами. Идентичные *coa*-ПЦР-ПДРФ паттерны являются необходимым условием признания принадлежности исследуемых изолятов к одной генетической линии *S. aureus*. Отсутствие доминантной линии *S. aureus* с идентичным *coa*-ПЦР-ПДРФ паттерном среди изолятов, выделенных от заболевших, свидетельствует об ошибочности определения стафилококковой природы расследуемой вспышки ПТИ.

При исследовании 38 изолятов *S. aureus*, выделенных от заболевших участников форума «Селигер-2014», был выявлен единственный вариант *coa*-ПЦР-ПДРФ паттерна — 433/219;214. Все изоляты с данным *coa*-ПЦР-ПДРФ паттерном несли комплекс генов токсинов, ответственных за развитие пищевой инфекции: ген энтеротоксина А, ген токсина синдрома токсического шока и генов энтеротоксинподобных белков. Дальнейшее типирование позволило идентифицировать возбудитель вспышки ПТИ на форуме «Селигер-2014» — штамм *S. aureus* В-7778 с генотипом CC30, ST30, t122. Дополнительно стоит отметить высокий титр и клональную чистоту культуры штамма *S. aureus* В-7778 в клинических образцах (фекальных массах), взятых у заболевших участников форума «Селигер-2014», что может служить характерным показателем инфекционного процесса. Штамм *S. aureus* В-7779, изолированный из образцов биоматериала, полученных с поверхности рук двух сотрудников пищеблока форума «Селигер-2014», является идентичным штамму *S. aureus*

В-7778. По результатам исследований, сотрудники пищеблока могут быть определены как наиболее вероятный источник штамма *S. aureus* В-7778 — возбудителя вспышки на форуме «Селигер-2014».

Для оценки общей эпидемиологической обстановки следует отметить, что от сотрудников пищеблока форума «Селигер-2014» было выделено еще два штамма *S. aureus* с генетическими маркерами, которые соответствуют возможным возбудителям ПТИ: это штаммы *S. aureus* с генотипами: СС30, ST30, t012, *sea*, *tst* и СС22, ST60, t9413, *sea*, *tst* (см. табл. 1).

Таким образом, две массовые вспышки пищевой инфекции (в Санкт-Петербурге в 2013 г. и Тверской области в 2014 г.) были вызваны штаммами *S. aureus* клонального комплекса СС30 и характеризовались поражением контингента, не ассоциированного с группами риска. Штаммы *S. aureus*, обладающие сходными эпидемиологическими характеристиками, повышенными вирулентными свойствами, исследовали на геномном уровне методом полногеномного SNP анализа. Филогенетический анализ показал, что штаммы *S. aureus* В-7738, В-7739, В-7778 и В-7779 уверенно позиционируются как члены третьей «актуальной» клады СС30, в которую входят современные клинические штаммы СС30. Клада состоит из внутригоспитальных штаммов MRSA, типичным представителем которых является штамм MRSA252 (ST36), и клинических инвазивных штаммов MRSA или MSSA (ST30), которые часто ассоциируются с бактериемией, инфекционным эндокардитом и остеомиелитом [23]. Известно, что ген токсина синдрома токсического шока преимущественно ассоциируется со штаммами третьей клады СС30. Характерную способность к хронической персистенции в организме человека штаммов третьей клады СС30 связывают с повышенной эффективностью колонизации и биопленкообразования, а также с высоким содержанием псевдогенов [9].

SNP анализ геномов *S. aureus*, выбранных по степени близости к геному штамма *S. aureus* В-7778 с помощью сервиса NCBI Genome Neighbor report, выявил наличие в третьей кладе СС30 двух обособленных кластеров — кластер С1, в который входят штаммы *S. aureus*, близкие к референс-штамму MRSA252, и кластер С2, который включает штаммы MRSA и MSSA, близкие к референс-штамму MN8 (см. рис. 2). Штаммы *S. aureus* В-7738/В-7739 (СС30, ST30, t2509), выделенные в Санкт-Петербурге в 2013 г., входят в состав кластера С2 и наиболее близки к типовому штамму *S. aureus* Btn1260 (ST30, t012). Геномы штаммов *S. aureus* В-7778/В-7779 (СС30, ST30, t122), выделенные при вспышке ПТИ на форуме «Селигер-2014», демонстрируют филогенетическую удаленность от геномов кластера С1 и кластера С2. Таким образом, филогенетический анализ 71 штамма *S. aureus* СС30 выявил наличие SNP, специфичных для геномов штаммов *S. aureus* В-7778/В-7779. Анализ возможной роли таких SNP в повышении вирулентных свойств штаммов *S. aureus* В-7778/В-7779 является задачей дальнейшего исследования. Данные о полногеномных последовательностях штаммов *S. aureus* СС30, изолированных на территории Российской Федерации, в настоящий момент ограничены описанными в статье геномами, что не позволяет оценить распространенность генетической линии, представленной штаммами *S. aureus* В-7778/В-7779, в России.

По данным Ridom SpaServer (spaServer.ridom.de), *spa*-тип t122, которому принадлежат штаммы *S. aureus* В-7778/В-7779 (Селигер-2014), встречается среди депонированных на сервере штаммов с частотой 0,16%,

причем большинство штаммов *S. aureus* с *spa*-типом t122 изолированы в последние годы в Западной Европе. Среди взятых нами для SNP анализа 67 геномов *S. aureus*, депонированных в GenBank, к *spa*-типу t122 относится геном штамма *S. aureus* 21345 (см. рис. 2). По результатам SNP анализа коровой части генома, штамм *S. aureus* 21345 состоит в кластере С2, что подтверждает отсутствие генетической близости к штаммам *S. aureus* В-7778/В-7779. Этот пример демонстрирует принципиальное различие по информативности типирования между методами, основанными на SNP в пределах единичных генов, и методами, включающими сравнение SNP на уровне генома.

SNP анализ коровой части генома выявил генетическую специфичность штаммов *S. aureus* В-7778/В-7779 (Селигер-2014) и близость штаммов *S. aureus* В-7738/В-7739 (Санкт-Петербург, 2013) к типовым представителям кластера С1 третьей клады *S. aureus* СС30. Можно предположить, что особенности указанных штаммов как этиологических агентов стафилококковых ПТИ с повышенными вирулентными свойствами и сходными эпидемиологическими характеристиками будут связаны с мобильной частью генома *S. aureus*. Дальнейшие исследования предусматривают сравнительный анализ мобильных генетических элементов в геномах штаммов *S. aureus* В-7738/В-7739 и В-7778/В-7779 и геномов штаммов *S. aureus* СС30, депонированных в GenBank. Поиск возможной связи между способностью некоторых штаммов *S. aureus* вызывать массовые вспышки ПТИ и определенными мобильными генетическими структурами, способствующими повышению вирулентных свойств данных штаммов, представляет определенный интерес для практического здравоохранения.

Заключение

Клональный комплекс *S. aureus* 30 характеризуется генетической пластичностью, что выражается эффективной адаптацией к различным экологическим нишам. При анализе вспышек пищевых токсикоинфекций на территории Российской Федерации выявлены два различных генетических клона *S. aureus* СС30, способных вызывать вспышки ПТИ с тяжелым течением инфекции у контингента, не ассоциированного с группами риска, что можно оценить как опасное расширение вирулентных свойств исследуемых штаммов. Проведен первый геномный анализ выделенных на территории Российской Федерации штаммов *S. aureus* — возбудителей пищевой инфекции. Полученные в работе данные будут использованы в дальнейшем для анализа генетической специфики циркулирующих в России через пищевую цепь штаммов *S. aureus*.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке НИР 049 «Мониторинг и изучение свойств возбудителей пищевых и госпитальных инфекций, разработка средств их диагностики» Роспотребнадзора.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(9):629–641. doi: 10.1038/nrmicro2200.
- Kadariya J, Smith TC, Thapaliya D. Staphylococcus aureus and staphylococcal food-borne disease: an ongoing challenge in public health. *Biomed Res Int*. 2014;2014:827965. doi: 10.1155/2014/827965.
- Balaban N, Rasooly A. Staphylococcal enterotoxins. *Int J Food Microbiol*. 2000;61(1):1–10. doi: 10.1016/S0168-1605(00)00377-9.
- Argudín MÁ, Mendoza MC, Rodicio MR. Food poisoning and Staphylococcus aureus enterotoxins. *Toxins (Basel)*. 2010;2(7):1751–1773. doi: 10.3390/toxins2071751.
- Murray RJ. Recognition and management of Staphylococcus aureus toxin-mediated disease. *Intern Med J*. 2005;35 Suppl 2:S106–119. doi: 10.1111/j.1444-0903.2005.00984.x.
- The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015. *EFSA Journal*. 2016;14(12):e04634. doi: 10.2903/j.efsa.2016.4634.
- Sato Y, Omoe K, Naito I, et al. Molecular epidemiology and identification of a Staphylococcus aureus clone causing food poisoning outbreaks in Japan. *J Clin Microbiol*. 2014;52(7):2637–2640. doi: 10.1128/Jcm.00661-14.
- Nienaber JJ, Sharma Kuinkel BK, Clarke-Pearson M, et al. Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus endocarditis isolates are associated with clonal complex 30 genotype and a distinct repertoire of enterotoxins and adhesins. *J Infect Dis*. 2011;204(5):704–713. doi: 10.1093/infdis/jir389.
- McGavin MJ, Arsic B, Nickerson NN. Evolutionary blueprint for host- and niche-adaptation in Staphylococcus aureus clonal complex CC30. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:48. doi: 10.3389/fcimb.2012.00048.
- Онищенко Г.Г., Абаев И.В., Дятлов И.А., и др. Молекулярно-генетическая идентификация штамма Staphylococcus aureus — возбудителя пищевой токсикоинфекции при вспышке в Санкт-Петербурге в 2013 г. // *Вестник Российской академии наук*. — 2014. — Т. 69. — №9–10 — С. 33–38. [Onishchenko GG, Abaev IV, Dyatlov IA, et al. Molecular genetic identification of Staphylococcus aureus strain, caused a foodborne illness outbreak in St. Petersburg in 2013. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69(9–10):33–38. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v69i9-10.1129.
- Mehrotra M, Wang G, Johnson WM. Multiplex PCR for detection of genes for Staphylococcus aureus enterotoxins, exfoliative toxins, toxic shock syndrome toxin 1, and methicillin resistance. *J Clin Microbiol*. 2000;38(3):1032–1035.
- Xie Y, He Y, Gehring A, et al. Genotypes and toxin gene profiles of Staphylococcus aureus clinical isolates from China. *PLoS One*. 2011;6(12):e28276. doi: 10.1371/journal.pone.0028276.
- Takano T, Higuchi W, Zaraket H, et al. Novel characteristics of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains belonging to multilocus sequence type 59 in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(3):837–845. doi: 10.1128/AAC.01001-07.
- Tang JN, Chen J, Li HH, et al. Characterization of adhesin genes, staphylococcal nuclease, hemolysis, and biofilm formation among Staphylococcus aureus strains isolated from different sources. *Food-borne Pathog Dis*. 2013;10(9):757–763. doi: 10.1089/fpd.2012.1474.
- Hookey JV, Richardson JF, Cookson BD. Molecular typing of Staphylococcus aureus based on PCR restriction fragment length polymorphism and DNA sequence analysis of the coagulase gene. *J Clin Microbiol*. 1998;36(4):1083–1089.
- Метод определения стафилококковых энтеротоксинов в пищевых продуктах. Методические указания МУК 4.2.2429-08. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009. — 18 с. [Metod opredeleniya stafilokokkovykh enterotoksinov v pishchevykh produktakh. Metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.2429-08. Moscow: Federal'nyi tsentr gigeny i epidemiologii Rosspotrebнадзора; 2009. 18 p. (In Russ).]
- Wilson K. Preparation of genomic DNA from bacteria. *Curr Protoc Mol Biol*. 2001;Chapter 2:Unit 2.4. doi: 10.1002/0471142727.mb0204s56.
- Angiuoli SV, Gussman A, Klimke W, et al. Toward an online repository of Standard Operating Procedures (SOPs) for (Meta) genomic annotation. *OMICS*. 2008;12(2):137–141. doi: 10.1089/omi.2008.0017.
- Meier-Kolthoff JP, Auch AF, Klenk HP, Göker M. Genome sequence-based species delimitation with confidence intervals and improved distance functions. *BMC Bioinformatics*. 2013;14:60. doi: 10.1186/1471-2105-14-60.
- Kumar S, Stecher G, Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 7.0 for bigger datasets. *Mol Biol Evol*. 2016;33(7):1870–1874. doi: 10.1093/molbev/msw054.
- Saitou N, Nei M. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol Biol Evol*. 1987;4(4):406–425. doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040454.
- Tamura K, Nei M, Kumar S. Prospects for inferring very large phylogenies by using the neighbor-joining method. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(30):11030–11035. doi: 10.1073/pnas.0404206101.
- Fowler VG, Nelson CL, McIntyre LM, et al. Potential associations between hematogenous complications and bacterial genotype in Staphylococcus aureus infection. *J Infect Dis*. 2007;196(5):738–747. doi: 10.1086/520088.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Абаев Игорь Валентинович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии
Адрес: 142279, Московская область, Серпуховский район, поселок Оболенск, **тел.:** +7 (496) 736-01-47,
e-mail: abaev@obolensk.org, **SPIN-код:** 2519-8672, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2724-557X>

Скрябин Юрий Павлович, научный сотрудник лаборатории Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии
Адрес: 142279, Московская область, Серпуховский район, поселок Оболенск, **тел.:** +7 (496) 736-00-03,
e-mail: sjurikp@gmail.com, **SPIN-код:** 1170-6671, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5748-995X>

Кисличкина Ангелина Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии
Адрес: 142279, Московская область, Серпуховский район, поселок Оболенск, **тел.:** +7 (496) 736-00-03,
e-mail: angelinakislichkina@yandex.ru, **SPIN-код:** 5889-4331, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8389-2494>

Коробова Ольга Васильевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии

Адрес: 142279, Московская область, Серпуховский район, поселок Оболенск, **тел.:** +7 (496) 736-00-03, **e-mail:** o.v.korobova@yandex.ru, **SPIN-код:** 8360-3567, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7068-3236>

Мицевич Ирина Петровна, старший научный сотрудник лаборатории Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии

Адрес: 142279, Московская область, Серпуховский район, поселок Оболенск, **тел.:** +7 (496) 736-00-03, **e-mail:** mitzevich_i_p@obolensk.org, **SPIN-код:** 4234-0288, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2324-502X>

Мухина Татьяна Николаевна, научный сотрудник отдела Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии

Адрес: 142279, Московская область, Серпуховский район, поселок Оболенск, **тел.:** +7 (496) 736-00-03, **e-mail:** cecile98@rambler.ru, **SPIN-код:** 6858-5052, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5829-0512>

Богун Александр Геннадьевич, кандидат биологических наук, заведующий отделом Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии

Адрес: 142279, Московская область, Серпуховский район, поселок Оболенск, **тел.:** +7 (496) 736-00-03, **e-mail:** bogun62@mail.ru, **SPIN-код:** 8676-6644, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5454-2495>

Дятлов Иван Алексеевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии

Адрес: 142279, Московская область, Серпуховский район, поселок Оболенск, **тел.:** +7 (496) 736-00-03, **e-mail:** dyatlov@obolensk.org, **SPIN-код:** 6567-8380, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-1078-4585>

DOI: 10.15690/vramn883

Т.А. Морозова¹, Т.З. Керимов²¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Современные подходы к анализу дисфотопсий, оценка субъективной удовлетворенности и очковой независимости на фоне мультифокальной интраокулярной коррекции. Обзор

Основной целью имплантации мультифокальных интраокулярных линз является обеспечение качественного зрения на различных расстояниях без использования дополнительных методов коррекции, которые необходимы в случае имплантации монофокальных интраокулярных линз, когда пациенты вынуждены применять очки или контактные линзы для работы на дистанции, отличной от той, которая была определена ими как приоритетная. Анкетирование пациентов в послеоперационном периоде позволяет определить показатели качества жизни, удовлетворенность зрением вдаль, на промежуточной дистанции и вблизи в условиях различной освещенности, а также возможность заниматься различными видами деятельности. Высокая степень очковой независимости на фоне применения современных моделей мультифокальных интраокулярных линз определяет высокую степень послеоперационной субъективной удовлетворенности. Длительный отрезок времени в литературе обсуждался вопрос основного недостатка мультифокальной коррекции — риск развития световых явлений после хирургического вмешательства, в значительной степени снижающих удовлетворенность пациентов проведенным лечением и являющихся основной причиной эксплантации линз. Однако имплантация современных моделей мультифокальных линз является широко используемой методикой коррекции артефактической пресбиопии, доказавшей свою эффективность и безопасность в большом количестве клинических исследований. Данное сообщение основано на анализе 33 публикаций (32 клинических исследования и 1 метаанализ) в рецензируемых международных офтальмологических изданиях.

Ключевые слова: мультифокальные интраокулярные линзы, очковая независимость, субъективная удовлетворенность, дисфотопсии, фотические феномены.

(Для цитирования: Морозова Т.А., Керимов Т.З. Современные подходы к анализу дисфотопсий, оценка субъективной удовлетворенности и очковой независимости на фоне мультифокальной интраокулярной коррекции. Обзор. *Вестник РАМН*. 2017;72 (5):355–364. doi: 10.15690/vramn883)

355

Т.А. Morozova¹, T.Z. Kerimov²¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Modern Approaches to Dysphotopsia Analysis, Assessment of Patient Satisfaction and Spectacle Independence after Multifocal Intraocular Correction: Review

The core target of multifocal IOLs implantation is to provide advanced visual quality at different distances without spectacle or contact lenses that can be valuable when monofocal IOLs are implanted. Patients with monofocal IOLs need spectacles or contact lenses for the near and intermediate distance's vision. Multifocal intraocular lenses due to the optical part construction provide spectacle independence for patients in the postoperative period. The aim of this review was to analyze the modern approach to the several aspects of multifocal intraocular correction: spectacle independence, dysphotopsia, patient satisfaction. Patients' questionnaire after surgery provides the data for evaluation of the quality of life, vision satisfaction at all range of distances on different levels of illumination, and patient activities of daily living. During the long period, a photic phenomenon (dysphotopsia) had been discussed in the literature as the principal reason for decrease of patients satisfaction with the treatment and lens explantation. Recently, high grade of spectacle independence and low risk of photic phenomena after modern multifocal IOLs implantation determine high-level patient satisfaction after cataract surgery. Multifocal intraocular correction is the effective technology for restoring passive accommodation that the wide range of the clinical studies proved. This review analyzes 33 studies (32 clinical studies and 1 metaanalysis) published in international peer-reviewed targeted titles.

Key words: multifocal intraocular lenses, spectacle independence, patient satisfaction, dysphotopsia, photic phenomena, review.

(For citation: Morozova TA, Kerimov TZ. Modern Approaches to Dysphotopsia Analysis, Assessment of Patient Satisfaction and Spectacle Independence after Multifocal Intraocular Correction: Review. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017; 72(5):355–364. doi: 10.15690/vramn883)

Очковая независимость у пациентов после имплантации мультифокальных интраокулярных линз

Результаты клинических исследований, проводимых учеными разных стран, демонстрируют высокую степень очковой независимости у пациентов после имплантации мультифокальных интраокулярных линз (ИОЛ), чему уделяется особое внимание, поскольку данный критерий является прямым показателем эффективности лечения. Одним из последних исследований, затрагивающих вопрос изучения степени очковой независимости, является метаанализ E. Rosen с соавт. [1], в который были включены 63 публикации по данной теме. Суммарное количество пациентов составило 4066 человек, из них после имплантации мультифокальных ИОЛ различных конструкций (дифракционные, рефракционные, гибридные) 80,1% не нуждались в дополнительной очковой коррекции. Аналогичные результаты приведены в исследовании J. Kim и соавт. [2], в котором степень очковой независимости у трех групп пациентов, разделенных по силе добавки дифракционных мультифокальных интраокулярных линз Tecnis, составляла 87,0; 85,7 и 76,9% в 1-й (степень аддидации ИОЛ +2,75; Tecnis ZKB00), 2-й (степень аддидации ИОЛ +3,25; Tecnis ZLB00) и 3-й группе (степень аддидации ИОЛ +4,00 дптр.; Tecnis ZMB00) соответственно.

В исследовании V. Maurino и соавт. [3] принимали участие 188 пациентов, которым была проведена факоэмульсификация катаракты с билатеральной имплантацией дифракционных бифокальных ИОЛ AT LISA 809M (94 пациента) либо AcrySof ReSTOR SN6AD1 (94 пациента). Полная независимость от очков была отмечена у 69 (82,1%) из 84 пациентов в случае использования ИОЛ AT LISA 809M и у 66 (77,6%) из 85 в случае имплантации AcrySof ReSTOR SN6AD1. При анализе очковой независимости после имплантации дифракционных мультифокальных ИОЛ Tecnis ZMA00 (аддидация +4,00 дптр.) или ZMB00 (аддидация +4,00 дптр.) у пациентов с миопией высокой степени в исследовании T. Ogawa с соавт. [4] сообщается, что 81% пациентов (из 61 пациента, 96 глаз) обходились без использования очков в послеоперационном периоде.

Высокой степени очковой независимости удается достигнуть также после имплантации мультифокальных рефракционных ИОЛ с асимметричной оптикой. В исследовании G. Muñoz с соавт. [5] сообщается о 32 пациентах, которым была проведена билатеральная имплантация мультифокальной ИОЛ Lentis Mplus LS-312. По полученным данным, 84,4% пациентов после имплантации интраокулярной линзы обладали полной очковой независимостью в повседневной жизни.

Сопоставимая степень очковой независимости наблюдалась и у пациентов, которым были имплантированы мультифокальные ИОЛ с градиентной оптикой. В мультицентровом исследовании Б.Э. Малюгина и соавт. [6] сообщалось о 150 случаях монокулярной имплантации градиентной мультифокальной ИОЛ «Градиол-3» (разработана и произведена ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Фёдорова» и ООО «Репер-НН»). Результаты проведенного опроса пациентов (с помощью теста Visual Function Test, VF-14) показали, что 84% пациентов в послеоперационном периоде не нуждались в дополнительной очковой коррекции в течение дня, при вождении автомобиля и при длительной зрительной нагрузке вблизи.

В исследовании E. Marques и T. Ferreira [7], посвященном изучению качества зрения у пациентов после

билатеральной имплантации трифокальных дифракционных ИОЛ FineVision Micro F (30 глаз, 15 пациентов) либо AT Lisa Tri 839MP (30 глаз, 15 пациентов), была получена полная (100%) независимость от очков в послеоперационном периоде. По данным группы ученых во главе с F. Kretz [8], трифокальные ИОЛ AT Lisa tri 839MP способны предоставить статистически достоверно более высокие зрительные результаты на различных дистанциях по сравнению с бифокальными ИОЛ, а также обеспечить пациентам еще более высокую степень очковой независимости. По данным группы ученых, 96% пациентов (из 50 опрошенных) не испытывали необходимости в дополнительной очковой коррекции в послеоперационном периоде.

В случае имплантации мультифокальных ИОЛ с торическим компонентом Tecnis ZMT toric сообщается о 100% независимости от очков [9].

Как видно из данных исследований, имплантация мультифокальных интраокулярных линз предоставляет возможность пациентам в подавляющем большинстве случаев обойтись без использования дополнительных методов коррекции зрения в послеоперационном периоде.

Важным представляется сравнение степени очковой независимости у пациентов с мультифокальной и монофокальной интраокулярной коррекцией. В этом вопросе одним из самых наглядных является исследование M. Packer с соавт. [10], заказанное Агентством Департамента здравоохранения и социальных служб США (USFDA), посвященное клиническим испытаниям мультифокальной ИОЛ Tecnis ZM900 (244 глаза, 125 пациентов) и ее сравнению с монофокальной ИОЛ SeeOn 911A (245 глаз, 123 пациента). В работе была продемонстрирована высокая степень послеоперационной очковой независимости у пациентов с имплантированными мультифокальными ИОЛ по сравнению с группой пациентов, которым имплантировались монофокальные ИОЛ (84,8 и 5,2% соответственно).

Аналогичные высокие показатели степени очковой независимости были получены в исследовании T. Yamauchi с соавт. [11], в котором проводилась сравнительная оценка результатов билатеральной имплантации дифракционных мультифокальных ИОЛ Tecnis ZMA00 или Tecnis ZMB00 (аддидация +4,00 дптр., 32 пациента, и аддидация +4,00 дптр., 14 пациентов соответственно, составляющие первую группу — n=46) с монофокальными ИОЛ Tecnis ZA9003 или Tecnis ZCB00 (47 и 38 пациентов соответственно, составляющих вторую группу — n=85). Спустя 4,5 мес пациенты прошли итоговый тест по оценке качества зрения (VFQ-25), по результатам которого примерно 85% пациентов из группы с имплантированными мультифокальными ИОЛ обладали полной независимостью от очков и при этом существенно чаще обходились без очков при работе вблизи и на среднем расстоянии, чем пациенты группы с имплантированными монофокальными ИОЛ (табл. 1).

В исследовании X. Guo с соавт. [12] первой группе пациентов (20 пациентов, 40 глаз) была имплантирована мультифокальная ИОЛ AcrySof ReSTOR SN6AD1, второй группе пациентов — монофокальная ИОЛ AcrySof IQ SN60WF (20 пациентов, 40 глаз). Превосходство в степени очковой независимости было определено у пациентов из группы с имплантированными мультифокальными интраокулярными линзами как при зрении вблизи, так и на средней дистанции (рис. 1).

По данным исследования S. Shah с соавт. [13], 73,3% пациентов после имплантации мультифокальных ИОЛ AcrySof IQ ReSTOR не нуждались в очках, в то время как

Таблица 1. Степень очковой зависимости у пациентов с имплантированными мультифокальными (Tecnis ZMA00, Tecnis ZMB00) и монофокальными (Tecnis ZA9003, Tecnis ZCB00) интраокулярными линзами

Очковая зависимость пациентов, %		
Вдаль	Мультифокальные	8,7
	Монофокальные	21,2
На средней дистанции	Мультифокальные	2,2
	Монофокальные	20
Вблизи	Мультифокальные	15,2
	Монофокальные	88,2

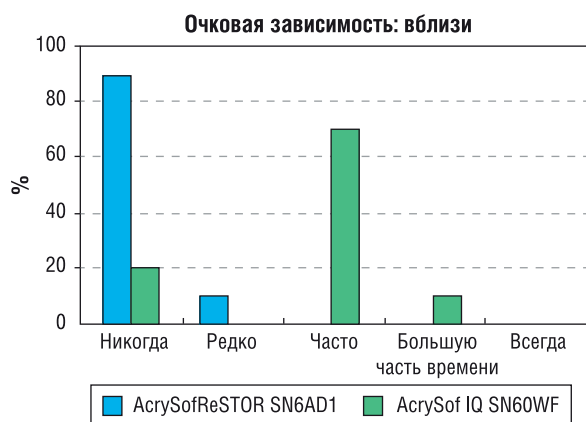
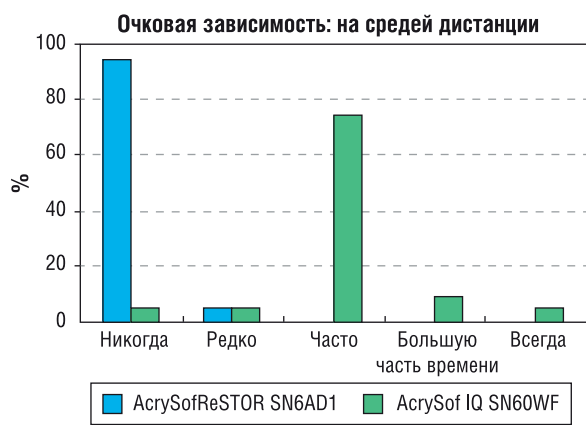
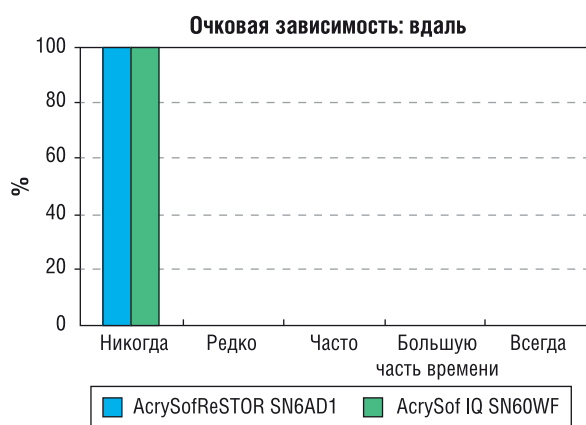


Рис. 1. Степень послеоперационной очковой зависимости на различных дистанциях у пациентов с мультифокальными (AcrySof ReSTOR SN6AD1) и монофокальными (AcrySof IQ SN60WF) интраокулярными линзами

после имплантации монофокальных ИОЛ AcrySof IQ лишь 25,3% пациентов не нуждались в использовании очковой коррекции.

На основании изученных литературных источников можно сделать вывод о высокой степени очковой независимости у пациентов после имплантации мультифокальных интраокулярных линз различных конструкций (дифракционных, рефракционных, гибридных и градиентных), что является одним из основных преимуществ данного вида ИОЛ перед монофокальными.

У бифокальных интраокулярных линз с меньшей величиной аддидации выявлена большая степень очковой независимости.

Трифокальные ИОЛ демонстрируют большую степень независимости от очковой коррекции в сравнении с бифокальными. Увеличения степени очковой независимости можно также добиться при билатеральной имплантации мультифокальных интраокулярных линз. Максимальная степень очковой независимости наблюдается на фоне имплантации торических мультифокальных ИОЛ.

Дисфотопсии на фоне мультифокальной интраокулярной коррекции

Возможность мультифокальных ИОЛ предоставлять высокую остроту зрения на различных дистанциях является следствием особенностей строения оптической части линзы, которая способна разделять световой поток на две или более частей и формировать соответствующее число фокусов на сетчатке. Однако данные конструктивные особенности могут провоцировать развитие световых явлений (фотических феноменов) в послеоперационном периоде. Нежелательные фотические феномены носят название дисфотопсии [14]. На данный момент в международной литературе выделены следующие фотические феномены:

- *halo* (круги светорассеяния) — ореол вокруг источника яркого света, наиболее заметный в условиях недостаточной освещенности;
- *glare* (ослепительный блеск) — ощущение ослепительно яркого света, снижение устойчивости к яркому свету, засветы, блики;
- *light streaks* — световые мелькания;
- *flare* — сверкание;
- *flashes* — вспышки;
- *arcs* — дуги;
- *rings* — кольца;
- *shadows* — тени;
- *darkspots* — черные точки;
- *crescents* — полумесяцы [15–17].

Современная классификация дисфотопсий разделяет их на положительные и отрицательные. К первым относятся *halo*, *glare*, *light streaks*, *flare*, *flashes*, *arcs*, *rings*: считается, что они вызываются избыточным количеством света. Ко второй группе относятся *shadows*, *darkspots*, *crescents*: пациенты сообщают о появлении данных феноменов, как правило, в условиях недостаточной освещенности [16].

Причины возникновения дисфотопсий изучались в исследовании В. Henderson и I. Geneva [18], основанном на анализе 59 публикаций. В итоге проведенной работы авторы пришли к выводу о наличии следующих причин дисфотопсий: форма края ИОЛ, гладкость края ИОЛ, толщина края ИОЛ, показатель преломления ИОЛ, размер зрачка, количество функциональной сетчатки в назальном сегменте, отек корнеального парацентеза, дис-

танция между радужкой и ИОЛ, количество пигмента в глазу, форма роговицы, мелкая/глубокая орбита, взаимоотношение между передним капсулорексисом и ИОЛ. Другими важнейшими причинами дисфотопсий являются поверхность оптической части ИОЛ с разделительными зонами, дифракционные кольца, край переднего капсулорексиса, децентрация ИОЛ, остатки хрусталиковых масс, помутнение задней капсулы, синдром сухого глаза [17–20]. Из физических процессов, приводящих к явлению дисфотопсии, следует отметить дифракцию световых лучей, светоотражение, абберации света и светорассеяние.

Долгие годы в международной литературе сообщалось о высокой частоте встречаемости явлений дисфотопсий после имплантации мультифокальных ИОЛ. Одним из наиболее популярных ранних исследований по данной теме является работа G. Häring с соавт. [15], в которой на базе нескольких научных центров у 231 пациента были изучены субъективные фотические феномены, из них 138 были имплантированы мультифокальные рефракционные ИОЛ SA-40N Argay, а 93 — монофокальные SI-40NB (Allergan, Inc., США) Как оказалось, 41% пациентов сообщали о различных видах фотических феноменов после имплантации им мультифокальной ИОЛ (рис. 2), в то время как в случае использования монофокальной интраокулярной линзы нежелательные фотические феномены присутствовали лишь у 8% пациентов (рис. 3).

Современные исследования, посвященные изучению данного вопроса, сообщают о значительном снижении частоты встречаемости симптомов дисфотопсии у пациентов на фоне мультифокальной интраокулярной коррекции.

Согласно данным метаанализа E. Rosen и соавт. [1], нежелательные зрительные симптомы значительной степени выраженности, такие как круги светорассеяния и блики, определяются в 0–10% случаев после имплантации

358

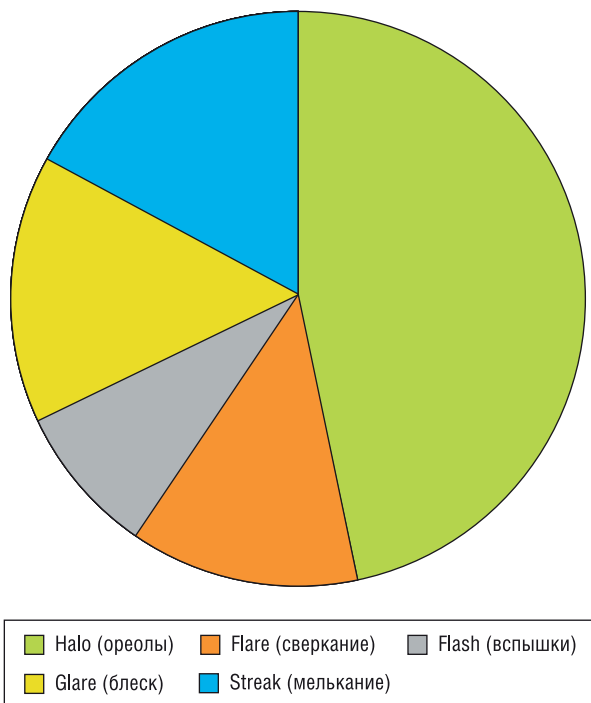


Рис. 2. Частота встречаемости фотических феноменов после имплантации мультифокальных интраокулярных линз SA-40N Argay 138 пациентам (возможно сочетание ответов): halo (ореолы) — у 44 (32%), streak (мелькание) — у 16 (12%), glare (блеск) — у 14 (10%), flare (сверкание) — у 12 (9%), flash (вспышки) — у 8 (6%)

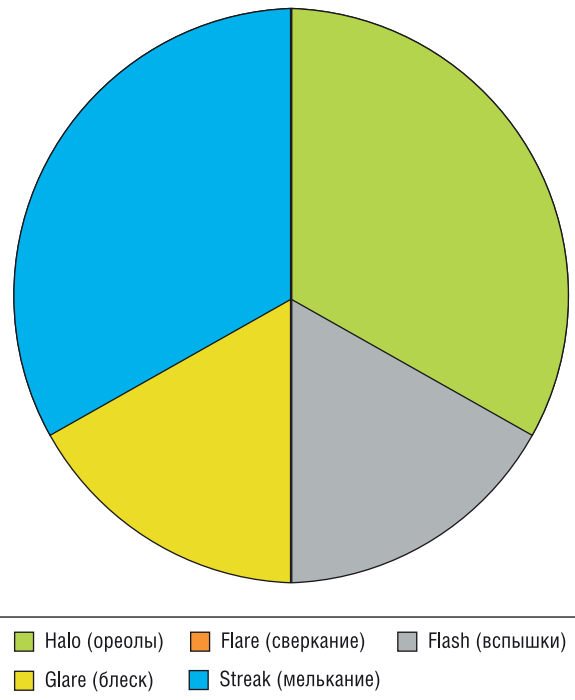


Рис. 3. Частота встречаемости фотических феноменов после имплантации монофокальных интраокулярных линз SI-40NB (Allergan, Inc.) 93 пациентам (возможно сочетание ответов): halo (ореолы) — у 4 (4%), streak (мелькание) — у 4 (4%), glare (блеск) — у 2 (2%), flash (вспышки) — у 2 (2%), flare (сверкание) — 0 (0%)

различных моделей мультифокальных интраокулярных линз. Аналогичные данные приводятся в исследовании M. Vaukara с соавт. [21], в котором сообщается о проведенном тест-опросе (VF-14) у 100 пациентов (200 глаз) после имплантации мультифокальных линз. По полученным сведениям, лишь 5 (5% пациентов — 5% глаз) пациентов сообщали о явлениях бликов и ореолов спустя 12 мес после операции.

В исследовании L. Akaishi с соавт. [22] у 942 опрошенных пациентов спустя 12 мес после факэмульсификации с имплантацией бифокальных дифракционных мультифокальных ИОЛ Tecnis ZM900 (аддидация +4,00 дптр.) было выявлено, что случаи нежелательных оптических явлений, таких как halo (круги светорассеяния) и glare (засветы, блики), определялись в 2,1% (у 20/942) и 16,5% (у 155/942) случаев соответственно. Важно отметить, что явления halo имели слабую степень выраженности и вовсе отсутствовали у 81,4% (у 767/942) опрошенных. Жалобы на иные негативные зрительные симптомы отсутствовали.

В исследовании D. Chang [23] сообщается о 16 пациентах (32 глаза), которым была проведена факэмульсификация катаракты и имплантирована бифокальная дифракционная мультифокальная ИОЛ Tecnis ZMB00 на оба глаза. По результатам проведенного тест-опроса выяснилось, что 87,5% пациентов отмечали отсутствие явлений бликов в темное время суток, 6,3% указывали на незначительные их проявления и 6,3% предъявляли жалобы на достаточно выраженные явления бликов. Также 68,8% пациентов сообщали об отсутствии явлений кругов светорассеяния вокруг источников света в темное время суток, в то время как 18,8% пациентов отмечали незначительно выраженные проявления данного феномена, 12,5% — жаловались на умеренно выраженные либо очень выраженные круги светорассеяния. Только 6,3% пациентов сообщили о явлениях двоения и ореолов,

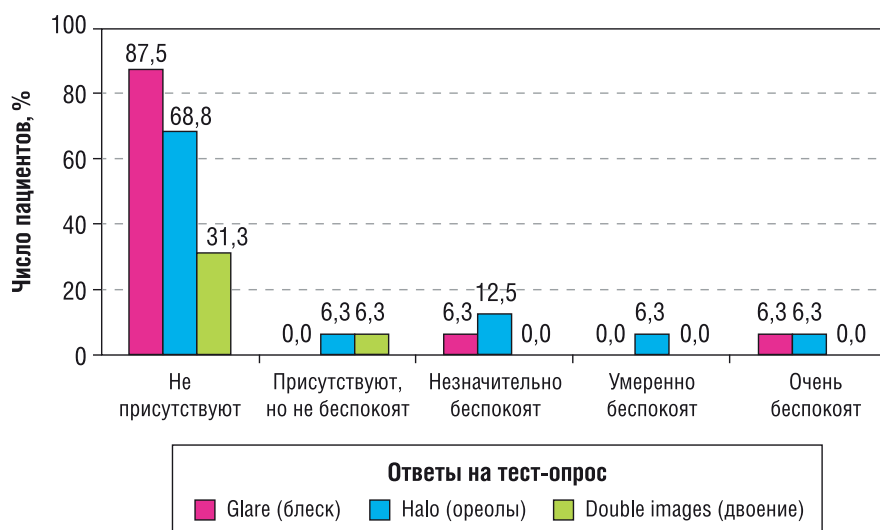


Рис. 4. Результаты проведенного тест-опроса о нежелательных световых явлениях после имплантации мультифокальных интраокулярных линз Tecnis ZMB00

выраженность которых была незначительной (рис. 4). Большинство (93,8%) пациентов заявили, что они «абсолютно точно» либо «вполне вероятно» согласились бы на имплантацию мультифокальной ИОЛ с учетом своего опыта (рис. 5).

В случае имплантации ИОЛ с градиентной оптикой частота встречаемости симптомов дисфотопсии сопоставима с результатами, которые наблюдаются на фоне имплантации мультифокальных ИОЛ ведущих мировых производителей. В исследовании Б.Э. Малюгина с соавт. [6] сообщается о том, что умеренно выраженные световые явления после имплантации ИОЛ с градиентной оптикой «Градиол-3» (круги светорассеяния при взгляде на источник света и ослепительно яркий свет) были определены в 5% случаев. Настолько низкий процент развития световых явлений в послеоперационном периоде на фоне градиентных мультифокальных ИОЛ объясняется особенностями конструкции оптической части линзы, в которой полностью отсутствует переходная зона между компонентами с различным рефракционным индексом.

По данным J. Vryghem и S. Heireman [24], в результате проведенной билатеральной имплантации трифокальной дифракционной ИОЛ FineVision (25 пациентов)

24% опрошенных участников исследования отмечали нежелательные зрительные явления, такие как halo, однако степень выраженности их не была существенна для пациентов.

Впервые в исследовании M. Puell с соавт. [25] была проведена оценка размера диска гало у дифракционной мультифокальной интраокулярной линзы. Авторы поставили перед собой задачу сравнить размеры диска гало и оценить его влияние на клинические результаты у пациентов с имплантированными мультифокальными (Acrysof Restor SN6AD1, 21 пациент) и монофокальными (Acrysof IQ SN60WF, 18 пациентов) ИОЛ. Измерение диска гало осуществлялось на приборе MonCv3 Metrovision, который проводит оценку психофизических параметров пациента. В результате проведенной работы авторы пришли к выводу, что радиус диска гало существенно больше (на 35 arcmin*) у пациентов с имплантированными

* Arcmin — минута дуги, угловая минута или просто минута — единица измерения углов, равная 1/60 градуса, или π/10 800 радиан. В свою очередь, секунда дуги равна 1/60 минуты дуги. Эти единицы измерения используются в расчетах с применением СИ. Однако сами они не относятся к единицам СИ, поскольку являются безразмерными величинами.

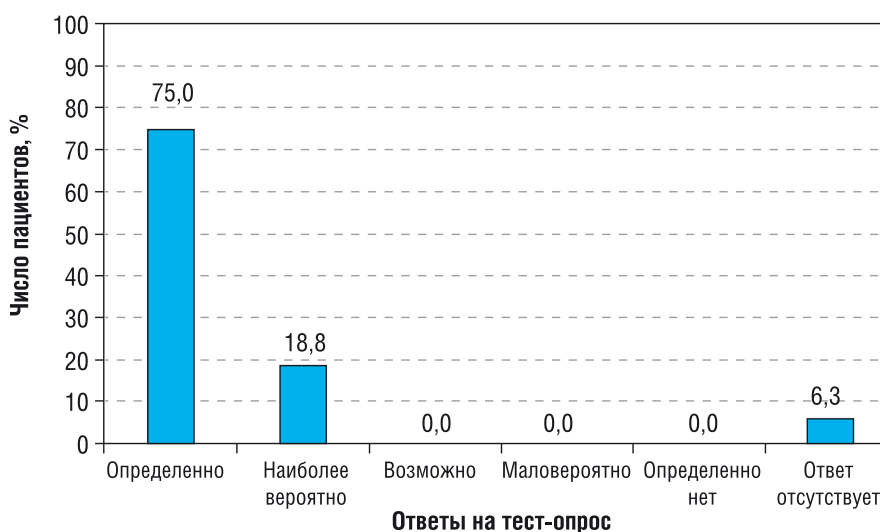


Рис. 5. Число пациентов, согласных на повторную имплантацию мультифокальной интраокулярной линзы

мультифокальными ($225,24 \pm 39,91$ arcmin) по сравнению с монофокальными ($190,06 \pm 56,7$ arcmin) интраокулярными линзами. Исследователи считают, что данная разница в значениях объясняется разделением лучей света в мультифокальной линзе на два потока, один из которых всегда будет находиться вне фокуса относительно второго, в основе чего лежат aberrации света и светорассеяние. Также было установлено, что для монофокальных ИОЛ не существует корреляции между низкоконтрастной остротой зрения вдаль без коррекции и радиусом диска гало, в то время как у мультифокальных интраокулярных линз данная зависимость прослеживалась. Ученые обращают внимание на то, что не было выявлено зависимости между размером диска гало и жалобами пациента на него, так как исследование проводилось бинокулярно — с открытым и не подвергавшимся воздействию яркого света парным глазом, за счет чего целостность суммарного зрительного образа нарушается в меньшей степени, а численное заключение, полученное прибором, корректно лишь для исследованного глаза.

В теоретическом исследовании F. Alba-Bueno с соавт. [26] оценивалось явление ореолов у мультифокальных ИОЛ (AcrySof IQ ReSTOR SN6AD3 и Tecnis ZMA00 с аддидацией +4,00 дптр.). По результатам проведенного анализа группа ученых пришла к выводу, что диаметр диска гало увеличивается с ростом аддидации. Также увеличение диаметра гало происходит на фоне большого диаметра зрачка ($\geq 4,7$ мм). Аподизированные ИОЛ обладают меньшим диаметром диска гало при взгляде вдаль, чем неаподизированные, в то время как вблизи размер диска практически не отличается. При сравнении ИОЛ дифракционного типа, отличающихся сферичностью/асферичностью (AcrySof ReSTOR SN60D3 / AcrySof IQ ReSTOR SN6AD3), размер гало у сферической ИОЛ при взгляде вдаль будет больше, в то время как при зрении вблизи формируется гало меньшего диаметра, имеющее более высокую интенсивность в связи со сферической aberrацией дальнего фокуса в близком изображении. При исследовании трифокальных ИОЛ AT LISA 839MP было выявлено образование двойного диска гало, кото-

рый объяснялся двумя фокусами, не имеющими четкого разграничения.

В исследовании N. De Vries с соавт. [27] был проведен тест-опрос 92 пациентов через 6 мес после факоэмульсификации катаракты с имплантацией мультифокальных ИОЛ сферического (AcrySof ReSTOR SN60D3) или асферического (AcrySof ReSTOR SN6AD3) типа. По результатам опроса, более 80% пациентов отмечали минимальные либо вовсе отсутствующие проявления симптома glare независимо от типа сферичности ИОЛ. Более 80% пациентов из группы с имплантированными сферическими ИОЛ отмечали минимальные проявления симптома halo, в то время как в группе с имплантированными асферическими ИОЛ большее количество пациентов сообщало о средней степени выраженности проявления данного симптома (рис. 6).

Симптомы дисфотопсий, наиболее часто встречающиеся на фоне мультифокальной интраокулярной коррекции вследствие сложной оптики мультифокальной ИОЛ, характерны и для традиционных монофокальных интраокулярных линз. Так, в работе R. Osher [28] сообщается о результатах исследований пациентов (250 глаз), которым были имплантированы монофокальные ИОЛ AcrySof IQ SN60WF или AcrySof Natural SN60AT. По результатам опроса, симптомы дисфотопсии обнаружены у 15,2% пациентов в первые сутки после операции, спустя 1 год — у 3,2%, спустя 3 года — у 2,4%.

В исследовании A. Maxwell с соавт. [29] сообщается, что большинство пациентов после хирургии катаракты с имплантацией ИОЛ никогда не испытывали ощущения размытости, искажения или двоения. В случае мультифокальной интраокулярной коррекции это было справедливо для $\geq 73\%$ пациентов (из 155), а в случае монофокальной интраокулярной коррекции — для $\geq 72\%$ пациентов (из 165), принимавших участие в исследовании.

Принимая во внимание результаты обширного ряда исследований, можно сделать вывод о том, что риск развития световых явлений на фоне современных моделей мультифокальных интраокулярных линз сопоставим

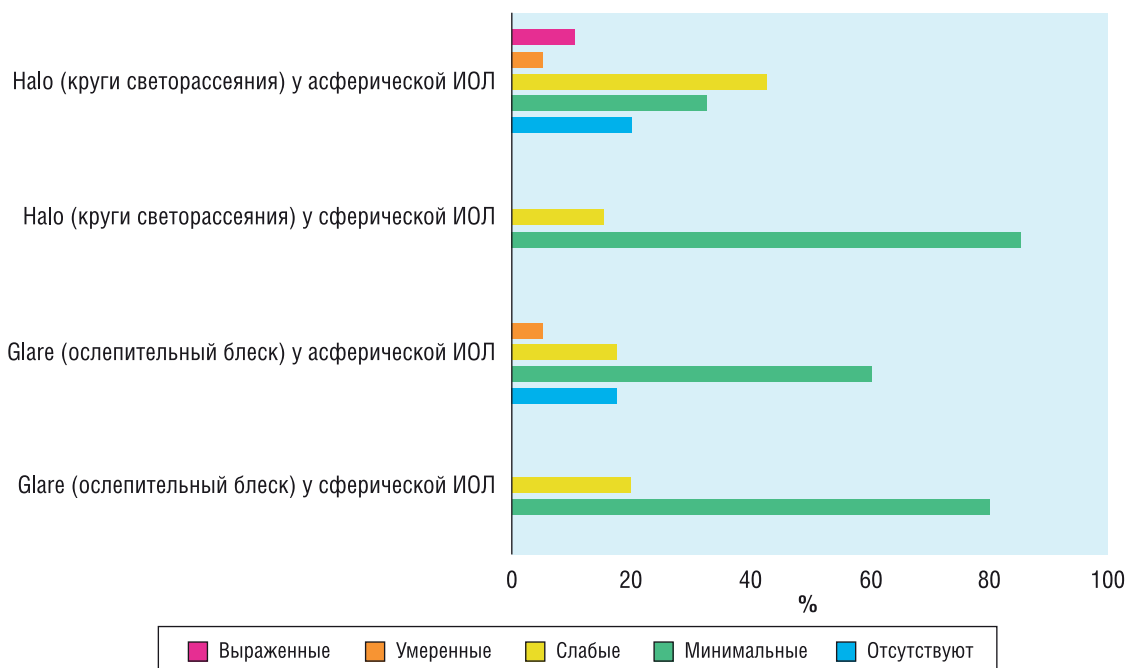


Рис. 6. Выраженность симптомов glare и halo в зависимости от сферичности мультифокальных интраокулярных линз

Примечание. ИОЛ — интраокулярная линза.

с данными, полученными на фоне имплантации монофокальных ИОЛ, что в большинстве случаев не требует проведения специальных лечебных мероприятий.

Субъективная удовлетворенность пациентов с имплантированными мультифокальными ИОЛ

Высокая степень очковой независимости и незначительный риск развития симптомов дисфотопсии на фоне применения современных моделей мультифокальных интраокулярных линз определяют высокую степень послеоперационной субъективной удовлетворенности пациентов.

Наиболее популярный тест VF-14 позволяет проводить анкетирование пациентов на предмет наличия функциональных нарушений зрения после экстракции катаракты. Тест включает в себя 18 вопросов, содержащих 14 аспектов функциональных нарушений зрения в послеоперационном периоде. Оценочная шкала градуирована от 0 до 4 баллов за каждый ответ, где «0» соответствует ответу о неспособности выполнять данный вид деятельности, в то время как «4» — способность выполнять данное действие без затруднений, промежуточные значения соответствуют умеренным затруднениям при выполнении конкретного действия. По итогам теста набранные пациентом баллы умножаются на 25 и оцениваются по 100-балльной шкале (от 0 до 100), где «0» отражает невозможность совершения всех основных видов деятельности вследствие состояния зрения, а «100» соответствует свободному выполнению всех упомянутых в тесте видов деятельности. Данный тест, предложенный в 1994 г. группой ученых во главе с E. Steinberg, является действующим международным стандартом оценки функциональных нарушений зрения в катарактальной хирургии [30].

Согласно данным метаанализа E. Rosen с соавт. [1], все пациенты независимо от вида интраокулярной коррекции (мульти-/монофокальная) были удовлетворены результатом в диапазоне от 61,8 до 100%.

В исследовании L. Akaishi с соавт. [22] сообщается о 829 (88%) пациентах из 942, которые, по результатам

проведенного тест-опроса (версии, разработанной автором), были полностью удовлетворены проведенной фактоэмульсификацией катаракты с билатеральной имплантацией дифракционных мультифокальных ИОЛ Tecnis ZM900.

В работе V. Maurino с соавт. [3] показано, что все пациенты (n=188), принимавшие участие в исследовании, были удовлетворены результатами имплантации дифракционных мультифокальных ИОЛ (AT LISA 809M) либо рефракционно-дифракционных ИОЛ (AcrySof ReSTOR SN6AD1) в отдаленном послеоперационном периоде (4–8 мес после операции) по результатам тест-опроса (CatQuest-9SF).

Как уже сообщалось, в исследовании T. Yamauchi с соавт. [11] проводилось сравнение результатов имплантации дифракционных линз Tecnis ZMA00 (аддиация +4,00 дптр.) или Tecnis ZMB00 (аддиация +4,00 дптр.) 32 и 14 пациентам соответственно с монофокальными асферическими ИОЛ Tecnis ZA9003 или Tecnis ZCB00 47 и 38 пациентам соответственно. Помимо полученных высоких функциональных результатов, был проведен тест-опрос (NEI VFQ-25), который определил отсутствие статистически значимой разницы в удовлетворенности пациентов с мультифокальными и монофокальными ИОЛ: все пациенты в равной степени обладали высокой субъективной удовлетворенностью (табл. 2). Авторы объясняют данное явление феноменом национальных различий пациентов в отношении к очкам: так, пациенты в Японии обладают меньшим негативным восприятием ношения очков в сравнении с европейскими пациентами [11]. Было отмечено небольшое, но статистически значимое ухудшение удовлетворенности в условиях ночного вождения автомобиля у пациентов с мультифокальной интраокулярной коррекцией (табл. 3). В исследовании J. Alio и соавт. [31] разница по данному критерию отсутствовала. Японские ученые считают, что мультифокальные ИОЛ, используемые в исследовании, способны уменьшить зависимость пациентов от очков, не оказывая существенного негативного воздействия на субъективные зрительные функции.

После имплантации мультифокальных ИОЛ с градиентной оптикой также возможно получение высокой субъективной удовлетворенности — до 100 баллов (по

Таблица 2. Результаты тест-опроса NEI VFQ-25 после имплантации дифракционных мультифокальных (Tecnis ZMA00, Tecnis ZMB00) и монофокальных (Tecnis ZA9003, Tecnis ZCB00) интраокулярных линз

Показатели удовлетворенности	Интраокулярные линзы		p
	Мультифокальные	Монофокальные	
Общая удовлетворенность	91,3 (0,9)	91,1 (0,7)	0,8180
Общее здоровье	63,3 (2,0)	59,8 (1,4)	0,1472
Зрение в целом	80,4 (1,8)	79,1 (1,1)	0,4828
Болезненность глаз	90,9 (1,6)	89,5 (1,4)	0,5212
Зрение вблизи	93,2 (1,6)	94,2 (1,0)	0,5858
Зрение вдаль	81,7 (2,7)	78,2 (0,7)	0,2776
Социальная адаптация	93,4 (2,1)	90,1 (1,6)	0,2183
Психическое здоровье	95,2 (1,3)	96,3 (0,8)	0,4757
Социальные ограничения	96,9 (1,1)	96,5 (1,0)	0,7699
Зависимость от посторонней помощи	99,1 (0,6)	98,7 (1,0)	0,7848
Вождение (n=79)	88,3 (2,5)	92,9 (1,4)	0,0831
Цветное зрение	98,4 (0,9)	99,4 (0,4)	0,2437
Периферическое зрение	95,7 (1,4)	94,1 (1,7)	0,5476

Примечание. В скобках указаны средние значения ответов в баллах, перед скобками — основные полученные значения, перекодированные из указанных в скобках баллов в 100-балльную систему.

Таблица 3. Результаты опроса (NEI VFQ-25) пациентов удовлетворенностью качества зрения при управлении автомобилем после имплантации дифракционных мультифокальных (Tecnis ZMA00, Tecnis ZMB00) и монофокальных (Tecnis ZA9003, Tecnis ZCB00) интраокулярных линз

Показатели удовлетворенности	Интраокулярные линзы		p
	Мультифокальные	Монофокальные	
Вождение в целом	88,3 (2,5)	92,9 (1,4)	0,0831
В дневное время	95,8 (1,7)	97,9 (1,0)	0,2682
В ночное время	79,5 (4,1)	90,9 (2,2)	0,0086
Неблагоприятные условия	89,4 (2,8)	92,4 (2,0)	0,3698

Примечание. В скобках указаны средние значения ответов в баллах, перед скобками — основные полученные значения, перекодированные из указанных в скобках баллов в 100-балльную систему.

данным VF-14), о чем сообщается в работе Б.Э. Малюгина с соавт. [6].

Как видно из данных многочисленных исследований, пациенты после имплантации различных моделей мультифокальных ИОЛ обладают высокой степенью субъективной удовлетворенности.

Изучению причин неудовлетворенности и нежелательных зрительных симптомов, а также способов их устранения было посвящено исследование М. Woodward с соавт. [20], в котором ученые поставили перед собой задачу определить наиболее значимые причины случаев недовольства пациентов результатами имплантации мультифокальных ИОЛ. Для исследования были отобраны 44 пациента, 12 из которых были исключены из хода работы по причине пропуска назначенных осмотров. Оставшиеся 32 пациента (43 глаза, из них ИОЛ AcrySof ReSTOR — 28 глаз, ReZoom — 15 глаз) сообщали о различных нежелательных зрительных симптомах: 30 пациентов (41 глаз) предъявляли жалобы на размытость зрения, 15 (18 глаз) — на явления фотических феноменов, 13 (16 глаз) отмечали и фотические феномены, и размытость зрения. Выявлено, что причинами размытого зрения были рефракционная аметропия в 29% случаев (12 глаз), в 15% (6 глаз) — синдром сухого глаза, в 54% (22 глаза) — помутнение задней капсулы, в 2% (1 глаз) — идиопатические причины. Причинами, вызывающими фотические феномены, оказались децентрация ИОЛ в 12% случаев

(2 глаза), в 6% (1 глаз) — остатки хрусталиковых масс, в 66% (12 глаз) — помутнение задней капсулы, в 2% (1 глаз) — синдром сухого глаза, в 11% (2 глаза) — идиопатические причины. При этом авторы отмечают, что 35 глаз (81%) показали существенное улучшение на фоне проводимой консервативной терапии, 5 глаз (12%) не имели улучшения после проведенной терапии, 3 глаза (7%) потребовали замены ИОЛ. Проводимая терапия у пациентов с дифракционными мультифокальными ИОЛ и явлениями размытого зрения заключалась в инстилляции циклопентолата с целью расширения зрачка для большего открытия оптической части ИОЛ и увеличения контрастной чувствительности. В то же время в качестве проводимой терапии у пациентов с рефракционными мультифокальными интраокулярными линзами был использован бримонидина тартрат 0,2% с целью уменьшения мириаза в ночное время и уменьшения явлений бликов и других фотических феноменов. Авторы утверждают, что такие симптомы, как размытое зрение и дисфотопсии, после имплантации мультифокальной ИОЛ могут быть с высокой вероятностью устранены полностью в случае грамотно проводимого консервативного лечения (рис. 7, 8).

По версии J. Venter с соавт. [32], из 9366 клинических случаев неудовлетворенность после мультифокальной интраокулярной коррекции рефракционной ИОЛ с асимметричной оптикой (Lentis Mplus) определялась лишь

362

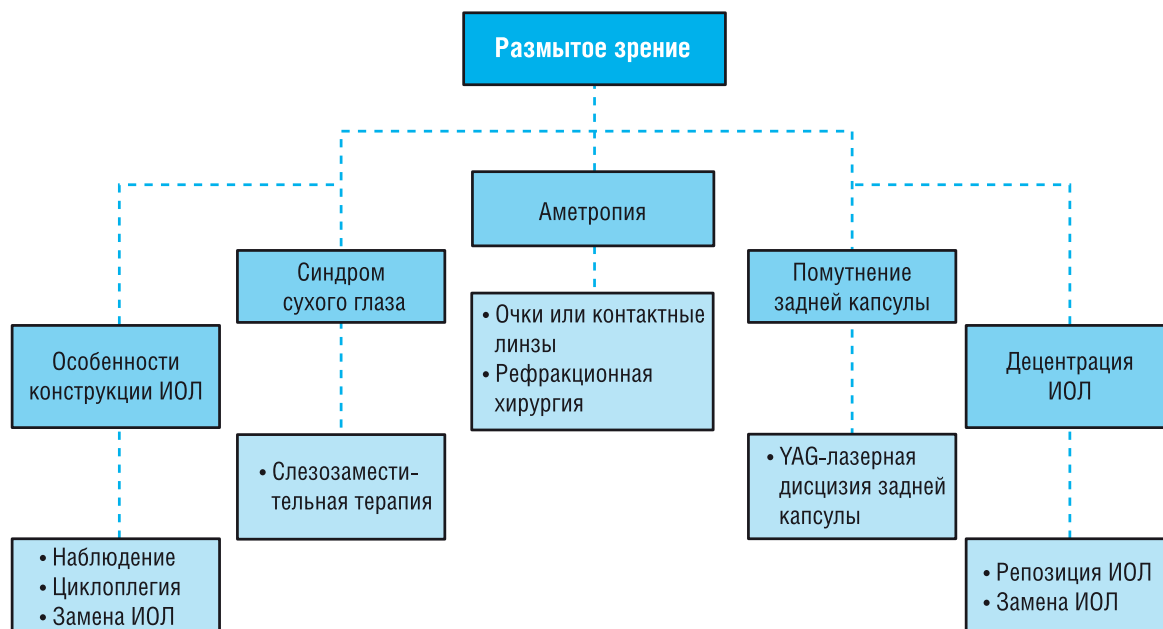


Рис. 7. Причины и способы устранения размытого зрения

Примечание. ИОЛ — интраокулярная линза.

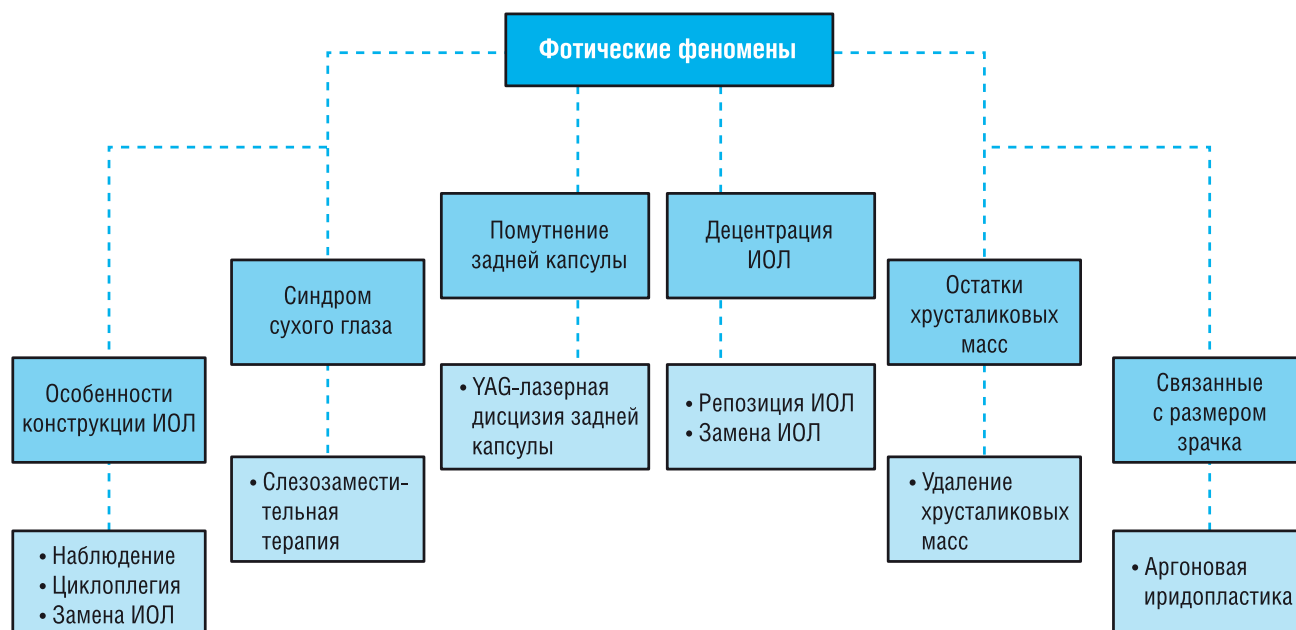


Рис. 8. Причины и способы устранения фотических феноменов
Примечание. ИОЛ — интраокулярная линза.

в 0,44% случаев, но была выраженной настолько, что 55 пациентов были согласны на эксплантацию мультифокальной ИОЛ по причине серьезной выраженности симптомов дисфотопсии. В целом коллектив авторов сообщает о высокой субъективной удовлетворенности пациентов, 97,5% из которых сообщили, что будут рекомендовать эту процедуру своим близким и друзьям. Объективной основой такой положительной оценки, безусловно, является высокая острота зрения на различных дистанциях, достигнутая в послеоперационном периоде [33].

Заключение

На сегодняшний день нет идеальных конструкций интраокулярных линз, которые гарантировали бы в 100% случаев полную очковую независимость и отсутствие световых явлений, таких как ореолы, блеск (блики), сверкание, вспышки. Тем не менее в долгосрочных наблюдениях результатов имплантации современных

моделей мультифокальных ИОЛ выявляются очень высокая степень субъективной удовлетворенности, очковой независимости и существенное снижение риска развития и степени выраженности световых явлений в послеоперационном периоде. В случаях развития негативных явлений повышение устойчивости к ним отмечается чаще всего к сроку 6 мес после операции. Параллельно наблюдается повышение остроты зрения без коррекции вблизи, контрастной чувствительности, несмотря на то, что рефракция остается неизменной. Адаптация к мультифокальным интраокулярным линзам связана с процессом нейроадаптации всего зрительного анализатора, однако этот процесс не требует каких-либо усилий от пациента.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Rosen E, Alio JL, Dick HB, et al. Efficacy and safety of multifocal intraocular lenses following cataract and refractive lens exchange: metaanalysis of peer-reviewed publications. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42(2):310–328. doi: 10.1016/j.jcrs.2016.01.014.
- Kim JS, Jung JW, Lee JM, et al. Clinical outcomes following implantation of diffractive multifocal intraocular lenses with varying add powers. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(4):702–709. doi: 10.1016/j.ajo.2015.07.021.
- Maurino V, Allan BD, Rubin GS, et al. Quality of vision after bilateral multifocal intraocular lens implantation: a randomized trial — AT LISA 809M versus AcrySof ReSTOR SN6AD1. *Ophthalmology.* 2015;122(4):700–710. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.10.002.
- Ogawa T, Shiba T, Tsuneoka H. Usefulness of implantation of diffractive multifocal intraocular lens in eyes with long axial lengths. *J Ophthalmol.* 2015;2015:956046. doi: 10.1155/2015/956046.
- Munoz G, Albarran-Diego C, Ferrer-Blasco T, et al. Visual function after bilateral implantation of a new zonal refractive aspheric multifocal intraocular lens. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(11):2043–2052. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.05.045.
- Малюгин Б.Э., Тахтаев Ю.В., Морозова Т.А., Поздеева Н.А. Результаты мультицентровых исследований имплантации мультифокальной градиентной ИОЛ третьего поколения (Градиол 3) // *Офтальмохирургия.* — 2012. — №2 — С. 36–41. [Malyugin BE, Takhtaev YV, Morozova TA, Pozdeeva NA. Clinical outcomes of the third generation multifocal gradient IOL implantation in prospective multicenter study. *Ophthalmosurgery.* 2012;(2):36–41. (In Russ).]
- Marques EF, Ferreira TB. Comparison of visual outcomes of 2 diffractive trifocal intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(2):354–363. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.05.048.
- Kretz FT, Choi CY, Muller M, et al. Visual outcomes, patient satisfaction and spectacle independence with a trifocal diffractive intraocular lens. *Korean J Ophthalmol.* 2016;30(3):180–191. doi: 10.3341/kjo.2016.30.3.180.

9. Marques EF, Ferreira TB, Simoes P. Visual performance and rotational stability of a multifocal toric intraocular lens. *J Refract Surg.* 2016;32(7):444–450. doi: 10.3928/1081597X-20160502-01.
10. Packer M, Chu YR, Waltz KL, et al. Evaluation of the aspheric tecnis multifocal intraocular lens: one-year results from the first cohort of the food and drug administration clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(4):577–584 e571. doi: 10.1016/j.ajo.2009.10.022.
11. Yamauchi T, Tabuchi H, Takase K, et al. Comparison of visual performance of multifocal intraocular lenses with same material monofocal intraocular lenses. *PLoS One.* 2013;8(6):e68236. doi: 10.1371/journal.pone.0068236.
12. Guo X, Sun Y, Zhang B, Zheng D. Medium-term visual outcomes of apodized diffractive multifocal intraocular lens with +3.00 d addition power. *J Ophthalmol.* 2014;2014:247829. doi: 10.1155/2014/247829.
13. Shah S, Peris-Martinez C, Reinhard T, Vinciguerra P. Visual outcomes after cataract surgery: multifocal versus monofocal intraocular lenses. *J Refract Surg.* 2015;31(10):658–666. doi: 10.3928/1081597X-20150611-01.
14. Davison JA. Positive and negative dysphotopsia in patients with acrylic intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26(9):1346–1355. doi: 10.1016/S0886-3350(00)00611-8.
15. Haring G, Dick HB, Krummenauer F, et al. Subjective photic phenomena with refractive multifocal and monofocal intraocular lenses: results of a multicenter questionnaire. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27(2):245–249. doi: 10.1016/S0886-3350(00)00540-X.
16. *Cataract in the adult eye. Preferred practice pattern* [Internet]. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2011. p. 30 [cited 2017 Sep 19]. Available from: <http://bdoc.info/dl/informationen/Cataract-in-the-Adult-Eye-2011-AAO-komplett.pdf>.
17. Морозова Т.А. *Интраокулярная коррекция афакии мультифокальной линзой с градиентной оптикой. Клинико-теоретическое исследование.* Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2006. — 124 с. [Morozova TA. *Intraokulyarnaya korrektsiya afakii mul'tifokal'noi linzoi s gradientnoi optikoi.* Kliniko-teoreticheskoe issledovanie. [dissertation] Moscow; 2006. 124 p. (In Russ).]
18. Henderson BA, Geneva II. Negative dysphotopsia: a perfect storm. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(10):2291–2312. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.09.002.
19. Hong X, Liu Y, Karakelle M, et al. Ray-tracing optical modeling of negative dysphotopsia. *J Biomed Opt.* 2011;16(12):125001. doi: 10.1117/1.3656745.
20. Woodward MA, Randleman JB, Stulting RD. Dissatisfaction after multifocal intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(6):992–997. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.01.031.
21. Baykara M, Akova YA, Arslan OS, et al. Visual outcomes at 12 months in patients following implantation of a diffractive multifocal intraocular lens. *Ophthalmol Ther.* 2015;4(1):20–32. doi: 10.1007/s40123-015-0032-4.
22. Akaishi L, Vaz R, Vilella G, et al. Visual performance of tecnis ZM900 diffractive multifocal IOL after 2500 implants: a 3-year followup. *J Ophthalmol.* 2010;2010:717591. doi: 10.1155/2010/717591.
23. Chang DH. Visual acuity and patient satisfaction at varied distances and lighting conditions after implantation of an aspheric diffractive multifocal one-piece intraocular lens. *Clinical Ophthalmology.* 2016;10:1471–1477. doi: 10.2147/Oph.S108298.
24. Vryghem JC, Heireman S. Visual performance after the implantation of a new trifocal intraocular lens. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:1957–1965. doi: 10.2147/OPHTH.S44415.
25. Puell MC, Perez-Carrasco MJ, Hurtado-Cena FJ, Alvarez-Rementeria L. Disk halo size measured in individuals with monofocal versus diffractive multifocal intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(11):2417–2423. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.04.030.
26. Alba-Bueno F, Vega F, Millan MS. [Halos and multifocal intraocular lenses: origin and interpretation. (In Spanish).] *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2014;89(10):397–404. doi: 10.1016/j.oftal.2014.01.002.
27. De Vries NE, Webers CA, Verbakel F, et al. Visual outcome and patient satisfaction after multifocal intraocular lens implantation: aspheric versus spherical design. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(11):1897–1904. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.05.030.
28. Osher RH. Negative dysphotopsia: long-term study and possible explanation for transient symptoms. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(10):1699–1707. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.06.026.
29. Maxwell A, Holland E, Cibik L, et al. Clinical and patient-reported outcomes of bilateral implantation of a +2.5 diopter multifocal intraocular lens. *J Cataract Refract Surg.* 2017;43(1):29–41. doi: 10.1016/j.jcrs.2016.10.026.
30. Steinberg EP, Tielsch JM, Schein OD, et al. The VF-14. An index of functional impairment in patients with cataract. *Arch Ophthalmol.* 1994;112(5):630–638. doi: 10.1001/archophth.1994.01090170074026.
31. Alio JL, Plaza-Puche AB, Pinero DP, et al. Quality of life evaluation after implantation of 2 multifocal intraocular lens models and a monofocal model. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(4):638–648. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.10.056.
32. Venter JA, Pelouskova M, Collins BM, et al. Visual outcomes and patient satisfaction in 9366 eyes using a refractive segmented multifocal intraocular lens. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(10):1477–1484. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.03.035.
33. Морозова Т.А., Покровский Д.Ф., Медведев И.Б., Керимов Т.З. Современные аспекты мультифокальной интраокулярной коррекции // *Вестник Российской академии медицинских наук.* — 2017. — Т.72. — №4 — С. 268–275. [Morozova TA, Pokrovskiy DF, Medvedev IB, Kerimov TZ. Modern aspects of multifocal intraocular correction: a review. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2017;72(4):268–275. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn835.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Морозова Татьяна Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии факультета ДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (495) 536-92-92,

e-mail: TatianaMorozovaMD@gmail.com, SPIN-код: 3459-3956, ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-3320-536>

Керимов Тимур Захирович, аспирант кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, e-mail: timkerimov2014@yandex.ru,

SPIN-код: 1297-9373, ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-8967-6370>

DOI: 10.15690/vramn817

А.А. Свистунов, А.А. Цымбал, П.Ф. Литвицкий, И.А. Будник

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Экспериментальное и клиническое обоснование применения электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах излучения и поглощения оксида азота и кислорода при различных формах патологии

Большинство абиотических факторов внешней среды, играющих существенную роль в процессах жизнедеятельности человека, имеют электромагнитную природу. В биосфере электромагнитные колебания различных частот обладают разными информационными и энергетическими свойствами. Искусственные источники электромагнитных колебаний способны оказывать воздействие на живые системы. Это ставит задачу поиска возможностей их целенаправленного применения в клинической практике, быту и промышленности. Электромагнитные волны крайне высокой частоты уже успешно применяют в комплексном лечении различных социально значимых заболеваний человека. В последние годы экспериментально и теоретически обосновано принципиально новое направление в медицине и биологии — применение электромагнитного излучения терагерцевого диапазона малой мощности с той же частотой молекулярного спектра поглощения и излучения, что и у биологически активных молекул — естественных регуляторов функций организма. Известно, что отдельные биологически активные молекулы, такие как оксид азота и кислород, обладают способностью изменять уровень регионального кровообращения и микроциркуляции, реологические свойства крови, в том числе при различных заболеваниях; препятствовать внутрисосудистому свертыванию крови и тромбозу; оказывать противовоспалительное и обезболивающее действие; ограничивать избыточную интенсивность свободнорадикального перекисного окисления липидов и активировать факторы с антиоксидантной активностью; обеспечивать стресслимитирующий эффект. Терагерцевые волны с частотой колебаний молекулярного спектра поглощения и излучения оксида азота используются в практическом здравоохранении (при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, ожогов, полинейропатий, регионарного болевого синдрома и др.) с хорошим терапевтическим эффектом. В настоящее время интенсивно изучаются эффекты действия электромагнитных волн терагерцевого диапазона с частотами электромагнитных колебаний биологически активных молекул на живые системы, а также механизмы реализации этих эффектов на молекулярном, клеточном и органно-тканевом уровнях организации биосистем. Именно этим проблемам посвящен настоящий обзор литературных данных последних 15 лет.

Ключевые слова: электромагнитные волны терагерцевого диапазона, оксид азота, эндотелиальная синтаза оксида азота, молекулярный кислород.

(Для цитирования: Свистунов А.А., Цымбал А.А., Литвицкий П.Ф., Будник И.А. Экспериментальное и клиническое обоснование применения электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах излучения и поглощения оксида азота и кислорода при различных формах патологии. *Вестник РАМН*. 2017;72 (5):365–374. doi: 10.15690/vramn817)

Биологические эффекты электромагнитных волн терагерцевого диапазона частот

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины является исследование механизмов активации адаптивных реакций организма, предотвращающих или снижающих степень повреждающего действия патогенных агентов на организм, и разработка на этой основе эффективных принципов и методов лечения и профилактики болезней человека.

В настоящее время особое внимание в медицине уделяется развитию в структуре комплексной терапии пациентов немедикаментозных методов лечения социально значимых болезней [1, 2].

Среди абиотических факторов окружающей среды ведущее место принадлежит электромагнитным волнам различных диапазонов и частот: именно они оказывают существенное влияние на биологические объекты различной морфофункциональной организации и находят практическое применение как в медицине, так и биомедицинских отраслях промышленности [3]. Так, электромагнитные волны «классических» диапазонов частот

широко используются в медицине, клиничко-лабораторной диагностике, инженерных биотехнологиях и быту, например ультравысокие (УВЧ), сверхвысокие (СВЧ) и крайне высокие (КВЧ) волны [4–6].

Волны КВЧ диапазона давно и с успехом применяются в клинической практике при самых различных заболеваниях. Они положительно зарекомендовали себя при лечении ряда социально значимых нозологий (ишемическая болезнь сердца, гастрит, язвенная болезнь желудка, бронхиальная астма, заболевания опорно-двигательного аппарата, пародонтит, анемии и др.) [7–9], активируя при них адаптивные процессы (нормализующие, компенсирующие, восстанавливающие [10–12], а также нередко блокирующие или тормозящие ключевые механизмы развития патологических процессов, лежащих в основе многих заболеваний) [13–15].

Анализ результатов клинических исследований КВЧ терапии позволяет говорить:

- о хорошей переносимости ее сеансов пациентами различных возрастных групп, отсутствии ближайших и отдаленных отрицательных эффектов;

- высокой эффективности КВЧ воздействий как при монотерапии, так и в сочетании с другими физиотерапевтическими методами и медикаментозным лечением [16];
- выраженном стресслимитирующем эффекте КВЧ терапии [17, 18];
- наличии отечественных качественных малогабаритных приборов для КВЧ терапии, что в условиях импортозамещения является весьма актуальным для системы здравоохранения России [19].

В настоящее время формируется новое перспективное направление биомедицинских технологий — изучение биологических эффектов электромагнитных воздействий в диапазонах излучения и поглощения атомарных биологически активных молекул [20, 21].

Научные достижения последних лет открывают возможности использования ряда уникальных свойств электромагнитного излучения в терагерцевом диапазоне [22–24]. Свойства такого излучения открывают перспективы его использования как для исследования фундаментальных механизмов патофизиологических процессов [25–27], клинико-лабораторной диагностики, так и для практического применения этих волн с целью коррекции нарушенных физиологических реакций и различных заболеваний [28–30]. Поглощение электромагнитных волн терагерцевого диапазона атомарными структурами живых клеток позволяет адресовать воздействия субмолекулярным структурам, реакционным комплексам и может позволить приблизиться к исследованию резонансно-частотных механизмов организации процессов жизнедеятельности [31–33].

Терагерцевый диапазон частот включает электромагнитные волны крайне высоких и инфракрасных частот [22–24].

С биофизической точки зрения, терагерцевые волны считаются «информационными», так как они имеют невысокую интенсивность излучения, при которой не происходит нагревания объектов воздействия. Помимо этого, терагерцевые волны не оказывают повреждающего действия на биоткань, так как энергия фотона указанных лучей очень мала [22–24].

Терагерцевый диапазон частот привлекает внимание ученых уникальной особенностью: исключительно электромагнитные волны терагерцевого диапазона включают спектры излучения и поглощения активных клеточных метаболитов [34–36]. Направленным воздействием на реакционную способность этих молекул с помощью терагерцевого излучения можно корректировать их метаболизм в биосредах [22, 24, 37].

Приведенные факты и результаты исследований зарубежных коллег по освоению терагерцевого диапазона электромагнитных волн стали основанием для прицельного изучения эффектов этого вида излучения [38–40]. Такой подход положил начало новым перспективным научным направлениям — «терагерцевой терапии» и «терагерцевой диагностике» [41–43].

Экспериментальное обоснование применения терагерцевых волн на частотах излучения и поглощения клеточных метаболитов в медицине

В настоящее время накоплен большой экспериментальный материал по влиянию Т-волн на измененные параметры гомеостаза у белых крыс-самцов при острой и длительной стресс-реакции. Эти результаты уже учитываются при исследовании воздействия Т-лучей у пациентов с различными формами патологии [24].

A.A. Svistunov, A.A. Tsymbal, P.F. Litvitskiy, I.A. Budnik

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russian Federation

Experimental and Clinical Rational for Terahertz Therapy at the Frequency of Molecular Oxygen and Nitrogen Oxide Absorption and Emission in Different Pathologies

Most of the abiotic environmental factors are electromagnetic in nature. Electromagnetic radiation from various artificial sources exerts a significant influence on living systems. It poses a problem of targeted application of electromagnetic waves in health care, everyday life, and industry. Recently, a fundamentally new direction in medicine has emerged: the use of low-power terahertz electromagnetic waves at the frequency of oscillation of active cellular metabolites (nitrogen oxide, molecular oxygen, etc.) for disease treatment and prevention. It has been demonstrated that if there is a match in frequency between the emitted electromagnetic wave and the natural oscillation of the molecule, absorption occurs and this alters the amplitude of the molecular oscillation and modifies involvement of the molecule in the metabolic process. This fact is of great interest for biomedical technologies because cellular metabolites may significantly affect regional circulation, microcirculation, and blood rheology; prevent intravascular coagulation; provide anti-inflammatory and analgesic effects; limit excessive lipid peroxidation and potentiate the antioxidant mechanism; activate cellular anti-stress mechanisms. Today, terahertz electromagnetic radiation at the frequency of oscillation of nitric oxide, a universal cellular regulatory molecule, has been shown to be beneficial in the treatment of cardiovascular diseases, burns, polyneuropathy, regional pain syndrome, etc. This review summarizes clinical and experimental data on implementation of terahertz electromagnetic waves in medicine and presents our current understanding of the mechanisms of action of terahertz electromagnetic waves at the frequency of oscillation of active cellular metabolites on a living system at the molecular, cellular, tissue, and organ levels of organization.

Key words: T-Rays, THz Radiations, Nitric Oxide, Nitric Oxide Synthase Type III, molecular oxygen.

(For citation: Svistunov AA, Tsymbal AA, Litvitskiy PF, Budnik IA. Experimental and Clinical Rational for Terahertz Therapy at the Frequency of Molecular Oxygen and Nitrogen Oxide Absorption and Emission in Different Pathologies. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72 (5):365–374. doi: 10.15690/vramn817)

Работа выполнена на экспериментальных животных (половозрелых белых крысах). Нарушения гомеостаза у животных вызывали путем воспроизведения острого или длительного иммобилизационного стресса (в первом случае — жесткая фиксация животных в положении на спине в течение 3 ч, во втором — ежедневная 3-часовая иммобилизация в течение 5 сут). Воздействие на животных Т-лучами проводили сразу после прекращения их иммобилизации. Использовали Т-волны с частотами молекулярных спектров излучения и поглощения оксида азота (NO; 150, 176–150, 664 ГГц) и кислорода (129,0 ГГц) с помощью аппарата для терагерцевой терапии «Орбита» (ЦНИИ измерительной аппаратуры, Саратов, Россия). Облучатель прибора для КВЧ терапии «Орбита» был установлен над грудиной (площадь облучения — 3 см²). Экспериментальных животных облучали либо однократно по 15 и 30 мин или ежедневно в течение 5 дней подряд по 15 и 30 мин [24].

Эффекты воздействия электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах излучения и поглощения оксида азота 150, 176–150, 664 ГГц на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантную активность крови у крыс при иммобилизационном стрессе различной длительности

Одной из проблем современной биологии и медицины является оценка вклада реакций свободнорадикального перекисного окисления липидов в совокупность биохимических процессов организма в норме и при различных формах патологии. В литературе имеется большое число фактических данных о существенной роли активации липопероксидных процессов в развитии различных форм патологии у человека [44, 45].

У животных в состоянии острого стресса существенно активируются процессы свободнорадикального перекисного окисления липидов [44], что сопровождается накоплением избытка промежуточных и конечных продуктов липопероксидации — малонового диальдегида, гидроперекисей липидов. Наряду с этим резко нарастает концентрация молекул средней массы, что свидетельствует о дестабилизации и лабилизации клеточных структурных барьеров.

У стрессированных животных также обнаружены изменения в антиоксидантной активности крови. Наблюдается снижение активности ферментативной и неферментной антиоксидантной защиты тканей и биологических жидкостей (интерстициальной, крови, лимфы и др.), о чем свидетельствует факт значительного снижения активности каталазы и супероксиддисмутазы, а также уровня общих сульфгидрильных групп плазмы крови.

Наиболее выраженная активация свободнорадикального перекисного окисления липидов в сочетании с явлениями эндотоксинемии и цитолиза, а также угнетения ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови закономерно наблюдалась у животных в условиях длительного иммобилизационного стресса.

Использование Т-волн на частотах NO 150, 176–150, 664 ГГц в течение 15 и 30 мин в непрерывном режиме воздействия вызывало подавление избыточных процессов липопероксидации и повышение активности антирадикальной системы крови.

Таким образом, экспериментально доказано, что воздействие электромагнитных волн терагерцевого диапазона на стрессированных крыс-самцов частично или полностью устраняет феномен интенсификации процессов липопероксидации, снижает признаки аутоинтоксикации и цитолиза, реактивирует системы антиоксидантной за-

щиты, выраженность которых зависит от длительности стресс-реакции и продолжительности воздействия Т-лучей.

Эффекты воздействия электромагнитного излучения терагерцевого диапазона с частотой излучения и поглощения оксида азота 150, 176–150, 664 ГГц на показатели газового и электролитного состава венозной крови у крыс при иммобилизационном стрессе различной длительности

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что у белых беспородных крыс-самцов в состоянии острого стресса развиваются существенные изменения газового состава венозной крови [24]. Это проявляется снижением напряжения в ней углекислого газа, кислорода, уровня рН венозной крови и концентрации в ней бикарбоната, а также статистически достоверной гиперкалиемией. У крыс в результате длительной иммобилизации выявлены подобные, но более выраженные изменения показателей газового и электролитного состава венозной крови.

Нормализация газового и электролитного состава крови у экспериментальных животных была достигнута при применении 15-минутной экспозиции Т-волн, что проявлялось нормализацией в ней напряжения углекислого газа и тенденцией к увеличению напряжения кислорода, а также нормализацией содержания ионов калия.

При воздействии на крыс-самцов Т-волнами с частотой NO 150, 176–150, 664 ГГц по 30 мин после воспроизведения острого стресса зафиксировано восстановление исследуемых показателей кислотно-основного состояния (по сравнению с нормой) венозной крови. Важно, что напряжение кислорода крови у животных после 30-минутного воздействия на них терагерцевыми волнами с частотами оксида азота 150, 176–150, 664 ГГц было даже несколько выше, чем в контрольной группе.

Наиболее эффективным подходом восстановления измененных показателей газов и электролитов венозной крови у животных после длительного иммобилизационного стресса является ежедневное в течение 5 сут 30-минутное облучение их Т-лучами с частотой колебаний оксида азота 150, 176–150, 664 ГГц.

Результаты анализа приведенных выше экспериментальных данных дают основания сделать заключение о возможности использования Т-лучей с частотами оксида азота 150, 176–150, 664 ГГц с целью уменьшения степени нарушений газового состава крови (включая уровень ее оксигенации), возникающих при иммобилизационном стрессе.

Эффекты воздействия электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах излучения и поглощения оксида азота 150, 176–150, 664 ГГц на показатели углеводного и липидного обмена при иммобилизационном стрессе различной длительности

Развивающийся в условиях как острого, так и хронического иммобилизационного стресса гормональный дисбаланс у крыс приводит к комплексу существенных метаболических расстройств [24], который характеризуется гипергликемией, гипо- и диспротеинемией (прогрессирующим снижением в плазме венозной крови содержания альбуминов и возрастанием уровней α_1 -, α_2 - и β -глобулинов при неизменном уровне белков γ -глобулиновой фракции).

При остром и хроническом вариантах стрессов у белых крыс-самцов в венозной крови повышаются уровни лактатдегидрогеназы и трансаминаз, изменяются уровень белка церулоплазмينا, функциональное состояние

глутатион-S-трансферазы (GST) и параметры липидного спектра крови и азотсодержащих соединений.

Выявлено, что при 30-минутной экспозиции указанных волн у белых крыс-самцов при остром варианте стресс-реакции наблюдается полное восстановление параметров метаболического статуса. К неоднозначным эффектам на экспериментальных животных приводило 15-минутное воздействие указанными волнами: так, концентрация триглицеридов, активность аспаргатаминотрансферазы и фермента GST нормализовались, а уровни глюкозы плазмы крови, аланинаминотрансферазы, общая активность лактатдегидрогеназы, белковый спектр крови оставались такими же, как и у нестрессированных животных.

Ежедневное в течение 5 сут применение указанных волн на частотах NO 150, 176–150, 664 ГГц по 30 мин предотвращает индукцию стрессопосредованных изменений метаболизма у экспериментальных животных.

Эффекты воздействия электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах излучения и поглощения атмосферного кислорода 129,0 ГГц на показатели системы гемостаза у крыс при иммобилизационном стрессе различной длительности

Экспериментальный стресс у белых крыс-самцов приводил к нарушениям в течении процессов гемокоагуляции [24]. Одновременно обнаружены изменения в антикоагулянтной активности и процессе фибринолиза. В условиях длительной стресс-реакции у белых крыс обнаружены признаки коагулопатии потребления с явлениями активации Хагеман-зависимого и индуцированного стрептокиназой эуглобулинового фибринолиза. У белых крыс это проявляется в том числе снижением XIII фактора свертывания крови, протромбина и фибриногена [24].

Применение исследуемых Т-волн на частоте спектра 129,0 ГГц на стрессированных животных сопровождается восстановлением показателей гемостаза и фибринолиза. Так, при воздействии указанными волнами в течение 30 мин наблюдается нормализация течения процесса свертывания крови и фибринолиза. При этом отмечается достижение диапазона нормы изученными показателями системы гемостаза.

Применение Т-лучей по 15 мин с частотой атмосферного кислорода 129,0 ГГц у стрессированных белых крыс-самцов приводило лишь к частичной нормализации показателей коагуляционного звена системы гемостаза и фибринолитической активности крови.

Пятидневное облучение экспериментальных животных в течение 15 мин указанными волнами приводит к частичному восстановлению изучаемых показателей свертывания крови и фибринолиза. Так, нормализовались показатели активированного частичного тромбoplastинового, протромбинового времени. Другие изучаемые показатели фаз свертывания крови и фибринолиза достоверно отличались от таковых в группе интактных животных. В отличие от этого 5-дневное облучение терагерцевыми волнами при хроническом стрессе вызывает полную нормализацию процессов свертывания крови и фибринолиза.

Эффекты воздействия электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах излучения и поглощения оксида азота 150, 176–150, 664 ГГц на показатели центральной, органно-тканевой и микрогемодинамики у крыс при иммобилизационном стрессе различной длительности

Анализ результатов экспериментальных данных [46] свидетельствует, что 5-минутное воздействие Т-лучами

с частотой оксида азота 150, 176–150, 664 ГГц на белых крыс-самцов вызывает нормализацию скоростей кровотока в различных сосудистых бассейнах, а также градиента давления крови в этих сосудах. Увеличение времени применения Т-лучей до 30 мин давало тот же эффект.

Таким образом, облучение животных электромагнитными волнами терагерцевого диапазона с частотой оксида азота 150, 176–150, 664 ГГц уже через 5 мин обеспечивает восстановление у крыс изученных в работе показателей центральной гемодинамики, нарушенных в ходе острого стресса. Увеличение в этих условиях времени воздействия Т-лучей до 30 мин дополнительного эффекта не давало.

Исследование влияния терагерцевых волн указанной частоты на внутриорганный гемодинамику у экспериментальных животных в состоянии острого и длительного стресса выявило нормализующий эффект на показатели регионарного кровотока. Обнаружено, что в головном мозге крыс, подвергнутых воздействию Т-лучами на фоне острого стресса, развиваются менее выраженные нарушения мозговой гемодинамики по сравнению с группой животных, не подвергнутых облучению. У всех животных этой группы наблюдалась умеренная артериальная гиперемия, в то время как при остром стрессе отмечалось полнокровие как артериальных, так и венозных сосудов головного мозга. В легких крыс опытной группы обнаружено умеренное либо повышенное кровенаполнение артериальных сосудов, в то время как у животных группы сравнения отмечалось его снижение. В печени крыс, подвергнутых воздействию Т-лучей на фоне острого стресса, в большинстве случаев отмечалось артериальное полнокровие, а у животных, не подвергавшихся облучению в состоянии острого стресса, обнаруживается преимущественно малокровие артериальных сосудов печени. В почках крыс опытной группы выявлены умеренная артериальная гиперемия и лишь единичные коллабировавшие клубочки, в то время как у крыс, не подвергавшихся облучению Т-лучами, до 60% клубочков почек находились в спавшемся состоянии.

Таким образом, облучение животных Т-лучами с частотой оксида азота 150, 176–150, 664 ГГц способствует нормализации кровотока в артериальных сосудах головного мозга, других висцеральных органах крыс как при остром, так и при длительном иммобилизационном стрессе. Установлено [46], что Т-лучи с частотой оксида азота обладают выраженным нормализующим влиянием на интегральные показатели микроциркуляции [изучались с использованием анализатора «ЛАКК-01» (НПП «Лазма», Россия) методом лазерной доплеровской флоуметрии]. Выявлено, что облучение стрессированных крыс Т-волнами с указанными частотами приводит к нормализации пониженного уровня перфузии сосудов микроциркуляции кожи. Т-лучи с указанной частотой способствуют нормализации внутрисосудистой микрогемодинамики, а также показателей функциональной активности тромбоцитов и реологических свойств крови [46]. Показано, что Т-лучи с частотой излучения и поглощения оксида азота препятствуют агрегации форменных элементов крови за счет нормализации структуры углеводного компонента гликопротеидных рецепторов тромбоцитов и эритроцитов. Это объясняет уменьшение выраженности под влиянием Т-лучей указанной частоты, феномена сладжа в сосудах органов.

Таким образом, Т-лучи с разной частотой излучения и поглощения оксида азота оказывают выраженное нормализующее влияние как на кровоток в сосудах среднего диаметра (артериях и венах), так и микроциркуляцию

у крыс в условиях острого и длительного иммобилизационного стресса.

В последнее время значительный интерес вызывает использование терагерцевых волн с частотой 129,0 ГГц, соответствующей спектру излучения и поглощения молекулярного кислорода [47]. Учитывая, что гипоксия органов и тканей различного генеза ведет к нарушению окислительных процессов и их функций в частности, а также работы организма в целом, можно допустить, что в условиях воздействия Т-лучами в клетках и биологических жидкостях могут избыточно генерироваться активные формы кислорода (АФК). Известно, что они образуются постоянно, в том числе при изменении уровня сольватации белка и активности ряда клеточных ферментов. В результате этого содержание АФК поддерживается на стационарном уровне. При участии ионов кальция АФК способствуют активации растворимой гуанилатциклазы. Это приводит к повышению концентрации циклического гуанозинмонофосфата эндотелиальных клеток и, как следствие, повышению функциональной активности эндотелиальной синтазы NO, что в свою очередь способствует увеличенной продукции оксида азота. Данный постулат рассматривается нами как один из принципов воспроизведения стресслимитирующего и нормализующего функциональную активность тромбоцитов действия изучаемых терагерцевых волн 129,0 ГГц [47].

Таким образом, впервые получены экспериментальные данные о характере и возможных механизмах воздействия Т-лучей с частотами электромагнитных колебаний кислорода и оксида азота на измененные показатели гомеостаза у крыс при иммобилизационном стрессе различной длительности.

Исследования выявили ряд физиологических эффектов Т-лучей на клеточном, органно-тканевом и организменном уровнях. Важно, что эффекты терагерцевых волн реализуются с участием различных уровней физиологической регуляции — от аутокринного до нейроэндокринного [48].

На основании полученных экспериментальных данных ОАО «Центральный научно-исследовательский институт измерительной аппаратуры» (Саратов, Россия), Институт радиотехники и электроники РАН им. В.А. Котельникова (Москва, Россия) и Медико-техническая ассоциация КВЧ (Москва, Россия) разработали инновационный отечественный прибор для терагерцевой терапии «Орбита», его применение на территории Российской Федерации одобрено решением Росздравнадзора № 6507-Пр/09 от 14 августа 2009 г.

Эффекты применения электромагнитных волн терагерцевого диапазона в медицинской практике

Эффекты применения электромагнитных волн терагерцевого диапазона у пациентов с нестабильной стенокардией и гипертонической болезнью

Первый клинический опыт применения электромагнитных волн терагерцевого диапазона с частотой оксида азота 150, 176–150, 664 ГГц у пациентов, находящихся на стационарном лечении с сердечно-сосудистой патологией в стадии ремиссии, показал отсутствие осложнений и дал основание к применению Т-лучей у пациентов с нестабильной стенокардией и гипертонической болезнью [49–51].

Пациентам со стабильной стенокардией II–IV функционального классов и нестабильной стенокардией про-

водили стандартное медикаментозное лечение (антиагреганты, антикоагулянты, нитраты, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и др.). Основную группу (26 человек) составили пациенты со стабильной стенокардией, которым (на фоне медикаментозной терапии) проводилось воздействие электромагнитными волнами терагерцевого диапазона с частотой оксида азота 150, 176–150, 664 ГГц (10 сеансов). В контрольной группе (24 пациента со стабильной стенокардией) применялись только лекарственные средства в соответствии со стандартом лечения таких больных. Воздействие Т-лучей с частотой оксида азота 150, 176–150, 664 ГГц проводилось с помощью медицинского прибора «Орбита». Локализация облучения — область мечевидного отростка грудины. Использовались дробные режимы воздействия «2/5»: облучение — 2 мин, перерыв — 5 мин; общая длительность сеанса — 37 мин. Ранее обосновано [17], что прерывистый режим облучения у больных ишемической болезнью сердца является более физиологичным и щадящим, чем непрерывный.

Ни у одного пациента со стабильной или нестабильной стенокардией во время или после проведения сеансов воздействия Т-лучей не зафиксировано неприятных субъективных ощущений, нарушений ритма сердца, гипертонических кризов или эпизодов стенокардии. Не отмечено ухудшения состояния или развития каких-либо осложнений и при курсовом применении Т-волн с частотой оксида азота.

У 75% пациентов основной группы во время воздействия терагерцевыми волнами отмечалась сонливость. У некоторых наступал глубокий сон, длившийся на протяжении всего сеанса. После его завершения отмечены выраженный антиангинальный эффект, снижение на 15–20 мм рт.ст. артериального давления (как систолического, так и диастолического).

При проведении пульсоксиметрии в 25% случаев во время воздействия Т-лучами отмечалось увеличение уровня насыщения крови кислородом (SpO₂) на 4–5%.

Таким образом, применение терагерцевой терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией обеспечивает значимые гипотензивный, антиангинальный и гипокоагуляционный эффекты. Это позволяет рекомендовать указанную выше схему электромагнитного воздействия как перспективный способ лечения при нестабильной стенокардии и гипертонической болезни.

Эффекты применения терагерцевых волн при комплексном лечении ожоговых ран

В клинической практике апробирована терагерцевая терапия пациентов с поверхностными ожогами II–IIIa степени, а также при глубоких ожогах [52]. В группе сравнения были больные с поверхностными и глубокими ожогами. Сеансы Т-лучевого воздействия проводили с использованием частот оксида азота 150, 176–150, 664 ГГц в дробном режиме на 10-е сут от момента получения ожоговой травмы. Для лечения более глубоких ожогов вначале применяли химическую некрэктомию, а далее сеансы терагерцевой терапии.

Результаты наблюдений показали, что применение Т-лучей с частотой спектров излучения и поглощения оксида азота в условиях общепринятой схемы лечения ожогов обеспечивает благоприятное течение ожогового процесса. Так, после 2–3 сеансов терапии Т-лучами у пациентов с поверхностными ожогами наблюдались очаги активной эпителизации, а полная эпителизация раны наступала на 6–8-е сут облучения [52]. У больных,

не получающих терагерцевую терапию на частотах оксида азота, островки эпителизации ожоговой раны появлялись лишь на 17–18-е сут [52]. Бактериальная нагрузка (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) ожоговой раны при воздействии указанными лучами снижалась примерно в 100 раз.

При применении терагерцевых волн на частоте оксида азота 150, 176–150, 664 ГГц у больных с ожоговыми ранами изменялись интенсивность и характер боли (опросник боли Мак-Гилла).

Таким образом, положительные эффекты воздействия Т-лучей на ожоговую поверхность связывают прежде всего с вазодилатацией, устранением расстройств микроциркуляции, улучшением метаболизма и трофики тканей и органов, активацией фагоцитоза, угнетением процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов, стимуляцией пролиферации фибробластов [52].

Эффекты применения терагерцевых волн на частотах излучения и поглощения оксида азота при лечении комплексного регионарного болевого синдрома у пациентов ортопедо-травматологического профиля

При стандартной терапии комплексного регионарного болевого синдрома большим ортопедо-травматологического профиля дополнительно облучали область перелома левой лучевой кости в ее нижней трети электромагнитными волнами терагерцевого диапазона с частотой оксида азота 150, 176–150, 664 ГГц в течение 10 мин. Далее по 5 мин облучали область проекции ганглиев симпатического ствола Th2–3, Th3–4. Курс лечения составлял не менее 12 дней [53].

Положительную динамику в лечении этих пациентов при облучении Т-лучами производили по лабораторно-клиническим и инструментальным показателям. У 46,8% больных, лечившихся традиционно, эффекта не наблюдалось. Лечение с применением волн терагерцевого диапазона переносилось легко и не имело побочных реакций. Все пациенты 2-й группы отмечали после курса лечения Т-лучами улучшение состояния, причем 1/3 из них — существенное, что выражалось в значительном снижении интенсивности болевого синдрома, изменении как качества, так и его длительности согласно визуально-аналоговой шкале и опроснику боли Мак-Гилла. У отдельных пациентов удавалось достичь полного купирования болевого синдрома. После нескольких сеансов терагерцевой терапии на частотах оксида азота наблюдалось снижение выраженности местных симптомов воспаления крупных суставов.

Таким образом, доказана целесообразность лечения комплексного регионарного болевого синдрома с дополнительным применением электромагнитных Т-лучей с частотой оксида азота 150, 176–150, 664 ГГц. Данный способ лечения сокращает длительность синдрома, уменьшает тяжесть клинических проявлений и улучшает качество жизни пациентов. Такие эффекты могут быть связаны с нормализующим влиянием Т-лучей на состояние сосудов микроциркуляторного русла опорных тканей, на интенсивность процессов липопероксидации, реактивации ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы [53].

Эффекты применения терагерцевых волн на частотах излучения и поглощения оксида азота при лечении пациентов с алкогольной полинейропатией

В практике врача-невролога самой распространенной формой поражения периферической нервной системы при зависимости от алкоголя является алкогольная по-

линейропатия. Для нее характерно медленно прогрессирующее поражение чувствительных, двигательных и вегетативных нейронов. При указанной патологии наблюдаются разрушение миелиновой оболочки аксона и изменение функционального состояния тела нейрона в части аксонного холмика нейрона.

У больных алкогольной полинейропатией на фоне стандартной медикаментозной терапии проводился курс из 10 процедур терагерцевого воздействия в дробном режиме облучения [54]. Зонами облучения служили биологически активные точки меридианов GI4, E36, MC5, VB20, F2 и GI11, RP6, TR6, VB41 и F3.

Применение Т-лучей с частотой излучения и поглощения оксида азота у больных алкогольной полинейропатией показало их высокую терапевтическую эффективность. После курса терапии электромагнитными волнами терагерцевого диапазона на частотах оксида азота положительные результаты наблюдались у большей части пациентов. Так, пациенты отмечали уменьшение болевых ощущений и выраженности парестезий, у них улучшалось проведение нервно-мышечной передачи, нормализовывался сон, уменьшались явления вегетативного дисбаланса и вегетативно-трофических расстройств [54].

Эффекты применения терагерцевых волн на частотах излучения и поглощения оксида азота у пациентов с пародонтитом

Воспалительными заболеваниями тканей зуба, пародонта, слизистой оболочки полости рта страдает значительная часть населения. В связи с этим совершенствование методов их лечения — одна из важнейших задач стоматологии.

Электромагнитные волны терагерцевого диапазона применяли курсом по 10–12 процедур ежедневно по 15 мин у пациентов с пародонтитом на фоне стандартного хирургического лечения [55].

При воздействии Т-лучей с частотой излучения и поглощения молекулярного спектра оксида азота изменения в области послеоперационной раны при пародонтите были выражены незначительно. Отек и гиперемия слизистой-надкостничного лоскута были минимальны. К 7–10-му сеансам облучения у пациентов отсутствовали местные признаки воспаления, был купирован болевой синдром.

Течение послеоперационного периода было более гладкое у больных, получающих ежедневно сеансы терагерцевой терапии, они сообщали о выраженном уменьшении болевых ощущений. Напротив, у пациентов без терагерцевого облучения в ближайшем послеоперационном периоде отмечались отек слизистой-надкостничных лоскутов, признаки артериальной и венозной гиперемии. Пациенты отмечали интенсивный болевой синдром и чувство дискомфорта в зоне операции. При анализе десневой жидкости в группе терагерцевой терапии обнаружены нормализация концентрации Ig A, снижение уровня провоспалительных цитокинов.

Таким образом, применение Т-лучей с частотой молекулярного спектра оксида азота показало свою эффективность в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта [55].

Механизмы действия электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах излучения и поглощения оксида азота и кислорода

Установлено, что механизмы эффектов электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах оксида

азота 150, 176–150, 664 ГГц и кислорода 129,0 ГГц реализуются на молекулярном, клеточном и органно-тканевом уровнях.

Эффекты действия электромагнитных волн терагерцевого диапазона на молекулярном уровне

При проведении электронной спектроскопии обнаружено, что применение Т-лучей по 30 мин на 2,5% водный раствор альбумина приводит к изменениям пространственной организации молекул альбумина. Указанные изменения обусловлены колебательно-вращательными переходами, которые индуцированы терагерцевыми волнами [56]. Это связано с тем, что в диапазоне терагерцевых электромагнитных волн реализуются собственные частоты колебательно-вращательных переходов воды и многих биологически активных макромолекул со сложной пространственной организацией, в том числе белков и нуклеиновых кислот [56]. Конформационные переходы, в свою очередь, влекут за собой изменения функциональных характеристик биополимеров [56].

Эффекты действия электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах излучения и поглощения оксида азота и кислорода на клеточном уровне

При облучении тромбоцитов по 30 мин Т-лучами на частотах оксида азота наблюдаются изменения их функционального состояния. Так, обнаружено, что при воздействии указанными волнами в течение 30 мин не изменяется уровень мембранной экспрессии интегринов α IIb β 3, но снижает их аффинность к фибриногену при стимуляции аденозиндифосфатом (АДФ). Авторы связывают это с АДФ-индуцированной конформационной перестройкой рецепторов α IIb β 3 тромбоцитов [57].

Следовательно, Т-лучи на частотах активных клеточных метаболитов (оксид азота и молекулярный кислород) не приводят к изменению мембранной экспрессии рецепторов α IIb β 3 и течения реакции освобождения содержимого α -гранул тромбоцитов, но вызывают конформационные перестройки рецепторов к фибриногену при их активации. Указанные изменения закономерно индуцируют изменения в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном звеньях системы гемостаза [24, 57].

Эффекты действия электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах излучения и поглощения оксида азота и кислорода на тканевом уровне

Острая стресс-реакция крыс-самцов вызывала изменения функционального состояния эндотелия сосудистой стенки. Это закономерно сопровождалось увеличением концентрации бициклического полипептида big ET-1 (1-38), асимметричного диметиларгинина, снижением активности эндотелиальной NO синтазы и уровня стабильных метаболитов оксида азота — нитритов крови.

При воздействии на экспериментальных животных терагерцевыми волнами на частотах оксида азота обнаружено восстановление функций сосудистого эндотелия и его секреторной активности, что проявлялось нормализацией продукции ими биологически активных веществ с вазоконстрикторной и вазодилаторной функциями.

Таким образом, периодическое кратковременное (30 мин) воздействие на крыс электромагнитными волнами терагерцевого диапазона с частотами оксида азота 150, 176–150, 664 ГГц и атмосферного кислорода 129,0 ГГц способствует эффективному восстановлению состояния эндотелия ткани сосудистой стенки при остром им-

мунизационном стрессе. Это выражается нормализацией сбалансированной продукции эндотелиоцитами веществ с вазоконстрикторными и вазодилаторными эффектами, что препятствует развитию дисфункции эндотелия сосудистой ткани [24].

Выводы

Электромагнитные волны крайне высокой частоты все активнее и шире применяются в комплексном лечении различных форм патологии человека.

В настоящее время экспериментально обосновано принципиально новое направление в медицине и биологии — «терагерцевая терапия». Оно заключается в использовании как в эксперименте, так и в практическом здравоохранении терагерцевого диапазона электромагнитных волн малой мощности с частотой веществ — естественных клеточных регуляторов многочисленных функций организма (оксида азота, кислорода, окиси углерода и др.) [20, 22, 23].

В российской и зарубежной научной литературе приводятся факты, что электромагнитные волны терагерцевого диапазона с частотой электромагнитных колебаний оксида азота 150, 176–150, 664 ГГц и кислорода 129,0 ГГц:

- способствуют устранению или уменьшению степени расстройств в организме при различных формах патологии, механизм развития которых включает нарушения регионарного (органно-тканевого) кровотока, а также микроциркуляции и реологических свойств крови;
- предупреждают развитие внутрисосудистого образования тромбов;
- проявляют противовоспалительное и анальгезирующее действие;
- нормализуют процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных факторов тканей;
- обладают антистрессорным эффектом [21, 58, 59].

Терагерцевые волны с частотой молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота используются в практическом здравоохранении при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, ожогов, патологии опорно-двигательного аппарата, болевого синдрома, полинейропатий [49, 51, 55].

Обнаруженные многочисленные эффекты электромагнитных волн терагерцевого диапазона систематизируются и анализируются с учетом уровня организации процессов жизнедеятельности — от молекулярного до организменного. При этом каждому уровню организации соответствуют различные обнаруженные эффекты облучения [24].

Изменения пространственной организации молекул альбумина, зарегистрированные с помощью флуоресцентной спектроскопии, рассматриваются нами как результат действия изучаемых электромагнитных волн на молекулярном уровне.

На уровне форменных элементов крови — тромбоцитов — 30-минутное облучение их Т-лучами с частотой волн оксида азота и кислорода приводит к изменениям конформационной активации фибриногеновых рецепторов. Это сопровождается закономерными последовательными, каскадными процессами в гемокоагуляции и тромбоцитарном звене сложной биологической системы гемостаза.

На уровне ткани сосудистой стенки воздействие Т-лучей (у крыс в состоянии иммобилизационного стресса) обеспечивает восстановление функции эндотелиоцитов, что выражается нормализацией баланса продукции ими вазоактивных веществ.

На органном и организменном уровнях биологические эффекты Т-лучей выражаются нормализацией у экспериментальных животных (крыс, находившихся в состоянии иммобилизационного стресса) эндокринного статуса, показателей метаболизма, газового и электролитного состава крови и др.

Заключение

В целом, результаты анализа полученных к настоящему времени фактических экспериментальных и клинических данных позволяют говорить о целесообразности дальнейшей разработки, совершенствования и использования терагерцевой медицинской аппаратуры с целью терапии и профилактики заболеваний человека, в том числе путем воздействия Т-лучами на частотах электромагнитных колебаний биологически активных веществ. Весьма актуальны-

ми задачами являются исследования конкретных механизмов эффектов Т-лучей при различных формах патологии и разработка способов управления этими эффектами.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Благодарности

Авторы статьи выражают глубокую благодарность и признательность основателю Саратовской научной школы миллиметровой электромагнитобиологии и медицины заслуженному деятелю науки РФ, доктору медицинских наук, профессору В.Ф. Киричуку.

ЛИТЕРАТУРА

- Иванов Е.М., Эндакова Э.А., Антонюк М.В. Методологические вопросы восстановительной терапии // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2000. — №6 — С. 10–17. [Ivanov EM, Endakova EA, Antonyuk MV. Methodological aspects of rehabilitation therapy. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2000;(6):10–17. (In Russ).]
- Аронов Д.М. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — интерполяция на Россию // *Сердце*. — 2002. — Т.1. — №3 — С. 109–112. [Aronov DM. Pervichnaya i vtorichnaya profilaktika serdechno-sosudistykh zabolevaniy — interpolatsiya na Rossiyu. *Serdts*. 2002;1(3):109–112. (In Russ).]
- Александров Б.Л. К вопросу излучения электромагнитных волн // *Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета*. — 2014. — №98 — С. 88–95. [Alexandrov BL. To the question of electromagnetic waves radiation. *Nauchnyi zhurnal KubSAU — Scientific Journal of KubSAU*. 2014;(98):88–95. (In Russ).]
- Истомина И.С. КВЧ-терапия в клинической практике (часть II) // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. — 2012. — №6 — С. 38–45. [Istomina IS. ENF therapy in clinical practice (Part II). *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*. 2012;(6):38–45. (In Russ).]
- Чесноков И.А., Ляпина Е.П., Анисимов Я.Е., Бушуев Н.А. Пути повышения эффективности КВЧ-терапии // *Алманах клинической медицины*. — 2008. — №17–2 — С. 275–278. [Chesnokov IA, Lyapina EP, Anisimov YaE, Bushuev NA. Ways of increase of efficiency of ENF-therapy. *Almanac of clinical medicine*. 2008;(17–2):275–278. (In Russ).]
- Федоров В.И., Клементьева В.М., Хамоян А.Г., и др. Субмиллиметровый лазер как потенциальный инструмент медицинской диагностики // *Миллиметровые волны в биологии и медицине*. — 2009. — №1–2 — С. 88. [Fedorov VI, Klement'eva VM, Khamoyan AG. Submillimetrovyy lazer kak potentsial'nyi instrument meditsinskoi diagnostiki. *Millimetrovyye volny v biologii i meditsine*. 2009;(1–2):88. (In Russ).]
- Мороз Г.А. Эффективность использования электромагнитного излучения КВЧ в комплексном лечении юношей с кардиальной патологией в условиях санатория-профилактория // *Світ медицини та біології*. — 2013. — №3–2 — С. 41–44. [Moroz GA. Effektivnost' ispol'zovaniya elektromagnitnogo izlucheniya KVCh v kompleksnom lechenii yunoshei s kardial'noi patologiei v usloviyakh sanatoriya-profilaktoriya. *Mir meditsiny i biologii*. 2013;(3–2):41–44. (In Russ).]
- Грошева Е.С., Кондусова Ю.В., Полетаева И.А. Отдаленные результаты воздействия КВЧ-лазерной терапии больных бронхиальной астмой // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2011. — Т.18. — №2 — С. 246–248. [Grosheva YeS, Kondusova YuV, Poletaeva IA. Remote results of extremely high frequency laser therapy at patients with bronchial asthma. *Journal of new medical technologies*. 2011;(2):246–248 (In Russ).]
- Рудиченко Е.В., Степанова О.П. Влияние КВЧ-терапии на функцию внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. — 2014. — Т.56. — №2 — С. 116–117. [Rudichenko EV, Stepanova OP. The impact of ENF-therapy for respiratory function in patients bronchial asthma. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2014;56(2):116–117. (In Russ).]
- Альтман Н.С., Чередниченко А.М. КВЧ-терапия в лечении детей с эрозивными и язвенными поражениями верхних отделов пищеварительного тракта // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2011. — №1 — С. 31–37. [Alt'man NS, Cherednichenko AM. KVCh-terapiya v lechenii detei s erozivnymi i yazvennymi porazheniyami verkhnikh otdelov pishchevaritel'nogo trakta. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2011;(1):31–37. (In Russ).]
- Казанцев А.В., Суятенков Д.Е., Фирсова И.В. КВЧ-терапия в комплексном лечении пародонтита у пациентов с зубочелюстными аномалиями: патогенетические и гендерные аспекты // *Российский стоматологический журнал*. — 2015. — Т.19. — №2 — С. 18–26. [Kazantsev AV, Suyetenkov DE, Firsova IV. ENF-waves in treatment periodontitis and dentoalveolar anomalies: pathogenetic and gender specific. *Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal*. 2015;19(2):18–26. (In Russ).]
- Киричук В.Ф., Креницкий А.П., Майбородин А.П., и др. Исследование КВЧ-индуцированного межклеточного взаимодействия в системе форменных элементов крови // *Биомедицинская радиоэлектроника*. — 2005. — №1–2 — С. 3–8. [Kirichuk VF, Krenitskii AP, Maiborodin AP, et al. Issledovanie KVCh-indutsirovannogo mezhkletchnogo vzaimodeistviya v sisteme formennykh elementov krovi. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2005;(1–2):3–8. (In Russ).]
- Латышева О.О. Опыт применения КВЧ-терапии в педиатрии // *Миллиметровые волны в биологии и медицине*. — 1997. — №9–10 — С. 58–59. [Latysheva OO. Opyt primeneniya KVCh-terapii v pediatrii. *Millimetrovyye volny v biologii i meditsine*. 1997;(9–10):58–59. (In Russ).]
- Щербук В.Н., Гриненко О.А., Захаров В.И., и др. Эффективность применения КВЧ-терапии в комплексном лечении пациентов с вегето-сосудистыми дисфункциями // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. — 2011. — №S1 — С. 178. [Shcherbuk VN, Grinenko OA, Zakharov VI, et al. Effektivnost' primeneniya KVCh-terapii v kompleksnom lechenii patsientov s vegeto-sosudistoi distoniei. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2011;(S1):178. (In Russ).]
- Чаяло П.П. Биохимическое обоснование применения микроволновой резонансной терапии при гастродуоденальной патологии // *Физика живого*. — 2002. — №2 — С. 113–118. [Chayalo PP. Biokhimitscheskoe obosnovanie primeneniya mikrovolnovoi rezonansnoi terapii pri gastroduodenal'noi patologii. *Physics of the alive. Fizyka zhyvoho*. 2002;(2):113–118. (In Russ).]

16. Киричук В.Ф. Саратовские ученые-медики о физиологических эффектах электромагнитных волн миллиметрового диапазона // *Биомедицинская радиоэлектроника*. — 2007. — №2–4 — С. 98–126. [Kirichuk VF. Contribution of Saratov medicine scientists in studying physiology effects of millimeter-range electromagnetic waves. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2007;(2–4):98–126. (In Russ).]
17. Головачева Т.В., Киричук В.Ф., Паршина С.С., и др. *Использование электромагнитных волн миллиметрового диапазона в комплексном лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы*. — Саратов; 2006. — 159 с. [Golovacheva TV, Kirichuk VF, Parshina SS, et al. *Ispol'zovanie elektromagnitnykh voln millimetrovogo diapazona v kompleksnom lechenii zabolevaniy serdечно-sosudistoi sistemy*. Saratov; 2006. 159 p. (In Russ).]
18. Киричук В.Ф., Головачева Т.В., Чиж А.Г. *КВЧ-терапия*. — Саратов: СарГМУ; 1999. [Kirichuk VF, Golovacheva TV, Chizh AG. *KVCh-terapiya*. Saratov: SarGMU; 1999. (In Russ).]
19. Родштат И.В. Дискуссионные вопросы КГЗЧ-терапии (миллиметровой терапии) // *Биомедицинская радиоэлектроника*. — 2008. — №5 — С. 19–23. [Rodshat IV. Diskussionnye voprosy KVCh-terapii. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2008;(5):19–23. (In Russ).]
20. Бецкий О.В., Киричук В.Ф., Креницкий А.П. Терагерцовые волны и их применение. Биомедицинские аспекты // *Миллиметровые волны в биологии и медицине*. — 2005. — №3 — С. 4. [Betskii OV, Kirichuk VF, Krenitskii AP. Teragertsovye volny i ikh primeneniye. *Biomeditsinskie aspekty. Millimetrovye volny v biologii i meditsine*. 2005;(3):4–16. (In Russ).]
21. Orlando AR, Gallerano GP. Terahertz radiation effects and biological applications. *J Infrared Millim Terahertz Waves*. 2009;30(12):1308–1318. doi: 10.1007/s10762-009-9561-z.
22. Бецкий О.В., Козьмин А.С., Яременко Ю.Г. Возможные применения терагерцовых волн // *Биомедицинская радиоэлектроника*. — 2008. — №3 — С. 48–54. [Betskii OV, Kozmin AS, Yaremenka TYG. Possible applications of the Terahertz waves. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2008;(3):48–54. (In Russ).]
23. Бецкий О.В., Креницкий А.П., Майбородин А.В., Тупикин В.Д. Биофизические эффекты волн терагерцового диапазона и перспективы развития новых направлений в биомедицинской технологии: «Терагерцовая терапия» и «Терагерцовая диагностика» // *Биомедицинская радиоэлектроника*. — 2003. — №12 — С. 3–6. [Betskii OV, Krenitskii AP, Maiborodin AV. Biofizicheskie efekty voln teragertsovogo diapazona i perspektivy razvitiya novykh napravlenii v biomeditsinskoj tekhnologii: «Teragertsovaya terapiya» i «Teragertsovaya diagnostika». *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2003;(12):3–6. (In Russ).]
24. Киричук В.Ф., Цымбал А.А. *Закономерности и механизмы биологического действия электромагнитных волн терагерцового диапазона*. — Саратов: СарГМУ; 2015. — 291 с. [Kirichuk VF, Tsybal AA. *Zakonovernosti i mekhanizmy biologicheskogo deistviya elektromagnitnykh voln teragertsevogo diapazona*. Saratov: SarGMU; 2015. 291 p. (In Russ).]
25. Liu WW, Wang B, Ke SL, et al. Enhanced plasmonic nanofocusing of terahertz waves in tapered graphene multilayers. *Opt Express*. 2016;24(13):14765–14780. doi: 10.1364/Oe.24.014765.
26. Takeya K, Takemoto Y, Kawayama I, et al. Terahertz generation and optical properties of lithium ternary chalcogenide crystals. *J Infrared Millim Terahertz Waves*. 2011;32(4):426–433. doi: 10.1007/s10762-011-9768-7.
27. Rothman LS, Barbe A, Benner DC, et al. The NITRAN molecular spectroscopic database: edition of 2000 including updates through 2001. *J Quant Spectrosc Radiat Transf*. 2003;82(1-4):5–44. doi: 10.1016/S0022-4073(03)00146-8.
28. Федорищева Л.Е., Десна М.В. Первый опыт применения электромагнитных волн миллиметрового диапазона в лечении больных глаукомой // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2014. — Т.9. — №2. — С. 75–78. [Fedorishcheva LE, Desna MV. The first experience of millimeter range electromagnetic waves application in glaucoma treatment. *Bashkortostan medical newsletter*. 2014;(2):75–78. (In Russ).]
29. Smye SW, Chamberlain JM, Fitzgerald AJ, Berry E. The interaction between Terahertz radiation and biological tissue. *Phys Med Biol*. 2001;46(9):R101–112. doi: 10.1088/0031-9155/46/9/201.
30. Cheon H, Yang HJ, Lee SH, et al. Terahertz molecular resonance of cancer DNA. *Sci Rep*. 2016;(6):37103. doi: 10.1038/srep37103.
31. De Amicis A, De Sanctis S, Di Cristofaro S, et al. Biological effects of in vitro THz radiation exposure in human foetal fibroblasts. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2015;793:150–160. doi: 10.1016/j.mrgentox.2015.06.003.
32. Williams R, Schofield A, Holder G, et al. The influence of high intensity terahertz radiation on mammalian cell adhesion, proliferation and differentiation. *Phys Med Biol*. 2013;58(2):373–391. doi: 10.1088/0031-9155/58/2/373.
33. Kim KT, Park J, Jo SJ, et al. High-power femtosecond-terahertz pulse induces a wound response in mouse skin. *Sci Rep*. 2013;3:2296. doi: 10.1038/srep02296.
34. Feng H, Li F, Chen TN. Current situation and future trends for THz-biomedicine. *J Thz Sci Electron Inf Technol*. 2013;(11):827–835.
35. Wilmink GJ, Rivest BD, Roth CC, et al. In vitro investigation of the biological effects associated with human dermal fibroblasts exposed to 2.52 THz radiation. *Lasers Surg Med*. 2011;43(2):152–163. doi: 10.1002/lsm.20960.
36. Hintzsche H, Jastrow C, Kleine-Ostmann T, et al. Terahertz radiation induces spindle disturbances in human-hamster hybrid cells. *Radiat Res*. 2011;175(5):569–574. doi: 10.1667/RR2406.1.
37. Ji YB, Kim SH, Jeong K, et al. Terahertz spectroscopic imaging and properties of gastrointestinal tract in a rat model. *Biomed Opt Express*. 2014;5(12):4162–4170. doi: 10.1364/BOE.5.004162.
38. Jo SJ, Yoon SY, Lee JY, et al. Biological effects of femtosecond-terahertz pulses on C57BL/6 mouse skin. *Ann Dermatol*. 2014;26(1):129–132. doi: 10.5021/ad.2014.26.1.129.
39. Borovkova M, Serebriakova M, Fedorov V, et al. Investigation of terahertz radiation influence on rat glial cells. *Biomed Opt Express*. 2017;8(1):273–280. doi: 10.1364/BOE.8.000273.
40. Demidova EV, Goryachkovskaya TN, Malup TK, et al. Studying the non-thermal effects of terahertz radiation on E. coli/pKatG-GFP biosensor cells. *Bioelectromagnetics*. 2013;34(1):15–21. doi: 10.1002/bem.21736.
41. Yang X, Zhao X, Yang K, et al. Biomedical applications of terahertz spectroscopy and imaging. *Trends Biotechnol*. 2016;34(10):810–824. doi: 10.1016/j.tibtech.2016.04.008.
42. Dabouis V, Chancerelle Y, Crouzier D, Debouzy JC. [What's new in biomedical applications for Terahertz (THz) technology. (In French).] *Med Sci (Paris)*. 2009;25(8–9):739–743. doi: 10.1051/mescl/2009258-9739.
43. Tewari P, Taylor ZD, Bennett D, et al. Terahertz imaging of biological tissues. *Stud Health Technol Inform*. 2011;163:653–657.
44. Дворецкий Л.И., Заспа Е.А., Литвицкий П.Ф., и др. Свободнорадикальные процессы у больных с железодефицитной анемией на фоне лечения препаратами железа // *Терапевтический архив*. — 2006. — Т.78. — №1 — С. 52–57. [Dvoretzky LI, Zaspaa EA, Litvitsky PF, et al. Free radical processes in patients with iron deficiency anemia on iron medication. *Ter Arkh*. 2006;78(1):52–57. (In Russ).]
45. Ершов В.И., Литвицкий П.Ф., Кочкарева Ю.Б. Свободнорадикальные перекисные процессы и кардиотоксичность при лечении злокачественных лимфом // *Клиническая медицина*. — 2006. — Т.84. — №9 — С. 47–51. [Yershov VI, Litvitsky PF, Kochkareva YuB. Free radical peroxidation processes and cardiotoxicity in treatment of malignant lymphomas. *Klin Med (Mosk)*. 2006;84(9):47–51. (In Russ).]
46. Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Гуляев Ю.В., и др. Характер регуляторных эффектов волн терагерцового диапазона на частотах оксида азота в системе кровообращения и механизмы их реализации // *Биомедицинская радиоэлектроника*. — 2011. — №8 — С. 4–11. [Kirichuk VF, Ivanov AN, Gulyaev YV, et al. The nature of the regulatory effects terahertz wave band at frequencies of nitric oxide in the circulatory system and mechanisms for their implementation. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2011;(8):4–11. (In Russ).]
47. Киричук В.Ф., Сухова С.В., Антипова О.Н., и др. Влияние ЭМИ ТГц на частоте молекулярного спектра излучения и поглощения кислорода на функциональную активность тромбоцитов белых крыс в состоянии иммобилизационного стресса // *Биомедицинская радиоэлектроника*. — 2008. — №12 — С. 41–47. [Kirichuk VF, Sukhova SV, Antipova ON, et al. Influencing electromagnetic waves of terahertz range at the frequencies of molecular spectrum of radiation and absorption oxygen on functional activity of platelets white rats in immobilizing stress

- condition. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2008;(12):40–48. (In Russ).]
48. Бецкий О.В., Козьмин А.С., Файкин В.В., Ярёмченко Ю.Г. Анализ биофизических механизмов воздействия низкоинтенсивных электромагнитных волн в крайне высокочастотном и терагерцевом диапазонах частот // *Биомедицинская радиоэлектроника*. — 2014. — №5 — С. 29–37. [Betskii OV, Koz'min AS, Faykin VV, Yaremchenko YuG. Biophysical mechanisms of low intensity extremely high and terahertz frequency bands effects. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2014;(5):29–37. (In Russ).]
 49. Паршина С.С., Афанасьева Т.Н., Тупикин В.Д. Биологические эффекты оксида азота в развитии кардиоваскулярной патологии как основа применения терагерцевой терапии // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. — 2012. — Т.2. — №6 — С. 446–452. [Parshina SS, Afanas'eva TN, Tupikin VD. Biologicheskie efekty oksida azota v razvitiy kardiovaskulyarnoi patologii kak osnova primeneniya teragertsevoi terapii. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii*. 2012;2(6):446–452. (In Russ).]
 50. Паршина С.С., Головачева Т.Н., Афанасьева Н.А., и др. Особенности гемодинамических эффектов терагерцевой терапии у больных стенокардией различного пола // *Биомедицинская радиоэлектроника*. — 2011. — №8 — С. 58–63. [Parshina SS, Golovacheva TN, Afanas'eva NA, et al. Particularities of the hemodynamic effects of the terahertz therapy in patients with angina pectoris of both sexes. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2011;(8):58–63. (In Russ).]
 51. Паршина С.С. Сезонные особенности эффективности КВЧ-терапии у больных нестабильной стенокардией // *Биомедицинская радиоэлектроника*. — 2011. — №1 — С. 46–52. [Parshina SS. Seasonal peculiarities of efficiency of EHF-therapy in patients with non-stable angina pectoris. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2011;(1):46–52. (In Russ).]
 52. Киричук В.Ф., Островский Н.В., Никитюк С.М., и др. Способ лечения ожоговых ран. Патент на изобретение RU 2286184. [Patent RUS № 2286184/27.10.2006. Byul. № 30. Kirichuk VF, Ostrovskii NV, Nikityuk SM, Shub GM. Sposob lecheniya ozhogovykh ran (In Russ).] Доступно по: http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1486930544163. Ссылка активна на 13.09.2017.
 53. Киреев С.И., Тызжук К.И., Лим В.Г., и др. Способ лечения комплексного регионарного болевого синдрома. Патент на изобретение РФ № 2394613. [Patent RUS № 2394613/08.06.2009. Byul. № 20. Kireev SI, Tyzhuk KI, Lim VG, et al. Sposob lecheniya kompleksnogo regionarnogo bolevoogo sindroma. (In Russ).] Доступно по: http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1486930544163. Ссылка активна на 13.07.2017.
 54. Белоглазов Д.Н., Лим В.Г., Креницкий А.П., Киричук В.Ф. Терагерцевая терапия алкогольной полиневропатии // *Биомедицинская радиоэлектроника*. — 2011. — №1 — С. 62–66. [Beloglazov DN, Lim VG, Krenitsky AP, Kirichuk VF. Terahertz therapy alcoholic polyneuropathy. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2011;(1):62–66. (In Russ).]
 55. Лепилин А.В., Фиохина О.А., Креницкий А.П., и др. Способ лечения пародонтита. Патент на изобретение РФ № 2286815. [Patent RUS № 2286815/10.11.2006. Byul. № 31. Lepilin AV, Finokhina OA, Krenitskii AP, et al. Sposob lecheniya parodontita. (In Russ).] Доступно по: http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1486931067207. Ссылка активна на 13.07.2017.
 56. Федоров В.И., Немова Е.Ф., Дульцева Г.Г. Терагерцевое излучение инициирует конформационный переход в молекуле альбумина: роль кислорода // *Миллиметровые волны в биологии и медицине*. — 2011. — №3 — С. 42–44. [Fedorov VI, Nemova EF, Dul'tseva GG. Teragertsevoe izluchenie initsiiрует konformatsionnyi perekhod v molekule al'bumina: rol' kisloroda. *Millimetrovye volny v biologii i meditsine*. 2011;(3):42–44. (In Russ).]
 57. Цымбал А.А. *Закономерности и механизмы биологического действия электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах активных клеточных метаболитов*: Дис. ... докт. мед. наук. — Саратов; 2014. — 335 с. [Tsymbal AA. *Zakonomernosti i mekhanizmy biologicheskogo deistviya elektromagnitnykh voln teragertsevoogo diapazona na chastotakh aktivnykh kletochnykh metabolitov*. [dissertation] Saratov; 2014. 335 p. (In Russ).] Доступно по: <http://libed.ru/knigi-nauka/520038-6-zakonomernosti-mehanizmi-biologicheskogo-deystviya-efktromagnitnih-voln-teragertsevoogo-diapazona-chastotah-aktivnih>.php. Ссылка активна на 28.09.2017.
 58. Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Ногеров А.Р., и др. Воздействие непрерывного режима терагерцевого облучения на поведенческие реакции у белых крыс-самцов в условиях длительного гипокинетического стресса // *Биомедицинская радиоэлектроника*. — 2017. — №5 — С. 28–34. [Kirichuk VF, Antipova ON, Nogerov AR, et al. The effect of continuous THz-radiation on behavioral reactions of white male rats in conditions of long-term hypokinetic stress. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2017;(5):28–34. (In Russ).]
 59. Цымбал А.А., Киричук В.Ф., Антипова О.Н. Механизмы реализации биологических эффектов терагерцевых волн на частотах активных клеточных метаболитов на молекулярном уровне организации биосистем // *Биомедицинская радиоэлектроника*. — 2017. — №4 — С. 20–24. [Tsymbal AA, Kirichuk VF, Antipova ON. Implementation mechanisms of biological effects of terahertz waves at frequencies of active cellular metabolites at the molecular level of organization of biosystems. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2017;(4):20–24. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Свиштунов Андрей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Первый проректор-проректор по инновационной политике и международной деятельности ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
 Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, тел.: +7 (499) 248-05-53, e-mail: rektorat@mma.ru, SPIN-код: 4042-9063, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1592-5703>

Цымбал Александр Александрович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
 Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел.: +7 (499) 622-96-47, e-mail: AA-Tsymbal@yandex.ru, SPIN-код: 8328-4966, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2928-1067>

Литвицкий Пётр Францевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патофизиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
 Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел.: +7 (499) 622-96-47, e-mail: litvicki@mma.ru, SPIN-код: 6657-5937, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0151-9114>

Будник Иван Александрович, кандидат медицинских наук, доктор философии, доцент кафедры патофизиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
 Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел.: +7 (499) 622-96-47, e-mail: budnik.ivan@gmail.com, SPIN-код: 7251-8163, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6652-2667>

DOI: 10.15690/vramn867

А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.Ю. Альбицкий, Р.Н. Терлецкая

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

Тенденции младенческой и детской смертности в условиях реализации современной стратегии развития здравоохранения Российской Федерации

Развитие службы охраны материнства и детства — одно из приоритетных направлений деятельности Министерства здравоохранения Российской Федерации. Стратегия ее развития включена в Национальный план действий в интересах детей, разработанный в соответствии с международными документами о правах ребенка. Сохранение жизни и здоровья детей в возрасте до 5 лет определено в качестве важной стратегической задачи сохранения жизни и здоровья населения в целом. На основе анализа данных базы Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации и базы Всемирного банка были изучены тенденции смертности детей до 5 лет жизни и ее составляющей — младенческой смертности. Показано, что снижение смертности детей до 5 лет произошло во все ее возрастные периоды. Существенно снизился уровень младенческой смертности — в одинаковой мере за счет неонатальных и постнеонатальных потерь. Ведущими причинами смертности детей до 5 лет в целом и младенческой в частности являются отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, и врожденные аномалии развития, которые делают трудным дальнейшее снижение смертности детей этой возрастной группы. У детей в возрасте 1–4 лет значимыми причинами гибели становятся травмы, отравления и онкологические заболевания. Представляется, что резервами снижения младенческой и детской смертности являются внедрение пренатальной и преимплантационной диагностики, организационной модели «пренатальный консилиум», более широкое проведение скрининга на врожденные и наследственные болезни обмена в неонатальном периоде с включением наиболее распространенных нозологических форм редких (орфанных) болезней, расширение Национального календаря вакцинации, повышение качества догоспитальной медицинской помощи детям в возрасте до 1 года, дальнейшее развитие специализированной, реабилитационной и медико-социальной помощи.

Ключевые слова: регистрация рождения, младенческая смертность, смертность до 5 лет, приоритеты здравоохранения, медико-социальное сопровождение.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. Тенденции младенческой и детской смертности в условиях реализации современной стратегии развития здравоохранения Российской Федерации. *Вестник РАМН.* 2017;72 (5):375–382. doi: 10.15690/vramn867)

375

A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, V.Yu. Albitsky, R.N. Terletskaia

National Scientific and Practical Center of Children's Health,
Moscow, Russian Federation

Tendencies of Infantile and Child Mortality in the Conditions of Implementation of the Modern Strategy of Development of Health Care of the Russian Federation

Development of maternity and childhood protection service is one of the priorities of the Ministry of Health of the Russian Federation. The strategy for its development is included in the National plan of action for the benefit of children formulated according to the international documents on the rights of a child. The preservation of life and health of children under 5 years has been identified as an important strategic task for preserving life and health of the population as a whole. Tendencies of mortality in children under 5 years and infant mortality as a part of the data had been studied basing on the analysis of Federal State Statistics Service of the Russian Federation and World Bank data bases. It is shown that the reduction in mortality of children under 5 years occurred in all age periods. The level of infant mortality decreased significantly to the same extent due to neonatal and post-neonatal mortality. The leading causes for mortality in children under 5 years in general and infant mortality in particular are certain conditions originating in the perinatal period and congenital malformations which slow further reduction of the mortality in children in this age group. Significant reasons for death in children aged 1–4 years are injuries, poisonings, and oncologic diseases. The reserves of infant and child mortality reduction are found in implementation of prenatal and preimplantation diagnostics and «Prenatal consultation» organizational model; broader screening for congenital and hereditary metabolic diseases in the neonatal period including the most common nosological forms of rare (orphan) diseases; expansion of the National Vaccination Calendar; improvement of quality of prehospital medical care to children under the age of 1 year; further development of specialized, rehabilitative, and medical-social support.

Key words: birth registration; infant mortality; mortality under age of 5 years; health care priorities; medical and social support.

(For citation: Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Albitsky VYu, Terletskaia RN. Tendencies of Infantile and Child Mortality in the Conditions of Implementation of the Modern Strategy of Development of Health Care of the Russian Federation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72 (5):375–382. doi: 10.15690/vramn867)

Стратегия развития здравоохранения в Российской Федерации на современном этапе

В настоящее время Россия впервые оценивается Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как страна, имеющая эффективную национальную систему здравоохранения. Основные направления деятельности Министерства здравоохранения Российской Федерации на современном этапе включают «развитие первичной медико-санитарной помощи и санитарной авиации, повышение доступности высокотехнологичной медицинской помощи, информатизацию здравоохранения» [1].

Стратегически важными документами, определяющими деятельность Минздрава России, сейчас являются государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утвержденная постановлением Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. № 294 (ранее — распоряжение Правительства Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 2511-р); утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. № 2599-р план мероприятий («дорожная карта») «Изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности здравоохранения».

Развитие службы охраны здоровья матери и ребенка — одно из приоритетных направлений деятельности Министерства, стратегия которой включена в Национальный план действий в интересах детей. Последний соответствует международным документам о правах детей¹, определяет основные направления и задачи государственной политики в интересах детей и ключевые механизмы их реализации.

На заседании президиума Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам 25 октября 2016 г.² утверждены паспорта приоритетных проектов по основному направлению стратегического развития Российской Федерации «Здравоохранение», в том числе «Совершенствование организации медицинской помощи новорожденным и женщинам в период беременности и после родов, предусматривающее в том числе развитие сети перинатальных центров в Российской Федерации» («Технологии и комфорт — матерям и детям»). Создание сети перинатальных центров «позволяет перейти в рамках всей страны к полноценной и эффективно функционирующей трехуровневой системе оказания медицинской помощи женщинам во время беременности и родов и новорожденным, что повышает ее качество во всех без исключения родовспомогательных учреждениях» [1].

В Государственном докладе о реализации государственной политики в сфере охраны здоровья за 2015 год указывается, что для снижения смертности детей всех возрастных групп чрезвычайно важна «отлаженная система раннего выявления и коррекции нарушений развития ребенка. На обеспечение эффективной коррекции выявленных при пренатальной диагностике нарушений направлено развитие неонатальной хирургии, а ранняя коррекция изменений метаболизма позволяет в будущем создать больному ребенку возможности и условия для

нормального развития, получения образования и полноценной жизни» [1].

Продолжают увеличиваться объемы высокотехнологичных (дорогостоящих) видов медицинской помощи детям в федеральных учреждениях. «Отмечаются серьезные успехи, достигнутые в последние годы в хирургии новорожденных, хирургии врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы, лечения детей с онкологическими и ревматическими болезнями. Десятки тысяч детей, получивших высокотехнологичную медицинскую помощь, стали здоровыми. Увеличивается охват детей профилактическими медицинскими осмотрами» [1]. Развивается специализированная медицинская помощь детям. Формируется «сеть многопрофильных и специализированных педиатрических стационаров с учетом региональных потребностей в конкретных видах медицинской помощи»³.

Создаются отделения восстановительного лечения/реабилитации в детских поликлиниках и больницах, самостоятельные учреждения восстановительного лечения, совершенствуется очень важный компонент восстановительной медицины — санаторно-курортная помощь. Начинают развиваться полустационарные формы восстановительного лечения, реабилитации [2]. В настоящее время в медицинском сообществе определена суть реабилитации, ее стратегий и содержания, стала развиваться реабилитация детей первых трех лет жизни (раннее вмешательство). В августе 2016 г. распоряжением Правительства Российской Федерации № 1839-р утверждена Концепция развития ранней помощи в Российской Федерации на период до 2020 г.⁴

Переходя к актуальности рассматриваемой в настоящей статье проблемы, следует подчеркнуть, что во всех документах ВОЗ проблема сохранения жизни и здоровья детей в возрасте до 5 лет определена как важная стратегическая задача сохранения жизни и здоровья населения в целом.

В возрастной структуре детского населения России дети в возрасте до 5 лет составляют около 20%. Дети указанной возрастной группы определяют формирование здоровья (соматического, психического, репродуктивного) всех последующих возрастных категорий. Именно на детях этой возрастной категории в наибольшей степени отражаются негативные факторы окружающей среды (социальной, физической, экологической и т.п.).

В свою очередь, младенческая смертность является общепризнанным критерием оценки демографической ситуации в стране и эффективности деятельности системы здравоохранения. Указом Президента Российской Федерации от 28 июня 2007 г. № 825 «Об оценке эффективности деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации» ее уровень включен в показатели оценки эффективности деятельности органов исполнительной власти субъектов РФ. В соответствии же с Концепцией демографической политики РФ на период до 2025 г., утвержденной Указом Президента РФ (от 09.10.07, № 1351), важнейшей задачей в стране является сокращение уровня младенческой смертности не менее чем в 2 раза. На снижение смертности детей

¹ Указ Президента РФ от 1 июня 2012 г. № 761 «О национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы».

² Протокол заседания президиума Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам от 25 октября 2016 года № 9. URL: <http://government.ru/news/25713/>

³ Федеральная служба государственной статистики. URL: www.gks.ru

⁴ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 31 августа 2016 г. № 1839-р «Концепция развития ранней помощи в Российской Федерации на период до 2020 года». URL: <http://static.government.ru/media/files/7NZ6EKa6SOcLcCCQbYMRXHsdCTmR9lki.pdf>

Таблица 1. Численность детей, умерших в возрасте до 5 лет, по данным Росстата Российской Федерации

Год	Всего до 5 лет, человек	В том числе	
		до 1 года	1–4 года
2000	24 368	19 286	5082
2001	23 938	19 104	4834
2002	22 659	18 407	4252
2003	22 439	18 142	4297
2004	21 330	17 339	3991
2005	20 210	16 073	4137
2006	19 047	15 079	3968
2007	18 447	14 858	3589
2008	17 847	14 436	3411
2009	17 512	14 271	3241
2010	16 804	13 405	3399
2011	16 465	13 168	3297
2012	19 576	16 306	3270
2013	18 541	15 477	3064
2014	17 302	14 145	3157
2015	15 506	12 664	2842

первого года жизни направлены главные усилия системы здравоохранения [3]. Несомненным важнейшим событием в деле дальнейшего снижения младенческой смертности в нашей стране стал переход в 2012 г. на международные критерии регистрации рождения⁵. Впервые в истории отечественной перинатологии и родовспоможения «критерием рождения установлен срок беременности 22 недели и более; масса тела ребенка при рождении 500 граммов и более (или менее 500 граммов при много-

плодных родах); длина тела ребенка при рождении 25 см и более (в случае если масса тела ребенка при рождении неизвестна)» [4].

Медико-статистические особенности детской смертности в возрасте до 5 лет жизни и ее составляющей — младенческой смертности могут служить обоснованием рекомендаций по их дальнейшему снижению.

Смертность детей в возрасте до 5 лет

По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат)⁶, численность детей, умерших в возрасте до 5 лет, за период 2000–2015 гг. сократилась в 1,6 раза, по большей части (в 1,8 раза) за счет возрастной группы 1–4 года и в меньшей (в 1,5 раза) — за счет детей первого года жизни (табл. 1).

В структуре смертности детей в возрасте 0–17 лет смертность детей до 5 лет жизни составляет значительную часть, превышая 65%. При этом более 55% приходится на смертность детей в возрасте до 1 года жизни.

В 2000–2015 гг. был внесен значительный вклад в развитие службы охраны здоровья матери и ребенка в РФ, что не могло не отразиться на динамике смертности детей всех возрастных групп. Смертность детей до 5 лет снизилась в 2,4 раза (с 19,3 на 1000 детей соответствующего года рождения в 2000 г. до 8,0 в 2015). Однако достигнутый уровень является достаточно высоким, так как в странах Европейского союза (ЕС), по данным базы Всемирного банка⁷, в 2015 г. он в среднем составлял 4,4‰ (табл. 2). Следует обратить внимание, что, по оценкам Всемирного банка, указанный показатель превышал данные Росстата на 18–25%. Только после введения в нашей стране новых критериев регистрации рождений в 2012 г. данные стали более сопоставимыми. В последующие годы разрыв вновь стал увеличиваться.

⁵ Приказ Минздравсоцразвития России № 1687н от 27 декабря 2011 г. «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи» (зарегистрирован в Минюсте РФ 15 марта 2012 г. № 23490).

⁶ Федеральная служба государственной статистики. Население. Демография. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography

⁷ Всемирный банк. База данных. URL: <http://data.worldbank.org/indicator/SH.DYN.MORT?locations=EU&view=chart>

Таблица 2. Смертность детей в возрасте до 5 лет по данным Росстата и Всемирного банка (на 1000 детей соответствующего года рождения)

Год	Росстат РФ	Всемирный банк		Превышение Всемирный банк / Росстат, %
		Российская Федерация	Евросоюз	
2000	19,3	23,2	7,5	20,2
2001	18,6	22,0	7,2	18,3
2002	16,9	20,7	7,0	22,5
2003	15,7	19,3	6,7	22,9
2004	14,5	18,0	6,5	24,1
2005	13,9	16,7	6,2	20,1
2006	13,0	15,5	5,8	19,2
2007	11,8	14,4	5,7	22,0
2008	10,8	13,5	5,5	25,0
2009	10,2	12,7	5,3	24,5
2010	9,8	12,0	5,1	22,4
2011	9,4	11,4	4,9	21,3
2012	10,6	10,8	4,8	1,9
2013	9,9	10,4	4,7	5,1
2014	9,1	9,9	4,6	8,8
2015	8,0	9,6	4,4	20,0

Таблица 3. Смертность детей в возрасте до 5 лет в федеральных округах Российской Федерации (на 1000 детей соответствующего года рождения)

Федеральный округ	Год					Темп снижения, %
	2011	2012	2013	2014	2015	
Российская Федерация	9,4	10,6	9,9	9,1	8,0	-14,9
Центральный	8,2	9,4	9,0	8,0	7,2	-12,2
Северо-Западный	7,3	7,7	7,4	7,3	6,7	-8,2
Южный	9,2	10,1	9,6	8,9	7,7	-16,3
Северо-Кавказский	15,8	17,5	14,9	14,2	12,6	-20,3
Приволжский	8,2	9,4	9,1	8,7	7,4	-9,8
Уральский	8,6	9,4	9,2	8,1	7,4	-14,0
Сибирский	10,3	11,8	10,7	10,0	8,8	-14,6
Дальневосточный	11,7	13,3	12,8	11,0	9,3	-20,5

В структуре причин смертности детей до 5 лет ведущие места занимают отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (2015 г. — 46,4% от всех причин), и врожденные аномалии (20%). Обращает внимание, что на третьем месте (10,6%) находятся внешние причины смерти — травмы, отравления, несчастные случаи. Значительную долю составляют такие управляемые причины, как болезни органов дыхания (5,4%) и инфекционные заболевания (4,3%). Особенностью структуры причин смерти детей до 5 лет является смертность от злокачественных новообразований, доля которых достигает 2% [3].

Существенно меняется структура смертности детей в возрасте 1–4 лет, в которой первое ранговое место занимают уже травмы, отравления и другие внешние причины — 38,8%, а на долю злокачественных новообразований приходится 9%.

По данным официальной статистики РФ, показатели смертности у детей в возрасте до 5 лет имели заметные региональные особенности: так, в 2015 г. уровень данного показателя колебался от 4,9 на 1000 детей соответствующего года рождения в Тамбовской области до 19,0 в Республике Тыва, а разброс составил 14,1.

Ниже российского уровня показатели детской смертности отмечались на территориях Северо-Западного,

Центрального, Южного, Приволжского и Уральского федеральных округов (ФО) РФ. Наиболее неблагоприятными регионами являлись Северо-Кавказский, Сибирский и Дальневосточный ФО (табл. 3). Следует отметить, что за анализируемый период произошло значительное снижение случаев смерти детей данной возрастной группы во всех федеральных округах. Более интенсивно она снижалась на территориях с исходно более высокими показателями смертности детей до 5 лет — в Северо-Кавказском и Дальневосточном ФО (более чем на 20%).

Младенческая смертность

Уровень смертности детей в возрасте до 5 лет определяется уровнем младенческой смертности, так как на ее долю приходится более 80% (2015 г. — 81,7%) случаев гибели детей данного возраста.

За период 2000–2015 гг. младенческая смертность снизилась также в 2,4 раза (с 15,3 на 1000 родившихся живыми в 2000 г. до 6,5 в 2015). По предварительным данным Росстата (январь–декабрь 2016 г.), смертность детей до 1 года в 2016 г. достигла 6,0‰. В странах Евросоюза в 2015 г. она в среднем составляла 3,7‰ (табл. 4).

Таблица 4. Младенческая смертность по данным Росстата и Всемирного банка (на 1000 родившихся живыми)

Год	Росстат РФ	Всемирный банк		Превышение Всемирный банк / Росстат, %
		Российская Федерация	Евросоюз	
2000	15,3	19,7	6,3	28,8
2001	14,6	18,8	6,1	28,8
2002	13,3	17,7	5,9	33,1
2003	12,4	16,6	5,7	33,9
2004	11,5	15,4	5,5	33,9
2005	11,0	14,4	5,3	30,9
2006	10,2	13,3	5,0	30,4
2007	9,4	12,4	4,8	31,9
2008	8,5	11,6	4,6	36,5
2009	8,1	10,9	4,5	34,6
2010	7,5	10,3	4,3	37,3
2011	7,4	9,8	4,2	32,4
2012	8,6	9,3	4,0	8,1
2013	8,2	8,9	3,9	8,5
2014	7,3	8,5	3,8	16,4
2015	6,5	8,2	3,7	26,2

Таблица 5. Младенческая смертность в федеральных округах Российской Федерации (на 1000 родившихся живыми)

Федеральный округ	Год					Темп снижения, %
	2011	2012	2013	2014	2015	
Российская Федерация	7,4	8,6	8,2	7,4	6,5	-12,2
Центральный	6,5	7,8	7,6	6,5	6,0	-7,7
Северо-Западный	5,4	6,2	6,2	5,8	5,3	-1,9
Южный	7,1	8,4	7,9	7,2	6,3	-11,3
Северо-Кавказский	13,0	14,6	12,2	11,8	10,3	-20,8
Приволжский	6,3	7,7	7,5	7,2	6,1	-3,2
Уральский	6,6	7,5	7,4	6,4	5,8	-12,1
Сибирский	7,8	9,4	8,5	7,8	6,9	-11,5
Дальневосточный	9,1	10,9	11,0	9,0	7,5	-17,6

Оценочный показатель Всемирного банка по Российской Федерации превышал данные Росстата более значительно, и в 2010 г. разница достигала 37%. После перехода на международные критерии регистрации рождений в 2012 г. данные стали сближаться, однако в последующем разрыв вновь стал нарастать, что свидетельствовало о наличии дефектов регистрации смертности детей в возрасте до 5 лет в Российской Федерации [4].

В регионах Российской Федерации уровень смертности детей до 1 года жизни колебался в значительных пределах: по данным 2015 г., от 3,3 на 1000 родившихся живыми в Чувашской Республике до 14,5 в Республике Тыва.

В большинстве федеральных округов уровень младенческой смертности был ниже общероссийского. Наиболее низкие показатели традиционно регистрировались в Северо-Западном ФО, а наиболее высокие при высоких темпах ее снижения — в Северо-Кавказском и Дальневосточном ФО (табл. 5). В 2000–2015 гг. снижение младенческой смертности происходило как в неонатальном, так и в постнеонатальном периоде. Несмотря на различные темпы снижения показателей неонатальной и постнеонатальной смертности в отдельные временные периоды, к 2015 г. их уровень снизился практически одинаково — в 2,4 (с 9,1 до 3,8%) и 2,3 раза (с 6,2 до 2,7%) соответственно (рис.).

Достижения перинатологии привели к существенному снижению (в 2,7 раза) ранней неонатальной смертности — с 6,6 на 1000 родившихся живыми в 2000 г. до 2,7 в 2015.

Снижение младенческой смертности и ее составляющих происходило от всех основных причин. Вместе с этим после перехода на международные критерии регистрации рождений в 2012 г. на фоне значительного снижения смертности от болезней органов дыхания (на 42,2%), внешних причин (на 28,3%), врожденных аномалий (на 23,3%), инфекционных заболеваний (на 22,2%) участилась гибель детей в возрасте до 1 года жизни от состояний, возникающих в перинатальном периоде (табл. 6). Только в 2015 г. ее показатель вернулся к исходному уровню. Интенсивное сокращение случаев смерти детей от болезней органов дыхания было отмечено после введения в январе 2014 г. в Национальный календарь вакцинаций прививок против пневмококковой инфекции — с 3,5 на 1000 родившихся живыми до 2,6.

Несмотря на произошедшие изменения, структура причин младенческой смертности осталась прежней. Первые ранговые места занимают состояния, возникающие в перинатальном периоде, врожденные аномалии и внешние причины смерти, далее по убыванию следуют болезни органов дыхания, некоторые

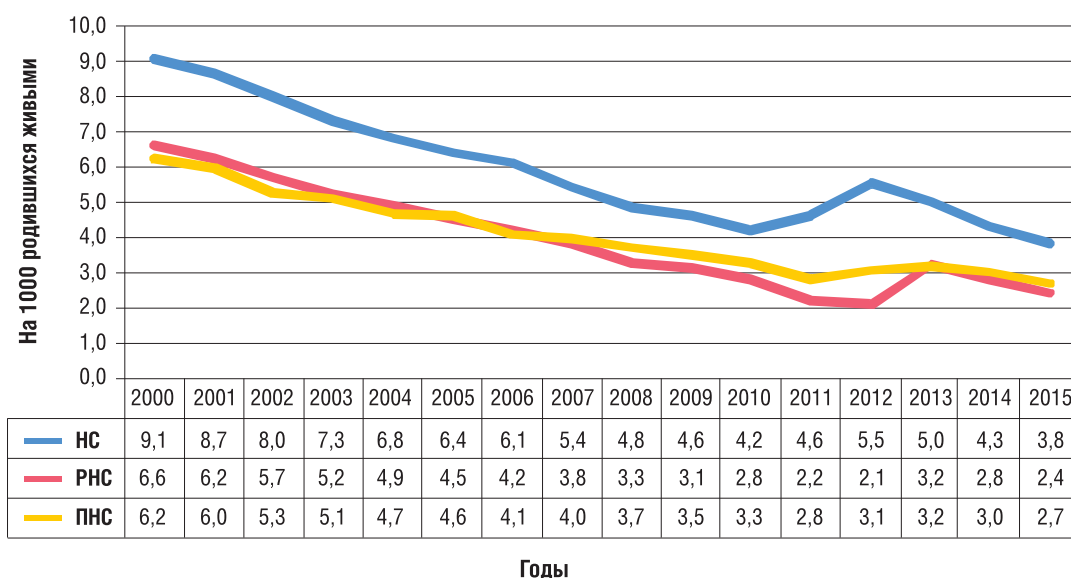


Рис. Динамика ранней неонатальной, неонатальной и постнеонатальной смертности в Российской Федерации (на 1000 родившихся живыми)

Примечание. НС — неонатальная смертность, РНС — ранняя неонатальная смертность, ПНС — постнеонатальная смертность.

Таблица 6. Причины младенческой смертности в Российской Федерации (на 1000 родившихся живыми)

МКБ-10	Год					Темп снижения, %
	2011	2012	2013	2014	2015	
Всего умерших детей в возрасте до 1 года от всех причин	73,5	86,4	81,7	74,1	65,4	-11,0
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	2,7 (6)*	3,1	2,4	2,2	2,1 (6)	-22,2
Болезни органов дыхания	4,5 (5)	4,1	3,8	3,5	2,6 (5)	-42,2
Болезни органов пищеварения	0,5 (7)	0,5	0,4	0,5	0,5 (7)	0,0
Врожденные аномалии	18,0 (2)	18,5	17,2	16,1	13,8 (2)	-23,3
Состояния, возникающие в перинатальном периоде	34,9 (1)	48,1	44,4	39,1	34,7 (1)	-0,6
Внешние причины смерти	4,6 (4)	4,3	3,8	3,5	3,3 (4)	-28,3
Прочие болезни	8,3 (3)	7,8	9,7	9,2	8,6 (3)	3,6

Примечание. * — в скобках указано ранговое место. МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

инфекционные и паразитарные болезни, болезни органов пищеварения.

Следует остановиться еще на двух показателях, характеризующих младенческую смертность, — общей летальности детей в первые сутки госпитализации и доле детей, умерших вне стационара, к общему числу умерших детей до 1 года, которые в Российской Федерации в 2015 г. составляли 17,0 и 19,6% соответственно. Оба показателя находятся на высоком уровне и в сумме достигают более 30%, т.е. каждый третий ребенок, умерший в возрасте до 1 года, погибает без оказания ему рациональной медицинской помощи.

Развитие перинатологии, повышение выживаемости новорожденных привело к росту инвалидизирующих расстройств у выживших детей. Частота инвалидности среди оживленных детей увеличивается по мере снижения массы тела. Среди новорожденных с массой тела 1000 г и ниже тяжелые инвалидизирующие расстройства отмечались в 28% случаев, а менее грубые — в 44% [5–7].

В связи с переходом на новые критерии регистрации рождения, рекомендованные ВОЗ, а также с улучшением выхаживания недоношенных и маловесных новорожденных их число увеличивается. В Российской Федерации доля недоношенных детей, родившихся с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, среди детей, родившихся живыми, в настоящее время составляет 11,8%. При этом следует учитывать, что в стране еще крайне не развита сеть перинатальных центров (2015 г. — 60 учреждений).

В XXI веке в Российской Федерации при стабилизации общественно-политической и социально-экономической жизни появился существенный материальный и профессиональный ресурс для эффективной охраны здоровья детей. Снижение в последние 16 лет смертности детей первых пяти лет жизни произошло во все ее возрастные периоды и более всего — уровня младенческой смертности, причем в одинаковой мере за счет неонатальной и постнеонатальной составляющих. Это, с одной стороны, — успех государственной социальной политики, прежде всего реализации двух фундаментальных проектов — национального проекта «Здоровье» и модернизации здравоохранения. С другой стороны, замечательному результату способствовали выбранные Минздравом России такие приоритеты деятельности, как укрепление материально-технической базы медицинских организаций родовспоможения и детства, развитие перинатальных

центров, оснащение детских больниц современным высокотехнологичным оборудованием, обеспечение реанимационными койками и койками интенсивной терапии для новорожденных. Сыграли свою положительную роль и такие меры, как введение в Национальный календарь вакцинаций прививок против пневмококковой инфекции, интенсивное развитие хирургии новорожденных, внимание к профилактической составляющей в деятельности первичного звена педиатрической службы и др.

Вместе с тем проведенный анализ медико-статистических закономерностей и причин смертности российских детей первых пяти лет жизни позволяет привлечь внимание к следующим положениям, реализация которых будет обеспечивать дальнейшее снижение младенческой и детской смертности.

При сохранении заметного различия в уровнях детской смертности по российским территориям востребован и требует дальнейшего научного сопровождения разработанный еще в конце 80-х — начале 90-х годов прошлого века по инициативе заместителя министра здравоохранения СССР А.А. Баранова региональный подход в реализации мер по снижению смертности детского населения [8, 9].

Ведущими причинами как младенческой, так и детской смертности являются отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, и врожденные аномалии развития, которые делают дальнейшее снижение смертности детей этой возрастной группы чрезвычайно сложной задачей. Отсюда резерв снижения младенческой и детской смертности — проведение профилактических мероприятий, направленных на снижение генетического груза популяции, т.е. пренатальной и преимплантационной диагностики. Например, внедрение в деятельность многопрофильных педиатрических учреждений организационной модели «пренатальный консилиум» с привлечением врача-педиатра, генетика, хирурга-неонатолога, специалиста по ультразвуковой диагностике и других позволит в пренатальном периоде выявить у беременной врожденную патологию будущего ребенка и провести в раннем неонатальном периоде коррекцию порока. Важен и другой момент. Как показывает отечественная и зарубежная практика, целесообразно проведение более широкого скрининга на врожденные и наследственные болезни обмена в неонатальном периоде, в частности на наиболее распространенные нозологические формы редких болезней, при которых применяется патогенети-

ческая терапия, с помощью препаратов, зарегистрированных на территории Российской Федерации.

Учитывая основные причины младенческой и детской смертности, сохраняется высокая потребность в развитии специализированной и реабилитационной медицинской помощи для детей. В Государственном докладе о реализации государственной политики в сфере охраны здоровья за 2015 год отмечено, что «не в полной мере обеспечены качественной медицинской помощью дети с онкологическими заболеваниями, не создана система оказания медицинской помощи детям с аутоиммунными заболеваниями и заболеваниями иммунного генеза, малодоступна нейрохирургическая и травматолого-ортопедическая помощь детям, требует серьезной модернизации психиатрическая, наркологическая и фтизиатрическая помощь. Залогом повышения качества медицинской помощи детям также станет дальнейшее развитие многопрофильных и специализированных педиатрических стационаров» [1].

Совершенствование системы медицинского обеспечения детского населения должно осуществляться не только путем повышения эффективности и качества лечебно-диагностической помощи, но и с помощью интенсивного развития медико-социальной помощи [10]. В Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы прямо (специально) указывается на необходимость разработки и внедрения эффективных современных технологий медико-социального сопровождения детей и подростков.

На возрастающую роль социального фактора убедительно указывают следующие положения. Во-первых, третье место в структуре причин смертности детей в возрасте до 5 лет заняли внешние причины. Более того, у детей в возрасте 1–4 лет травмы и отравления являются ведущей причиной их гибели. Во-вторых, летальность детей в первые сутки госпитализации и доля детей, умерших вне стационара, к общему числу умерших детей до 1 года составляют более 30%. Таким образом, становится очевидной необходимость внедрения социального патронажа детей из семей высокого социального риска.

Вместе с тем существующие нормативные правовые документы не дают четкого представления об организационной основе медико-социальной помощи детям — о функциях подразделений и персонала, которым это вменено в обязанность; контингенте обслуживания и особенностях сопровождения каждой категории в условиях поликлиники и стационара; принципах межсекторально-

го и межведомственного взаимодействия и пр.: другими словами, не определены правила организации медико-социальной помощи. Создание системы медико-социального сопровождения детей, находящихся в трудном положении, является в современных условиях реальной возможностью повлиять на формирование здоровья и его уровень для данной категории детского населения России. Вот почему крайне необходимо скорейшее внедрение разработанной по заданию Координационного совета при Президенте Российской Федерации по реализации «Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы» в Республике Татарстан при участии сотрудников Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Минздрава РФ региональной модели организации медико-социальной помощи детям и подросткам [11].

Особо подчеркнем следующий, крайне актуальный, с нашей точки зрения, постулат. Смертность детского населения (прежде всего младенческая) является общепризнанным показателем социального благополучия населения. Зная всю социальную и гуманистическую важность сохранения жизни детей, необходимо вести борьбу за каждую детскую жизнь. Тем не менее, если в настоящее время в нашей стране в течение года умирает менее 23 тыс. детей (1,2% всех зарегистрированных случаев смерти!), то детей-инвалидов регистрируется более 600 тыс. Вот почему наряду с сохранением жизни детей таким же приоритетом социальной политики государства должны стать профилактика детской инвалидности и эффективная социальная и медицинская реабилитация детей с ограниченными возможностями здоровья. Высказанное академиком А.А. Барановым 15 ноября 2016 г. на заседании Координационного совета по выполнению Указа Президента от 1 июня 2012 г. № 761 «О национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы» мнение о необходимости признания профилактики детской инвалидности важнейшей государственной задачей в сфере охраны здоровья детей и подростков было признано актуальным и нашло отражение в резолюции Совета.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад о реализации государственной политики в сфере охраны здоровья за 2015 год. — М., 2016. [The state report on realization of state policy in the sphere of health protection for 2015. Moscow: 2016. (In Russ).] Доступно по: <http://www.transfusion.ru/2016/08-03-3.pdf> Ссылка активна на 03.09.2017.
2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н., Зелинская Д.И. Многоуровневая система оказания медицинской помощи детскому населению // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т.13. — №2 — С. 5–10. [Baranov AA, Al'bitskii VYu, Terletskaya RN, Zelinskaya DI. Multilevel system of medical care to children's population. *Current pediatrics*. 2014;13(2):5–10. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i2.967.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. Закономерности и тенденции младенческой и детской смертности в Российской Федерации // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. — 2015. — Т. 23. — №1 — С. 35–41. [Baranov AA, Namazova-
- Baranova LS, Albitskii VYu, Terletskaya RN. The regularities and tendencies of infant and children mortality in the Russian Federation. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2015;23(1):35–41. (In Russ).]
4. Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. *Младенческая смертность в Российской Федерации в условиях новых требований к регистрации рождения*. Вып. 19. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 88 с. [Al'bitskii VYu, Terletskaya RN. *Mladencheskaya smertnost' v Rossiiskoi Federatsii v usloviyakh novykh trebovaniy k registratsii rozhdeniya*. Vol. 19. Moscow: «Pediatr»; 2016. 88 p. (In Russ).]
5. Барашнев Ю.И. *Перинатальная неврология*. — М.: Триада-Х; 2011. — 672 с. [Barashnev YuI. *Perinatal'naya nevrologiya*. Moscow: Triada-Kh; 2011. 672 p. (In Russ).]
6. Намазова-Баранова Л.С., Деев И.А., Кобякова О.С., и др. Особенности соматической патологии у детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни //

- Бюллетень Сибирской медицины.* — 2016. — Т.15. — №4 — С. 140–149. [Namazova-Baranova LS, Deev IA, Kobyakova OS, et al. Features of somatic pathology in children with low, very low and extremely low birth weight at different ages of life (review of the world literature). *Bulletin of the Siberian medicine.* 2016;15(4):140–149. (In Russ).] doi: 10.20538/1682-0363-2016-4-140-149.
7. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, et al. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics.* 2005;115(4):997–1003. doi: 10.1542/peds.2004-0221.
 8. Баранов А.А. Основные направления перестройки службы охраны материнства и детства // *Медицина.* — 1988. — №9 — С. 5–10. [Baranov AA. Main directions of reorganization of security service of motherhood and childhood. *Meditsina.* 1988;(9):5–10. (In Russ).]
 9. Стародубов В.И., Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Иванова А.Е. Детская смертность как объект изучения социальной медицинской географии // *Российский педиатрический журнал.* — 2005. — №5 — С. 4–6. [Starodubov VI, Baranov AA, Albitsky VYu, Ivanova AYe. Child mortality as a subject of a study of social medical geography. *Russian journal of pediatrics.* 2005;(5):4–6. (In Russ).]
 10. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Устинова Н.В. Состояние, проблемы и перспективы организации медико-социальной помощи детям // *Российский педиатрический журнал.* — 2013. — №3 — С. 4–6. [Baranov AA, Albitsky VYu, Ustinova NV. Status, problems and prospects of the organization of medical and social care for children. *Russian journal of pediatrics.* 2013;(3):4–6. (In Russ).]
 11. *Организация трехуровневой системы медико-социальной помощи детям в трудной жизненной ситуации.* Методические рекомендации, утвержденные Минздравом РФ 25 мая 2017 г. — М.; 2017. [Organizatsiya trekhurovnevoy sistema mediko-sotsial'noi pomoshchi detyam v trudnoi zhiznennoi situatsii. Methodological recommendations approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on May 25, 2017. Moscow; 2017. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Баранов Александр Александрович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НИИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, **тел.:** +7 (499) 134-30-83, **e-mail:** baranov@nczd.ru, **SPIN-код:** 3570-1806, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НИИ педиатрии НИИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, **тел.:** +7 (495) 967-14-14, **e-mail:** namazova@nczd.ru, **SPIN-код:** 1312-2147, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Альбицкий Валерий Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории социальной педиатрии НИИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, **тел.:** +7 (495) 967-14-19, **e-mail:** Albicky@nczd.ru, **SPIN-код:** 3554-1124, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9645-3415>

Терлецкая Римма Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории социальной педиатрии НИИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, **тел.:** +7 (495) 967-15-71, **e-mail:** rterletskaya@nczd.ru, **SPIN-код:** 1761-4180, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6313-3810>

DOI: 10.15690/vramn792

Г.Б. Мовсисян^{1,3}, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2,3}, К.В. Савостьянов¹,
О.С. Гундобина¹, Е.Л. Семикина^{1,2,3}, М.В. Рязанов¹, М.Л. Травина¹,
В.В. Черников¹, А.А. Пушков¹, Т.М. Букина⁴

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

⁴ Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация

Российский педиатрический опыт по оценке эффективности применения имиглуцеразы для долгосрочной ферментной заместительной терапии болезни Гоше 1-го типа у детей

383

Обоснование. На современном этапе «золотым стандартом» лечения болезни Гоше является ферментная заместительная терапия (ФЗТ), позволяющая купировать основные клинические проявления заболевания и улучшить качество жизни пациентов. В отечественной педиатрии не обнаружено исследований по оценке эффективности и безопасности длительной патогенетической терапии болезни Гоше 1-го типа у детей. **Цель исследования** — оценить эффективность имиглуцеразы для лечения болезни Гоше 1-го типа у детей в Российской Федерации. **Методы.** Оценку эффективности ферментной заместительной терапии проводили путем анализа данных мониторинга 60 пациентов, занесенных в российский педиатрический регистр болезни Гоше на базе Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей в период 2013–2016 гг. Пациенты в течение 2 нед получали непрерывные инфузии имиглуцеразы в дозе 30–60 ЕД/кг. У 35/60 (I группа) детей с болезнью Гоше 1-го типа проведен учет динамики клинических и лабораторно-инструментальных показателей в течение 3 лет терапии, у 25/60 (II группа) — оценка изменения параметров качества жизни по данным вопросника PedsQL в течение одного года лечения. **Результаты.** У пациентов I группы отмечены статистически достоверные для всех показателей изменения ($p < 0,001$) в виде повышения концентрации гемоглобина (с 106 до 128 г/л) и количества тромбоцитов (с 85 до 165×10^9 /л), снижения активности хитотриозидазы (с 8303 до 1680 нМ/мл в час), сокращения линейных размеров длины и ширины селезенки (на 54 и 40% соответственно), уменьшения правой доли печени (на 15%), улучшения параметров физического развития (линейный рост, масса тела) и повышения медианы Z-score минеральной плотности костной ткани (с -1,3 до -0,3). У 17/25 пациентов II группы (возраст 5–18 лет), по ответам детей и родителей, наблюдалось статистически достоверное повышение ($p < 0,05$) значений физического, эмоционального, социального функционирования и общего балла качества жизни, у 8/25 детей в возрасте 2–4 лет, по ответам родителей, — повышение показателя физического функционирования. **Заключение.** Своевременно назначенная регулярная ФЗТ имиглуцеразой при адекватном режиме дозирования позволяет в течение 3 лет достичь ключевых целей лечения и уже через 1 год значительно улучшить параметры качества жизни у детей с болезнью Гоше 1-го типа.

Ключевые слова: дети, болезнь Гоше, ферментная заместительная терапия, имиглуцераза, качество жизни.

(Для цитирования: Мовсисян Г.Б., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В., Гундобина О.С., Семикина Е.Л., Рязанов М.В., Травина М.Л., Черников В.В., Пушков А.А., Букина Т.М. Российский педиатрический опыт по оценке эффективности применения имиглуцеразы для долгосрочной ферментной заместительной терапии болезни Гоше 1-го типа у детей. *Вестник РАМН*. 2017;72 (5):383–392. doi: 10.15690/vramn792)

Обоснование

Болезнь Гоше — редкая аутосомно-рецессивно наследуемая лизосомная болезнь накопления, характеризующаяся дефицитом и нарушением функции катаболического фермента глюкоцереброзидазы (β -D-глюкозидазы) вследствие мутаций в гене *GBA1*. Снижение активности фермента приводит к накоплению его субстрата — глюкоцереброзида — в макрофагах и моноцитах ретикулоэндотелиальной системы с появлением характерных признаков полиорганного поражения, представленного панцитопенией, гепатоспленомегалией и костной патологией, включая неврологическую дисфункцию в 5–10% случаев [1–3]. Международная классификация выделяет три основные формы болезни Гоше на основании на-

личия или отсутствия специфической неврологической симптоматики и темпов ее прогрессирования:

- 1-й тип — ненейропатический;
- 2-й тип — острый нейропатический;
- 3-й тип — хронический нейропатический.

Болезнь Гоше 1-го типа (нейропатическая форма) — панэтническое заболевание с высокой частотой распространенности среди евреев-ашкенази (1:450–1:1500), отличается наибольшей выявляемостью (90–95%) в сравнении с нейропатическими формами (2-й тип — от 1 до 5%, 3-й тип — от 5 до 10% соответственно) [1, 3, 4].

В начале 90-х гг. XX в. была разработана эффективная патогенетическая ферментная заместительная терапия (ФЗТ), купирующая основные симптомы заболевания, которая стала «золотым стандартом» лечения пациентов

с болезнью Гоше [5, 6]. Для такой редкой и гетерогенной в проявлениях патологии, как болезнь Гоше I-го типа, сообщения об эффективности лечения на начальных этапах ограничивались лишь взрослой когортой пациентов, исследования в области педиатрии были преимущественно представлены небольшой выборкой пациентов или коротким периодом наблюдения [6].

В 1991 г. по инициативе группы экспертов, изучающих болезнь Гоше (International Collaborative Gaucher Group, ICGG), был создан международный регистр пациентов, благодаря которому стало понятно, что первоначальное представление о болезни Гоше I-го типа как о форме, характерной для взрослой когорты больных, является ошибочным, так как у большинства пациентов заболевание дебютирует в детском или подростковом периоде, 49% случаев диагностировано в возрасте до 10 лет, 17% — между 11 и 20 годами. У детей клинические проявления, помимо спленомегалии, гепатомегалии, анемии, тромбоцитопении, костной патологии (инфильтрация костного мозга, хроническая боль в костях, костные кризы, остеонекрозы, снижение минеральной плотности костной ткани, патологические переломы), также представлены задержкой роста и полового развития [7, 8]. Анализ данных 887 детей с ненейропатической формой болезни Гоше показал, что манифестация болезни в раннем возрасте ассоциирована с более тяжелым течением. Тромбоцитопения была выявлена во всех возрастных периодах, а сочетание спленомегалии, гепатомегалии и анемии преимущественно регистрировали при дебюте болезни Гоше в возрасте до 6 лет. Костная симптоматика

прогрессировала более медленно, хронические костные боли часто ошибочно интерпретировали как боли роста и оценивали корректно только на втором десятке жизни; показатели роста более чем 34% пациентов были ниже 5-го перцентиля [8]. Гепатоспленомегалия, задержка физического и полового развития влияют на внешний вид и общее состояние организма ребенка, ограничивая его функционирование, приводя к снижению самооценки и психосоциальным проблемам во взрослом возрасте, что проявляется снижением параметров качества жизни [9]. Благодаря анализу данных регистра в зарубежной литературе появились публикации, посвященные оценке эффективности долгосрочной ФЭТ в большой педиатрической когорте пациентов [10].

Клиническое многообразие и вариабельность ответов на лечение при болезни Гоше связывают с влиянием разнородных факторов — возрастных, этнических, генетических и эпигенетических, однако степень вклада каждого из них остается не до конца понятной и изученной. Хроническое прогрессирующее течение болезни Гоше приводит к развитию характерных гематологических, висцеральных и костных изменений, что сопровождается инвалидизацией и снижением качества жизни пациентов. Своевременная постановка диагноза, начало специфической терапии и оценка ее эффективности являются крайне важными для педиатрической когорты пациентов [6]. До настоящего времени информации об исследованиях, посвященных опыту длительной ФЭТ у детей с болезнью Гоше I-го типа, в отечественной литературе не обнаружено.

G.B. Movsisyan^{1,3}, L.S. Namazova-Baranova^{1,2,3}, K.V. Savostyanov¹, O.S. Gundobina¹, E.L. Semikina^{1,2,3}, M.V. Ryazanov¹, M.L. Travina¹, V.V. Chernikov¹, A.A. Pushkov¹, T.M. Bukina⁴

¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Medico-Genetic Scientific Center, Moscow, Russian Federation

Russian Pediatric Experience on Assessing the Effectiveness of Imiglucerase for Long-Term Enzyme Replacement Therapy of Gaucher Disease Type 1 in Children

Background: Today the gold standard for the treatment of Gaucher's disease (GD) is an enzyme replacement therapy (ERT) which allows to stop the main clinical manifestations of the disease and to improve the quality of life in patients. In Russian pediatric practice, there are no publications which assess the effects of long-term ERT in children with GD type 1. **Aim:** To evaluate the effectiveness of imiglucerase for the treatment of Gaucher's disease of type 1 in child population of the Russian Federation. **Materials and methods:** An evaluation of the effectiveness of enzyme replacement therapy was carried out by analyzing the monitoring data of 60 patients who were entered in the Russian pediatric registry of Gaucher disease at the National Scientific and Practical Center for Children's Health for the period 2013–2016. Patients received continuous infusions of imiglucerase at a dose of 30–60 U/kg/2 weeks. Among of 60 children with Gaucher's disease type 1, in 35 (group I) were recorded the dynamics of clinical and laboratory-instrumental indices during three years of therapy and in 25 (group II) — an assessment of changes in quality of life parameters according to the PedsQL questionnaire within one year of treatment. **Results:** In group I, statistically significant changes for all key parameters ($p < 0.001$) were detected: median hemoglobin level and platelet count increased from 106 to 128 g/l and from 85 to $165 \times 10^9/l$, respectively; median chitotriosidase level decreased from 8303 to 1680 nmol/h/mL; median linear size of length and width of the spleen decreased by 54.5% and 40.0%, respectively, and the right lobe of the liver by 15%; parameters of physical development (height and weight) improved and median bone mineral density Z-score for the lumbar spine increased from -1.3 to -0.3. In group II: basing on the answers of children and parents, a statistically significant improvement ($p < 0,05$) of physical, emotional, and social functioning and the total score of quality of life was observed in 17 children aged 5–18 years; according to the parents' answers, the increase of physical functioning was detected in 8 children aged 2–4 years. **Conclusions:** The timely appointment of ERT with imiglucerase in adequate dose and the regular infusion regime allows achievement of the key points of the treatment within 3 years and significant improvement of the quality of life parameters in children with GD type 1 in a year.

Key words: children, Gaucher disease, enzyme replacement therapy, imiglucerase, quality of life.

(For citation): Movsisyan GB, Namazova-Baranova LS, Savostyanov KV, Gundobina OS, Semikina EL, Ryazanov MV, Travina ML, Chernikov VV, Pushkov AA, Bukina TM. Russian Pediatric Experience on Assessing the Effectiveness of Imiglucerase for Long-Term Enzyme Replacement Therapy of Gaucher Disease Type 1 in Children. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72 (5):383–392. doi: 10.15690/vramn792

Цель исследования — оценить данные по эффективности лечения имиглюцеразой 60 детей с болезнью Гоше 1-го типа, занесенных в российский педиатрический регистр заболевания на базе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (далее НМИЦ здоровья детей) за период с 2013 по 2016 гг.*

Методы

Дизайн исследования

Представлены результаты ретроспективного анализа базы данных по лечению детей с болезнью Гоше 1-го типа с оценкой эффективности ферментной заместительной терапии препаратом имиглюцеразы.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- подтвержденный диагноз болезни Гоше по данным энзимодиагностики и/или молекулярно-генетического исследования;
- дети с болезнью Гоше 1-го типа;
- регулярное лечение имиглюцеразой в дозе 30–60 ЕД/кг внутривенно капельно 1 раз в 2 нед;
- отклонение не менее трех из четырех ключевых показателей от нормы: гемоглобин менее 110 г/л; тромбоциты менее 150×10^9 /л; увеличение линейных размеров печени и селезенки в процентном соотношении к нормальным значениям, рассчитанным по росту ребенка;
- контроль эффективности терапии проводился при первом визите и далее через 6–12–24–36 мес от начала лечения.

Критерии невключения:

- дети с нейропатическими формами болезни Гоше (2-й и 3-й типы);
- дети с болезнью Гоше, получающие лечение менее 3 лет;
- дети с болезнью Гоше 1-го типа, получавшие лечение велаглуцеразой альфа;
- дети с болезнью Гоше 1-го типа с удаленной селезенкой;
- возраст старше 18 лет.

Критерии исключения:

- нерегулярное введение препарата;
- введение препарата в дозе менее 30 ЕД/кг и более 60 ЕД/кг;
- контроль эффективности лечения реже одного раза в год.

Условия проведения

Пациенты наблюдались в отделении восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей.

Продолжительность исследования

В исследование были включены данные о лечении детей с болезнью Гоше, регулярно наблюдавшихся в НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей за период с 2006 по 2016 гг. Проведены анализ динамики клинических и ла-

бораторно-инструментальных параметров с контрольными точками лечения 0–6–12–24–36 мес и оценка показателей качества жизни с контрольными точками терапии 0–12 мес.

Описание медицинского вмешательства

Лечение имиглюцеразой проводилось всем пациентам по месту жительства в соответствии со стандартами и клиническими рекомендациями по терапии детей с болезнью Гоше и на основании федеральной программы «7 высокозатратных нозологий». Оценка эффективности лечения проводилась с регулярной частотой (1 раз в 6–12 мес) в НМИЦ здоровья детей в соответствии с международными протоколами по мониторингу пациентов. На основании данных об обследовании и лечении пациентов, наблюдавшихся с 2006 г., был сформирован регистр детей с болезнью Гоше, на основании которого в 2016 г. была проведена оценка эффективности долгосрочной ферментной заместительной терапии.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Оценку эффективности ФЗТ проводили согласно современным клиническим рекомендациям по ведению детей с болезнью Гоше, в соответствии с которыми проводили анализ концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов по клиническому анализу крови; размеров печени и селезенки — по ультразвуковому исследованию (УЗИ) органов брюшной полости; параметров физического развития (рост, масса тела, индекс массы тела), полученных при антропометрии; минеральной плотности костной ткани (Z-критерий) — по данным остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника.

Дополнительные исходы исследования

В качестве дополнительных исходов были проанализированы:

- активность хитотриозидазы как одного из важнейших биомаркеров болезни Гоше;
- изменение основных параметров качества жизни на фоне лечения по данным опроса пациентов и их родителей, проводимого лечащим врачом с применением педиатрического вопросника PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory).

Анализ в подгруппах

Исследование включало анамнестические данные 60 детей с болезнью Гоше 1-го типа, не получавших лечения ранее. По оцениваемым параметрам больные были разделены на две группы: I группу (основная) составили 35 детей, у которых была проанализирована динамика клинических и лабораторно-инструментальных показателей на фоне трехлетней ФЗТ; II группа (дополнительная) включала 25 детей, у которых оценивали только показатели качества жизни через 1 год от начала ФЗТ.

Методы регистрации исходов

Диагноз болезни Гоше всем пациентам был подтвержден путем энзимодиагностики и/или молекулярно-генетического исследования. Энзимодиагностика для верификации диагноза (определение активности глюкоцереброзидазы и хитотриозидазы) проведена на базе лабораторий молекулярной генетики и клеточной биологии НИИЦ здоровья детей и наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра (Москва). Определение мутаций в гене *GBA1* (ген глюкоцереброзидазы) проведено на базе лаборатории молекулярной

* В период 2006–2016 гг. учреждение переименовывалось согласно приказам Министерства здравоохранения РФ следующим образом: Научный центр здоровья детей, Национальный научно-практический центр здоровья детей. В настоящее время — Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей.

генетики и клеточной биологии НМИЦ здоровья детей. Нейронопатический тип болезни Гоше был установлен пациентам в соответствии с исторически принятой классификацией и согласно международным клиническим рекомендациям на основании отсутствия специфической неврологической симптоматики.

Оценку эффективности терапии имиглюцеразой проводили по данным, полученным из педиатрического регистра пациентов с болезнью Гоше в Российской Федерации, созданного на базе НМИЦ здоровья детей в 2016 г. с применением программного обеспечения MySQL (корпорация Oracle, США).

Эффективность лечения определяли по динамике гематологических и висцеральных параметров, показателей минеральной плотности костной ткани и физического развития, значений качества жизни. Клинико-лабораторные и инструментальные критерии оценки включали линейный рост и массу тела, индекс массы тела, концентрацию гемоглобина, количество тромбоцитов, активность хитотриозидазы, линейные размеры ширины и длины селезенки и правой доли печени, Z-score минеральной плотности костной ткани.

За анемию у ребенка принимали значение концентрации гемоглобина менее 110 г/л, за тромбоцитопению — количество тромбоцитов менее 150×10^9 /л. Минеральную плотность костной ткани определяли путем остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника на цифровом рентгеновском костном денситометре LUNAR iDXA (GE Healthcare, США). Подсчет показателя Z-score проводился автоматически с учетом костного возраста, роста и веса ребенка. Оценку костного возраста осуществляли по данным рентгенографии кистей. Линейные размеры печени и селезенки определяли путем УЗИ органов брюшной полости по стандартной методике. Оценка результатов проводилась по способу, разработанному в НМИЦ здоровья детей с учетом линейного роста ребенка. Степень увеличения органов оценивали в процентах (%) по отношению к норме [11]. Показатель линейного роста пациента сопоставляли с центильными шкалами физического развития детей от 0 до 18 лет.

Для оценки динамики параметров качества жизни на фоне ФЗТ лечащим врачом был использован международный педиатрический вопросник PedsQL, который включает 23 вопроса, распределенных по следующим категориям: физическое, эмоциональное, социальное функционирование и функционирование в детском саду или школе (с учетом возраста детей). Вопросники для возрастной группы 5–18 лет представлены как для детей, так и для родителей, а для детей в возрасте 2–4 лет — только родительский вариант. Суммарный балл по каждому параметру определяется по 100-балльной шкале: чем выше полученное значение, тем лучше параметр качества жизни ребенка [12]. Для анализа данных была использована специальная компьютерная программа PedsQL, разработанная в НМИЦ здоровья детей. Важным критерием являлось раздельное опрашивание детей и их родителей для исключения взаимного влияния ответов. Анкетирование проводилось в присутствии врача после соответствующего инструктажа по правильности заполнения вопросника.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом НМИЦ здоровья детей (протокол № 11 от 17.12.2013). В соответствии с принципами Хельсинской декларации родителями пациентов было подписано информированное согласие на участие ребенка в педиатрическом регистре болезни Гоше.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Анализ результатов проводили с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v. 21 (IBM Software, США). Описание количественных данных выполнено в виде абсолютных величин, процентов, медианы (Me) и квартилей (Q25; Q75). Количественные признаки в парных (до/после лечения) выборках сравнивали с помощью критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены данные о 60 детях с болезнью Гоше I-го типа, из них 31 (52%) девочка и 29 (48%) мальчиков. Медиана возраста дебюта болезни составила 36 (18; 73) мес, возраста диагностики — 72 (41; 123) мес, возраста начала лечения — 89 (53; 137) мес. Периоды медицинского наблюдения от момента дебюта и постановки диагноза до начала лечения достигли соответственно 53 (35; 64) и 17 (12; 14) мес. Согласно международным клиническим рекомендациям, подобранная доза ФЗТ у пациентов была не менее 30 и не более 60 ЕД/кг, медиана 37 (30; 54) ЕД/кг. В исследование вошли пациенты, выявленные во всех федеральных округах РФ, кроме Дальневосточного; большинство детей представляли Приволжский и наименьшее число — Северо-Западный федеральные округа. Генотипирование проведено по наличию биоматериала у 52 пациентов, из них наиболее частой была мутация *p.N370S* (у 42; 81%), которая была представлена у одного ребенка в гомозиготном состоянии, а у других детей — в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими мутациями (*p.L444P*, *p.W184R*, редкие мутации, новые мутации, структурные перестройки).

Исследование включало оценку эффективности лечения в двух группах: в группе I оценивали динамику клинико-лабораторных и инструментальных показателей; во II — динамику качества жизни. Характеристики основной и дополнительной групп исследования представлены в табл.

Основные результаты исследования

Динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей

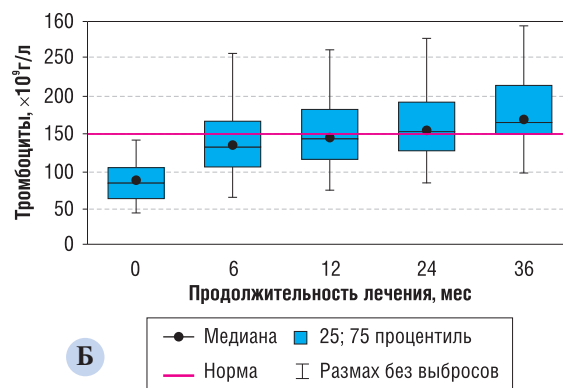
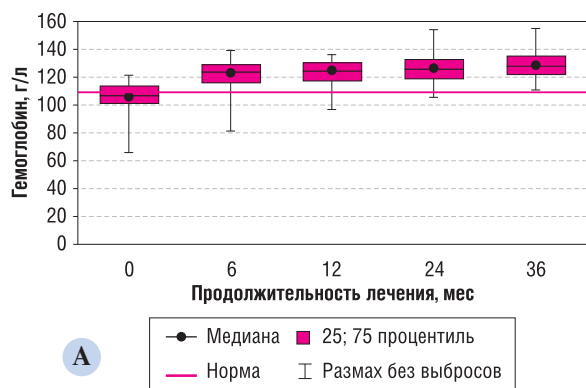
Через 3 года от начала ФЗТ у пациентов отмечено существенное улучшение ключевых параметров оценки эффективности лечения.

Как показано на рис. 1, на фоне ФЗТ отмечено значимое повышение медиан концентрации гемоглобина — со 106 (101; 113) до 128 (123; 135) г/л и количества тромбоцитов — с 85 (59; 105) до 165 (148; 214) $\times 10^9$ /л ($p < 0,001$). К третьему году лечения показатели гемоглобина и тромбоцитов находилось в пределах нормы у 100 и 80% пациентов соответственно. Следует отметить, что наиболее выраженная динамика повышения обоих параметров отмечена в первые 6 мес лечения ($p < 0,001$), в дальнейшем прирост значения по сравнению с предшествующим на точках 12, 24 и 36 мес значимо не различался для уровня гемоглобина ($p = 0,423$; 0,548; 0,620) и значимо повышался для количества тромбоцитов ($p = 0,005$; 0,003; 0,017).

При анализе активности хитотриозидазы на фоне патогенетической терапии установлено выраженное сни-

Таблица. Характеристика исследуемых групп детей с болезнью Гоше 1-го типа

Группы	Показатель	Дети с болезнью Гоше 1-го типа (n=60)	
		I группа (n=35)	II группа (n=25)
Девочки, абс.(%)		19 (54)	12 (48)
Возраст дебюта, Ме (Q25; Q75), мес		36 (21; 75)	25 (12; 59)
Возраст постановки диагноза, Ме (Q25; Q75), мес		76 (47; 124)	60 (30; 117)
Возраст начала лечения, Ме (Q25; Q75), мес		108 (62; 141)	65 (33; 126)
Доза ФЗТ, Ме (Q25; Q75), ЕД/кг		33 (30; 55)	43 (35; 52)
Оцениваемые параметры	<ul style="list-style-type: none"> • Концентрация гемоглобина • Количество тромбоцитов • Активность хитотриозидазы • Линейные размеры печени и селезенки • Минеральная плотность костной ткани • Линейный рост, масса тела и индекс массы тела 	Качество жизни: <ul style="list-style-type: none"> • физическое функционирование (ФФ) • эмоциональное функционирование (ЭФ) • социальное функционирование (СФ) • функционирование в детском саду или школе (ФДС/ФШ) • общий балл (ОБ) 	
Контрольные точки периода наблюдения, мес		0–6–12–24–36	0–12



387

Рис. 1. Динамика гематологических показателей — гемоглобина (А) и тромбоцитов (Б) — у детей с болезнью Гоше 1-го типа на фоне ферментной заместительной терапии

Примечание. ФЗТ — ферментная заместительная терапия.

жение медианы показателя с 8303 (4224; 12240) до 1680 (692; 2772) нМ/мл в час ($p=0,003$), наиболее значимое снижение отмечено в первые 6 мес от начала лечения ($p=0,002$). Необходимо подчеркнуть, что значение показателя через 3 года от начала ФЗТ не достигло нормы у одного из пациентов (рис. 2).

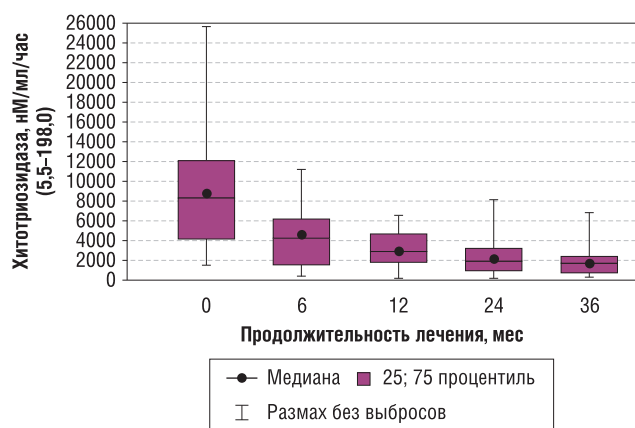


Рис. 2. Динамика активности хитотриозидазы у детей с болезнью Гоше 1-го типа на фоне ферментной заместительной терапии

При оценке ответа на лечение паренхиматозных органов на фоне трехлетней ФЗТ выявлено статистически значимое ($p<0,001$) сокращение линейных размеров длины и ширины селезенки — на 54 (47; 51) и 40% (32; 52) соответственно (рис. 3); уменьшение размеров правой доли печени на 15,0% (9; 13%) (рис. 4).

При оценке динамики параметров физического развития отмечено значимое улучшение медианы Z-score показателей ($p=0,004$; $0,005$) линейного роста — с $-0,79$ ($-1,4$; $0,29$) до $0,02$ ($0,71$; $0,66$), массы тела — с $-0,8$ ($-1,37$; $-0,09$) до $-0,13$ ($-0,65$; $0,71$); медиана индекса массы тела достоверно не изменилась ($p=0,064$). Физическое развитие пациентов исходно было ниже 25-го перцентиля у 12 (34%) пациентов, к третьему году лечения — только у 2 (6%) (рис. 5, А).

Через 3 года терапии имиглюоцеразой выявлено увеличение медианы Z-score минеральной плотности костной ткани ($p<0,001$) с $-1,3$ ($-1,7$; $-0,5$) до $-0,3$ ($-0,6$; $0,2$); сниженная на фоне лечения минеральная плотность костной ткани (Z-score ≤ -2) отмечена только у 2 (6%) пациентов (рис. 5, Б).

Динамика параметров качества жизни

По данным анкетирования пациентов и их родителей с помощью вопросника PedsQL через 1 год от начала

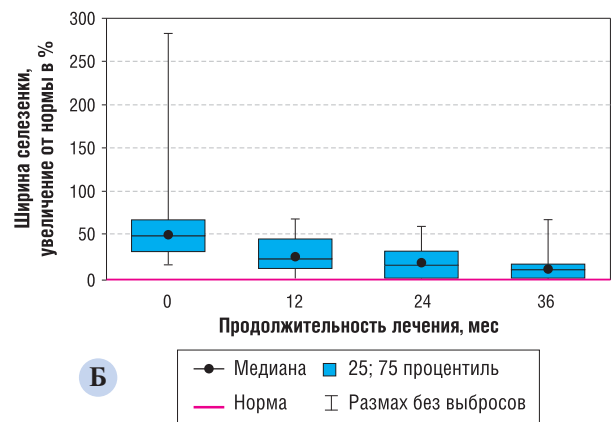
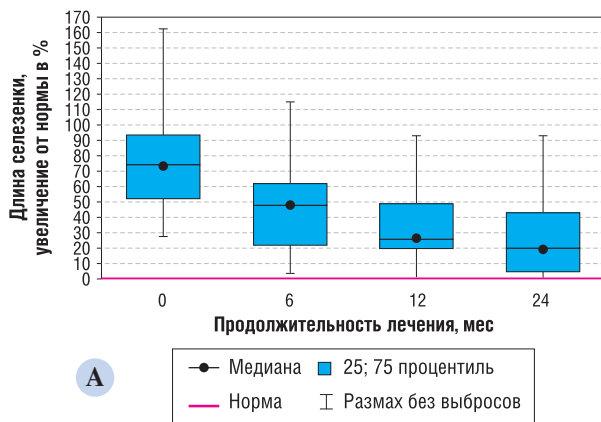


Рис. 3. Динамика длины (А) и ширины (Б) селезенки в процентном соотношении к нормальным значениям у детей с болезнью Гоше 1-го типа на фоне ферментной заместительной терапии

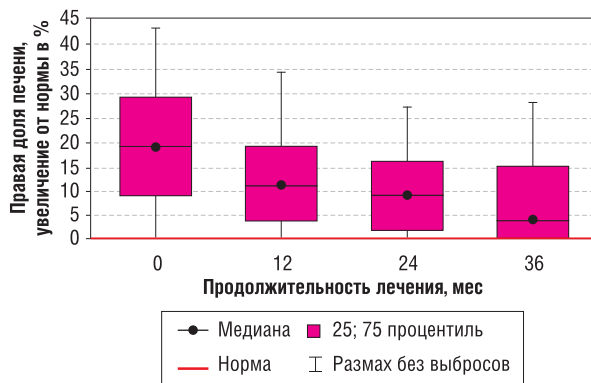


Рис. 4. Динамика размеров правой доли печени в процентном соотношении к нормальным значениям у детей с болезнью Гоше 1-го типа на фоне ферментной заместительной терапии

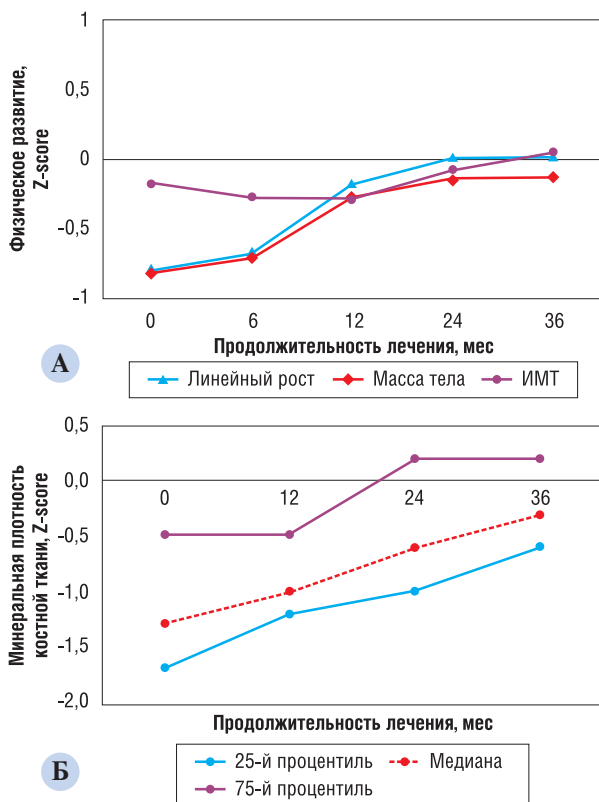


Рис. 5. Динамика медианы Z-score показателей физического развития (А) и минеральной плотности костной ткани (Б) у детей с болезнью Гоше 1-го типа на фоне ферментной заместительной терапии

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

патогенетической терапии в группе пациентов в возрасте 5–18 лет, по ответам детей и родителей, отмечено достоверное улучшение параметров физического ($p=0,001; 0,002$), эмоционального ($p=0,01; 0,042$), социального ($p=0,035; 0,001$) функционирования и повышение общего балла качества жизни ($p=0,002; 0,002$). У пациентов в возрасте 2–4 лет, по ответам родителей, отмечено статистически достоверное улучшение параметра физического функционирования ($p=0,028$) и общего балла качества жизни ($p=0,027$). Показатели функционирования ребенка в детском саду и школе до и после лечения достоверно не различались во всех возрастных группах ($p=0,625; 0,928; 0,140$).

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование показало положительную динамику изменений гематологических, висцеральных, костных и физических показателей, а также параметров качества жизни у детей с болезнью Гоше 1-го типа на фоне непрерывной патогенетической терапии имиглюцерозой в адекватном режиме дозирования.

Обсуждение основного результата исследования

Болезнь Гоше стала первым заболеванием из группы лизосомных болезней накопления, для которого в 1991 г. была разработана ФЗТ. Это наиболее эффективный способ патогенетической терапии болезни Гоше, который на фоне практически полного отсутствия побочных эффектов позволяет купировать ключевые проявления заболевания, тем самым нормализуя параметры качества жизни пациентов [13–16].

С января 2001 г. в Российской Федерации зарегистрирован препарат для патогенетического лечения болезни Гоше имиглюцераза (Церезим, Джензайм, США) — аналог эндогенной глюкоцереброзидазы, производимый с применением ДНК-рекомбинантной технологии и приводящий к обратному развитию патологического поражения органов, восстановлению их функций. Имиглюцераза является стандартом лечения болезни Гоше 1-го типа с опытом клинического применения свыше 25 лет более чем у 5500 пациентов [13–16].

Оценка гематологического и органного ответа, а также костных изменений является стандартным минимальным критерием эффективности терапии при болезни Гоше в повседневной практике. Мониторинг болезни Гоше у детей на фоне патогенетической терапии проводится

в соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями по минимально необходимому контролю состояния пациентов [17–19].

Уникальность проведенного исследования в нашей стране и его вклад в анализ эффективности патогенетического лечения болезни Гоше в мировой практике обоснован наличием лишь единичных оригинальных ретроспективных исследований с четкими критериями мониторинга заболевания у детей, которые не включали российских пациентов. Исследуемая нами группа пациентов не отличалась по гендерному признаку. Анализ результатов молекулярно-генетического исследования показал, что мутация *p.N370S* и генотип *p.N370S/p.L444P* являются наиболее распространенными среди российских пациентов с болезнью Гоше 1-го типа, что соответствует данным международных исследований [20]. Многообразие сочетаний мутации *p.N370S* с другими аллелями, возможно, вносит свой частичный вклад в неоднородность клинических проявлений болезни Гоше и вариабельность клинического ответа, что требует дальнейшего изучения.

По данным проведенного нами исследования, на фоне трехлетней ФЗТ отмечено достоверное улучшение ключевых критериев оценки эффективности лечения, что сопоставимо с первыми международными данными анализа эффективности ФЗТ альглоцеразой/имиглоцеразой у 884 детей с болезнью Гоше 1-го типа, полученными в 2008 г. из международного регистра. Исследование включало оценку гематологических, висцеральных и костных параметров до и через 8 лет от начала лечения. На фоне ФЗТ было показано улучшение клинических параметров у абсолютного большинства детей: у 100% нормализовалась концентрация гемоглобина, у 95% — количество тромбоцитов, значимо сократились объемы печени и селезенки; через 6,6 года нормализовались параметры минеральной костной плотности (исходная медиана Z-score -1,4, конечная медиана -0,34), через 2 года не отмечалось костных проявлений болезни Гоше 1-го типа в виде костных болей и костных кризов, показатель линейного роста (исходная медиана Z-score -1,4) достиг средних для популяции значений [10].

В нашем исследовании достижение нормальных значений концентрации гемоглобина отмечено уже к 6-му мес, а количества тромбоцитов, соответственно, — к 24-му мес от начала ФЗТ. Данная разница ответа гематологических показателей на лечение может быть обусловлена рядом причин, заключающихся в различной кинетике эритроцитов и тромбоцитов, характере отложения и разрушения форменных элементов крови в селезенке, особенностях регуляции процессов эритро- и тромбоцитопоэза в костном мозгу, хронической активации тромбоцитов и механизма потребления вследствие костной патологии, различного ответа количества эритроцитов и тромбоцитов на изменения объема плазмы крови, наличии антитромбоцитарных антител у ряда пациентов и различной чувствительности эритроцитов и тромбоцитов на сокращение размеров селезенки [21].

Хитотриозидаза является одним из основных биомаркеров, используемых как в качестве дополнительного критерия для постановки диагноза, так и для оценки эффективности лечения у пациентов с болезнью Гоше. Данный фермент является продуктом активации тканевых макрофагов, нагруженных патологическим субстратом, в связи с чем степень снижения его активности также отражает ответ на лечение. В нашем исследовании через 3 года от начала ФЗТ отмечено снижение активности хитотриозидазы в 5 раз от исходных значений, что сопоставимо с результатами зарубежных публикаций [22].

В одном из клинических исследований, включавшем шестилетний период наблюдения 9 детей с болезнью Гоше 1-го типа и 2 детей с болезнью Гоше 3-го типа на фоне ФЗТ имиглоцеразой, через 6 мес купирован геморрагический синдром, через 1 год от начала лечения у всех пациентов отмечены нормализация концентрации гемоглобина и снижение активности хитотриозидазы в 10–20 раз, через два года у 9 детей количество тромбоцитов регистрировалось в пределах референсных значений [23].

Динамика сокращения размеров паренхиматозных органов, полученная в нашем наблюдении, сопоставима с результатами оценки эффективности ФЗТ у 1028 пациентов, по данным международного регистра болезни Гоше, согласно которому через 2–5 лет от начала патогенетического лечения объемы печени сократились на 30–40% (в 1–1,5 раза), селезенки — на 50–60% (в 2–8 раз) [24].

Снижение минеральной плотности костной ткани является одним из факторов риска патологических переломов при болезни Гоше. В нашем исследовании через 3 года от начала ФЗТ значение медианы Z-score составило -0,3 и было сопоставимо с результатами одного из зарубежных исследований, согласно которому, за 8 лет лечения у 19 детей отмечено улучшение Z-score по сравнению с исходными данными (с -1,38 до -0,73), аналогичный ответ получен у 23 подростков за 10-летний период (с -2,16 до -1,13) [25].

Цели ФЗТ болезни Гоше в педиатрии имеют свои особенности в связи с тем, что физиологические и функциональные параметры развития ребенка определяют различие его ответа на лечение [26]. Таким образом, целью нашего исследования стала оценка не только гематологических, висцеральных и костных параметров, но и показателей физического развития. Нами получено достоверное улучшение значений линейного роста и массы тела пациентов, что соотносится с результатами одного из исследований, где при анализе антропометрических показателей около 25% детей с болезнью Гоше были ниже ожидаемого роста. Восемь из девяти пациентов, которые были на уровне или ниже 5-го перцентиля в начале исследования, через 4–36 мес от начала ФЗТ имели нормальные темпы роста. Таким образом, на фоне ФЗТ у детей удалось добиться средних для популяции показателей роста [27].

Одним из основных параметров оценки эффективности лечения на современном этапе является качество жизни пациентов. Согласно международным рекомендациям по мониторингу пациентов с болезнью Гоше, рекомендуется проводить оценку качества жизни с применением двух вопросников — SF-36 и PedsQL, первый из которых применяется преимущественно у взрослых и у лиц старше 14 лет, в связи с чем в нашем исследовании был использован валидированный для российской популяции пациентов второй из представленных вопросников. В ретроспективном исследовании качества жизни 212 пациентов с болезнью Гоше с применением вопросника SF-36 Health Survey по сравнению с общей популяцией было показано снижение физической активности и общего состояния здоровья, особенно у лиц с костными проявлениями патологии. На фоне ФЗТ достигнуто улучшение измененных параметров [28–30]. Следует отметить, что аналогичных публикаций по исследованию качества жизни у детей с болезнью Гоше с помощью вопросника PedsQL как в зарубежной, так и в отечественной литературе нами не найдено. Полученные нами результаты показывают улучшение практически всех параметров функционирования пациентов, изменение которых может быть

связано с купированием астенического, анемического и геморрагического синдромов в связи с улучшением концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов, а также с сокращением размеров органов, увеличение которых сопровождается изменением внешнего вида ребенка, ограничением его активности и диспепсическими явлениями.

Достоверное улучшение исследуемых параметров на фоне ФЗТ значимо влияет на естественное течение болезни Гоше. Прерывание лечения на длительное время или неадекватное дозирование препарата приводит к реактивации таких проявлений заболевания, как органомегалия, задержка роста и костные поражения, что отражает хронический прогрессирующий характер болезни Гоше. Учитывая данную тенденцию, рядом исследователей подчеркивается исключительная важность раннего инициирования и непрерывного характера ФЗТ для получения адекватного ответа на лечение и поддержания показателей на достигнутом уровне [31, 32].

Ограничения исследования

При оценке степени уменьшения размеров паренхиматозных органов учитывали не объемы, а линейные параметры печени и селезенки по данным УЗИ органов брюшной полости, в связи с чем процентный показатель регресса гепатоспленомегалии может отличаться от международных критериев оценки эффективности терапии. В исследовании не определяли динамику линейного размера левой доли печени, так как у большинства пациентов с болезнью Гоше 1-го типа она исходно была в пределах нормы и, соответственно, не являлась показательным критерием для определения ответа на лечение. Оценка качества жизни у пациентов от 2 до 4 лет проведена только по ответам родителей в связи ограничениями применения вопросника PedsQL в данной группе детей по возрастному критерию.

Заключение

Таким образом, патогенетическое лечение болезни Гоше 1-го типа у детей в Российской Федерации характеризуется высоким профилем эффективности. Регулярная

ФЗТ при применении в соответствующих дозировках позволяет в течение 3 лет нормализовать значения гемоглобина и тромбоцитов, сократить линейные размеры печени и селезенки, улучшить показатели физического развития и минеральной плотности костной ткани и в течение одного года достоверно повысить качество жизни большинства детей, страдающих болезнью Гоше 1-го типа.

Источник финансирования

Исследование проведено при поддержке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов

Г.Б. Мовсисян — дизайн исследования, сбор клинических и лабораторных данных, анализ данных литературы, подготовка рукописи к публикации; Л.С. Намазова-Баранова — разработка концепции и подготовка рукописи к публикации; К.В. Савостьянов — методология исследования и молекулярно-генетическое исследование мутаций гена *GBA*, анализ результатов; О.С. Гундобина — общий анализ проблематики; Е.Л. Семикина — проведение клинического исследования крови и интерпретация результатов; М.В. Рязанов — проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости и анализ результатов исследования; М.Л. Травина — проведение рентгенографии костей кистей и остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника, анализ результатов исследования; В.В. Черников — оценка качества жизни пациентов на фоне лечения; А.А. Пушков — молекулярно-генетическое исследование мутаций гена *GBA* и анализ результатов; Т.М. Букина — определение активности хитотриозидазы и интерпретация результатов исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: a comprehensive review. *Crit Rev Oncog.* 2013;18(3):163–175. doi: 10.1615/critrevoncog.2013006060.
- Beutler E, Grabowski G. *Glucosylceramide lipidosis — Gaucher disease.* In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. pp. 3635–3668.
- Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;12 Suppl 1:72–81.
- Grabowski GA, Kolodny EH, Weinreb NJ, Rosenbloom BE, Prakash-Cheng A. *Gaucher disease: Phenotypic and genetic variation.* In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases.* 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. pp. 3635–3658.
- Dandana A, Ben Khelifa S, Chahed H, et al. Gaucher disease: clinical, biological and therapeutic aspects. *Pathobiology.* 2016;83(1):13–23. doi: 10.1159/000440865.
- Мовсисян Г.Б., Гундобина О.С., Намазова-Баранова Л.С. Оценка эффективности ферментозаместительной терапии у детей с болезнью Гоше по данным международных исследований // *Педиатрическая фармакология.* — 2014. — Т.11. — №3 — С. 80–84. [Movsisyan GB, Gundobina OS, Namazova-Baranova LS. Evaluation of enzyme replacement therapy efficacy in children with Gaucher's disease according to the international studies. *Pediatric pharmacology.* 2014;11(3):80–84. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v11i3.1014.
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2835–2843. doi: 10.1001/archinte.160.18.2835.
- Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(6):603–608. doi: 10.1001/archpedi.160.6.603.
- Weinreb N, Taylor J, Cox T, et al. A benchmark analysis of the achievement of therapeutic goals for type 1 Gaucher disease patients treated with imiglucerase. *Am J Hematol.* 2008;83(12):890–895. doi: 10.1002/ajh.21280.
- Andersson H, Kaplan P, Kacena K, Yee J. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children

- with Gaucher disease type 1. *Pediatrics*. 2008;122(6):1182–1190. doi: 10.1542/peds.2007-2144.
11. *Ультразвуковая анатомия здорового ребенка* / Под ред. Дворяковского И.В. — М.: Фирма СТРОМ; 2009. — 384 с. [*Ul'trazvukovaya anatomiya zdorovogo rebenka*. Ed by Dvoryakovskii I.V. Moscow: Firma STROM; 2009. 384 p. (In Russ).]
 12. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. *Изучение качества жизни в педиатрии*. Вып. 10. — М.: Союз педиатров России; 2010. — 267 с. [Baranov AA, Al'bitskii VYu, Vin'yarskaya IV. *Izucheniye kachestva zhizni v pediatrii*. Issue 10. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2010. 267 p. (In Russ).]
 13. Serratrice C, Carballo S, Serratrice J, Stirnemann J. Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence*. 2016;11:37–47. doi: 10.2147/Ce.S93717.
 14. Elstein D, Zimran A. Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics*. 2009;3:407–417. doi: 10.2147/BTT.S3769.
 15. Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(3):543–553. doi: 10.1007/s10545-012-9528-4.
 16. Deegan PB, Cox TM. Imiglucerase in the treatment of Gaucher disease: a history and perspective. *Drug Des Devel Ther*. 2012;6:81–106. doi: 10.2147/DDDT.S14395.
 17. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr*. 2004;163(2):58–66. doi: 10.1007/s00431-003-1362-0.
 18. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, et al. Consensus Conference: a reappraisal of Gaucher disease — diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol*. 2011;86(1):110–115. doi: 10.1002/ajh.21888.
 19. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., и др. Ведение детей с болезнью Гоше. Современные клинические рекомендации // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т.13. — №3 — С. 244–250. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Gundobina OS, et al. Managing children with with Gaucher disease: modern clinical recommendations. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(3):244–250. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i3.1574.
 20. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat*. 2008;29(5):567–583. doi: 10.1002/humu.20676.
 21. Linari S, Castaman G. Hematological manifestations and complications of Gaucher disease. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(1):51–58. doi: 10.1586/17474086.2016.1112732.
 22. Stirnemann J, Belmatoug N, Vincent C, et al. Bone events and evolution of biologic markers in Gaucher disease before and during treatment. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R156. doi: 10.1186/ar3111.
 23. Shehi B, Bocari G, Vyshka G, et al. Gaucher's disease in Albanian children: casuistics and treatment. *Iran J Pediatr*. 2011;21(1):1–7.
 24. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med*. 2002;113(2):112–119. doi: 10.1016/S0002-9343(02)01150-6.
 25. Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, et al. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46(1):66–72. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.10.011.
 26. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol*. 2004;41(4 Suppl 5):4–14. doi: 10.1053/j.seminhematol.2004.07.009.
 27. Kauli R, Zaizov R, Lazar L, et al. Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *Isr Med Assoc J*. 2000;2(2):158–163.
 28. Giraldo P, Solano V, Perez-Calvo JI, et al. Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience. *Qual Life Res*. 2005;14(2):453–462. doi: 10.1007/s11136-004-0794-y.
 29. Masek BJ, Sims KB, Bove CM, et al. Quality of life assessment in adults with type 1 Gaucher disease. *Qual Life Res*. 1999;8(3):263–268. doi: 10.1023/A:1008859420641.
 30. Damiano AM, Pastores GM, Ware JE. The health-related quality of life of adults with Gaucher's disease receiving enzyme replacement therapy: results from a retrospective study. *Qual Life Res*. 1998;7(5):373–386. doi: 10.1023/A:1008814105603.
 31. Dweck A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, et al. Type I Gaucher disease in children with and without enzyme therapy. *Pediatr Hematol Oncol*. 2002;19(6):389–397. doi: 10.1080/08880010290097143.
 32. Drelichman G, Ponce E, Basack N, et al. Clinical consequences of interrupting enzyme replacement therapy in children with type 1 Gaucher disease. *J Pediatr*. 2007;151(2):197–201. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.02.057.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Мовсисян Гоар Борисовна, врач-педиатр гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России; ассистент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-76, e-mail: movsisyan@nczd.ru, SPIN-код: 4478-8711, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2881-4703>

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России; заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 783-27-93, e-mail: namazova@nczd.ru, SPIN-код: 1312-2147, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Савостьянов Кирилл Викторович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики и клеточной биологии НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, e-mail: savostyanovKV@nczd.ru, SPIN-код: 6377-3090, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

Гундобина Ольга Станиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 134-02-76, e-mail: gundobina@nczd.ru, SPIN-код: 4363-8042, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6381-0367>

Семикина Елена Леонидовна, доктор медицинских наук, заведующая централизованной клинико-диагностической лабораторией лабораторного отдела НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России; профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** semikina@nczd.ru, **SPIN-код:** 3647-4967, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8923-4652>

Рязанов Михаил Валерьевич, кандидат медицинских наук, врач отдела ультразвуковой диагностики НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2, **e-mail:** ryazanov@nczd.ru, **SPIN-код:** 3364-5008, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7275-642X>

Травина Марина Львовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением рентгенологии (маммологии) консультативно-диагностического центра НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2, **e-mail:** tvtmarina@yandex.ru, **SPIN-код:** 1197-6823, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-3774-2721>

Черников Владислав Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-педиатр отделения восстановительного лечения детей раннего возраста с последствиями перинатальной патологии и директор симуляционно-тренингового центра НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2, **e-mail:** chernikov@nczd.ru, **SPIN-код:** 3147-0699, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8750-9285>

Пушков Александр Алексеевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, **e-mail:** pushkovAA@nczd.ru, **SPIN-код:** 2928-5764, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

Букина Татьяна Михайловна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра
Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1, **тел.:** +7 (499) 324-20-04, **e-mail:** nbo-resultat@yandex.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8465-1131>

DOI: 10.15690/vramn782

В.А. Бывальцев^{1, 2, 3, 4}, А.А. Калинин^{1, 2, 3}, Ю.Я. Пестряков⁵,
В.В. Шепелев⁶, И.А. Степанов¹¹ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация² Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский, Иркутск, Российская Федерация³ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Российская Федерация⁴ Иркутская государственная академия последипломного образования, Иркутск, Российская Федерация⁵ Краевая клиническая больница, Красноярск, Российская Федерация⁶ Военно-клинический морской госпиталь МО РФ, Владивосток, Российская Федерация

Анализ результатов применения тотальной артропластики межпозвонкового диска пояснично-крестцового отдела позвоночника протезом М6-L: мультицентровое исследование

Обоснование. Боль в нижней части спины представляет собой актуальную проблему для здравоохранения индустриально развитых стран. Доминирующей причиной развития болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе позвоночника является дегенерация межпозвонковых дисков (МПД). Тотальное протезирование МПД — современный способ хирургического лечения дегенеративных заболеваний МПД, альтернативный методике ригидной стабилизации. **Цель исследования** — провести анализ результатов применения протеза МПД М6-L у пациентов с дегенеративным заболеванием МПД пояснично-крестцового отдела позвоночника, спустя 6, 12, 24 и 36 мес после выполнения оперативного вмешательства. **Методы.** В исследование включены 156 пациентов (92 мужчины, 64 женщины) в возрасте от 23 до 45 лет, которым была выполнена одноуровневая дискэктомия с имплантацией искусственного протеза МПД М6-L на базах трех нейрохирургических центров. Для динамической оценки в сроки 6, 12, 24 и 36 мес, рекомендованные после выполнения операции, использовались клинические параметры (интенсивность выраженности боли по визуально-аналоговой шкале боли, ВАШ; качество жизни по индексу Освестри; субъективная удовлетворенность результатом оперативного лечения по шкале Маснаб) и инструментальные данные (амплитуда движений в оперированном позвоночно-двигательном сегменте, степень гетеротопической оссификации по классификации McAfee-Suchomel). **Результаты.** Среднее значение качества жизни по индексу Освестри до операции составило $40,2 \pm 6,9\%$, после — $12,3 \pm 6,1\%$ (t -тест, $p < 0,001$). Среднее значение уровня болевого синдрома по ВАШ до операции соответствовало $6,9 \pm 1,6$ см, после операции — $1,3 \pm 1,2$ см ($p < 0,001$). Амплитуда движений в оперированном сегменте в начале исследования в среднем составляла $36,8 \pm 2,6^\circ$, в течение 36 мес после операции увеличилась до $41,2 \pm 2,9^\circ$. В течение всего периода наблюдения выявлены начальные (13,4%) или умеренные (10,2%) признаки гетеротопической оссификации. **Заключение.** Использование протеза МПД М6-L позволяет значительно уменьшить уровень болевого синдрома, улучшить качество жизни и сохранить физиологический объем движений в оперированном позвоночно-двигательном сегменте при низком уровне развития неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: пояснично-крестцовый отдел позвоночника, дегенерация межпозвонкового диска, динамическая фиксация, тотальная артропластика, протез межпозвонкового диска М6-L.

(Для цитирования: Бывальцев В.А., Калинин А.А., Пестряков Ю.Я., Шепелев В.В., Степанов И.А. Анализ результатов применения тотальной артропластики межпозвонкового диска пояснично-крестцового отдела позвоночника протезом М6-L: мультицентровое исследование. Вестник РАМН. 2017;72 (5):393–402. doi: 10.15690/vramn782)

Введение

Боль в нижней части спины представляет собой актуальную проблему для здравоохранения большинства индустриально развитых стран [1–3]. Доминирующей причиной развития болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе позвоночника являются дегенеративные заболевания межпозвонковых дисков (МПД). Принято считать, что дегидратация МПД, разрывы фиброзного кольца, выраженное снижение высоты МПД вплоть до его коллапса могут приводить к изменению физиологического объема движений, биомеханической нестабильности позвоночно-двигательного сегмента и, как следствие этого, формированию очага болевой афферентации [4].

При неэффективности консервативного лечения дегенеративных заболеваний МПД рассматривается вопрос

о возможности выполнения оперативного вмешательства. С каждым годом возрастает количество выполненных операций по поводу патологии МПД. Стоит отметить, что вместе с этим активно развиваются и новые минимально-инвазивные методы оперативного лечения [5, 6].

В течение длительного времени «золотым» стандартом хирургического лечения пациентов с дегенерацией МПД пояснично-крестцового отдела позвоночника являлись операция поясничной фиксации или спондилодез [6]. Тем не менее неудовлетворительные отдаленные результаты и высокий процент развития осложнений при данном виде оперативного вмешательства стимулируют нейрохирургов к поиску новых альтернативных способов хирургического лечения указанной нозологической формы [7].

Тотальное протезирование МПД как современный альтернативный способ хирургического лечения дегенеративных заболеваний МПД рассматривается

неративных заболеваний МПД набирает все большую популярность во многих нейрохирургических клиниках мира [8]. Целью протезирования МПД является восстановление и поддержание физиологического объема движений позвоночно-двигательного сегмента, что позволяет предотвратить дегенерацию смежных сегментов и нивелировать болевой синдром в спине [8].

Учитывая высокую клиническую эффективность применения тотальной артропластики коленных и тазобедренных суставов при остеоартрозе, разработана методика эндопротезирования МПД при его дегенерации [9]. Первое тотальное протезирование МПД выполнено в конце 1950-х годов шведским хирургом Ulf Fernstrom, но при этом широкое производство протезов МПД в коммерческих целях было начато лишь в 1982 г. [10]. К настоящему времени разработан целый ряд искусственных протезов МПД, среди которых наибольшее распространение получили Charite (Link Spine Group, Германия), Pro-Disc (Spine Solutions, США), AcroFlex (DePuy AcroMed, США), M6 (Spinal Kinetics, Швейцария) [11].

Проведенные исследования по применению искусственных МПД наглядно продемонстрировали их высокую эффективность в отношении клинических и инструментальных исходов у пациентов с дегенерацией МПД по сравнению с операцией спондилодеза [12]. Появление разнообразных конструкций функциональных протезов МПД направлено на оптимизацию послеоперационных исходов, при этом до сих пор отсутствуют единые показания к применению тотальной артропластики у пациентов с дегенеративным заболеванием поясничных МПД [13]. Стоит отметить, что клиническая эффективность использования протезов МПД в мировой литературе трактуется неоднозначно. Так, в исследовании R. Sasso с соавт. [14]

при использовании протеза МПД Flexi Core (Stryker Spine, Франция) в раннем послеоперационном периоде отмечено снижение выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) с 8,6 до 3,6 см и значения качества жизни по индексу Освестри с 62 до 36 баллов. В другом исследовании при применении протеза Maverick (Medtronic Sofamor Danek, США) выраженность боли по ВАШ снизилась с 8,4 до 2,8 см, а качество жизни по индексу Освестри — с 69 до 35 баллов [15]. В наблюдении М. Абакирова с соавт. [16] при протезировании МПД протезом M6-L (Spinal Kinetics, США) были достигнуты следующие клинические результаты: снижение выраженности болевого синдрома по ВАШ с 5,5 до 3,4 см и качества жизни по индексу Освестри с 56 до 27 баллов. Более того, в доступной нам зарубежной и отечественной литературе мы не обнаружили исследований, посвященных анализу результатов применения тотальной артропластики поясничных межпозвоночных дисков протезом M6-L, основанных на опыте нескольких нейрохирургических клиник.

Цель исследования — оценить эффективность применения протеза МПД M6-L у пациентов с дегенеративным заболеванием МПД пояснично-крестцового отдела позвоночника спустя 6, 12, 24 и 36 мес после выполнения оперативного вмешательства.

Методы

Дизайн исследования

Выполнено открытое наблюдательное неконтролируемое нерандомизированное мультицентровое проспективное исследование.

V.A. Byvaltsev^{1, 2, 3, 4}, A.A. Kalinin^{1, 2, 3}, A.Y. Pestryakov⁵, V.V. Shepelev⁶, I.A. Stepanov¹

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

² Railway Clinical Hospital on the station Irkutsk-Passazhirskiy of Russian Railways Ltd., Irkutsk, Russian Federation

³ Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation

⁴ Irkutsk State Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russian Federation

⁵ Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁶ 1 Naval Clinical Hospital, Vladivostok, Russian Federation

Analysis of Results of the Intervertebral Total Disk Arthroplasty of the Lumbar Spine by M6-L Prosthesis: a Multicenter Study

Background: Pain in the lower back is an urgent health issue in industrialized countries. The dominant cause of pain in the lumbosacral spine is the degeneration of the intervertebral discs (IVD). The total prosthetics IVD is a modern method of surgical treatment of IVD degenerative diseases, an alternative method of rigid stabilization. **Aim:** To analyze the results of surgical intervention (IVD prosthesis M6-L implantation) in patients with IVD degeneration of lumbar spine at the 6, 12, 24, and 36 months after the surgery. **Materials and methods:** The study included 156 patients (92 men, 64 women) aged 23 to 45 years who underwent a single-level discectomy with implantation of an artificial IVD prosthesis M6-L at the bases of three neurosurgical centers. For dynamic assessment, clinical parameters (pain intensity from the visual analogue pain scale (VAS), quality of life according to the Oswestry index, subjective satisfaction with the result of surgical treatment on the Macnab scale) and instrumental data (amplitude of movements in the operated spinal-motor segment, degree of heterotopic ossification according to McAfee-Suchomel classification) were applied at 6, 12, 24, and 36 months after surgery. **Results:** The mean value of the quality of life for the Oswestry index before surgery was $40.2 \pm 6.9\%$, after — $12.3 \pm 6.1\%$ (t -test, $p < 0.001$). The mean value of the level of pain according to VAS before surgery was 6.9 ± 1.6 cm; after surgery — 1.3 ± 1.2 cm (t -test, $p < 0.001$). The average range of motion in the operated segment at baseline was $36.8 \pm 2.6^\circ$, within 36 months after the operation increased up to $41.2 \pm 2.9^\circ$. During the entire period of observation the initial (13.4%) or moderate (10.2%) signs of heterotopic ossification were revealed. **Conclusions:** The use of prosthetic IVD M6-L can significantly reduce the level of pain, improve the life quality, and maintain the physiological range of motion in the operated spinal motion segment with a low level of adverse outcomes.

Key words: lumbar spine, intervertebral disk degeneration, dynamic fixation, total arthroplasty, intervertebral disk prosthesis M6-L.

(**For citation:** Byvaltsev VA, Kalinin AA, Pestryakov AY, Shepelev VV, Stepanov IA. Analysis of Results of the Intervertebral Total Disk Arthroplasty of the Lumbar Spine by M6-L Prosthesis: a Multicenter Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72 (5):393–402. doi: 10.15690/vramn782)

Критерии соответствия

Критерии включения: умеренная степень дегенеративных изменений МПД (дискорадикулярный конфликт) без стеноза позвоночного канала (Pfirmann I–II степень [17]); минимальные дегенеративные изменения фасеточных суставов (Fujiwara I–II степень [18]); стойкий болевой синдром, устойчивый к консервативной терапии (4–6 нед); сохранность высоты межтелового промежутка (более 50% от вышележащего), а также отсутствие признаков сегментарной нестабильности в позвоночно-двигательном сегменте (линейная трансляция не более 4 мм, сагиттальная ангуляция не более 10°).

Критерии исключения: остеопороз, сегментарная нестабильность, спондилоартроз с компенсаторными изменениями фасеточных суставов и ограничением объема движений, врожденный стеноз позвоночного канала, выполненные ранее хирургические вмешательства на позвоночно-двигательном сегменте, органах брюшной полости и в забрюшинном пространстве, алиментарно-конституциональное ожирение III–IV степени, сахарный диабет, онкопатология.

Условия проведения

Исследование выполнено на базах Центра нейрохирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Иркутск-Пассажирский» ОАО «РЖД» (Иркутск), нейрохирургического отделения ГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Красноярск) и отделения нейрохирургии 1477 Военно-морского клинического госпиталя МО РФ (Владивосток).

Продолжительность исследования

Значения клинических и рентгенологических параметров оценивали до операции, при выписке и на контрольных обследованиях, рекомендованных через 6, 12, 24 и 36 мес после выполнения оперативного вмешательства. Исследование проводилось в период с ноября 2012 по октябрь 2016 г.

Описание медицинского вмешательства

Тотальная артропластика поясничных МПД выполнялась по общепринятой хирургической методике [19]. После двукратной обработки операционного поля антисептическим раствором под внутривенным обезболиванием с искусственной вентиляцией легких в положении пациента на спине выполняли классический параректальный доступ слева в проекции дегенерированного МПД. Кожа, подкожная жировая клетчатка и фасция прямой мышцы живота (*m. rectus abdominis*) рассекались проекционно. Методом тупой диссекции осуществляли ретроперитонеальный доступ к передней поверхности пояснично-крестцового отдела позвоночника. Выполняли мобилизацию общих подвздошных сосудов (*aa. и vv. iliaca communes*). В тела позвонков, смежные с дегенерированным МПД, для полноценной визуализации МПД и отграничения магистральных сосудов устанавливали металлические ограничители с помощью ранорасширителя SynFrame (Synthes, Швейцария). Под увеличением операционного микроскопа осуществляли тотальную дискэктомию с билатеральной фораминотомией. С помощью специализированного набора инструментов формировали ложе для протеза МПД. Затем в сформированное ложе имплантировали протез М6-L (Spinal Kinetics, Швейцария) (рис. 1). Контроль положения искусственного МПД производили с помощью флуороскопии.

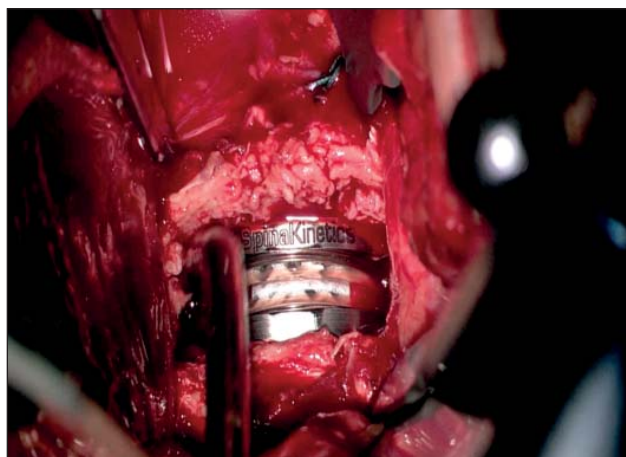


Рис. 1. Интраоперационная фотография: внешний вид имплантированного протеза межпозвоночного диска М6-L на уровне L_v-S₁

Исходы исследования

Основной исход исследования

Эффективность лечения оценивали по следующим параметрам:

- выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ);
- показатели качества жизни: связанные с болью в спине — по индексу Освестри (Oswestry Disability Index, ODI), с субъективной удовлетворенностью результатами оперативного лечения — по шкале Macnab;
- амплитуда движений в оперированном позвоночно-двигательном сегменте;
- дегенеративные изменения смежного МПД по шкале Pfirmann;
- степень гетеротопической оссификации по классификации McAfee-Suchomel.

Дополнительные исходы исследования

Оценивали пол, возраст, рост и вес пациентов, а также технические особенности оперативного вмешательства: продолжительность операции, объем кровопотери, количество и характер осложнений, сроки госпитализации и время активизации.

Методы регистрации исходов

Выраженность болевого синдрома в нижней части спины, качество жизни пациентов, а также субъективная удовлетворенность оперативным вмешательством оценивались методом анкетирования [20].

Амплитуда движений оперированного позвоночно-двигательного сегмента измерялась по данным поясничных спондилограмм путем измерения угла между линиями, проведенными через замыкательные пластинки и заднюю поверхность тела позвонка (рис. 2).

Дегенерацию смежных МПД оценивали с помощью метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) в стандартных T2-взвешенных изображениях, полученных с помощью аппарата МРТ 1,5 Т (Siemens Magnetom Essenza, Германия), согласно шкале Pfirmann с соавт. [17]. Оценка степени гетеротопической оссификации выполнялась с помощью спондилограмм пояснично-крестцового отдела позвоночника в соответствии с оригинальной классификацией McAfee-Suchomel [3, 21].

Вышеуказанные исходы исследования регистрировались у всех пациентов до выполнения операции, в раннем послеоперационном периоде, а также в сроки контрольных госпитализаций, рекомендованных через



Рис. 2. Функциональная спондилография пояснично-крестцового отдела позвоночника

Примечание. А, Б — до выполнения оперативного вмешательства, В, Г — после установки протеза межпозвоночного диска М6-Л.

6, 12, 24 и 36 мес после выполнения оперативного вмешательства.

Продолжительность оперативного вмешательства измерялась от момента выполнения разреза и до ушивания кожи. Объем кровопотери оценивался с учетом количества аспирированной крови и ирригированных в рану физиологического раствора, перекиси водорода и антисептических средств. Количество и характер осложнений анализировались как в интра-, так и послеоперационном периоде. Продолжительность госпитализации считалась от момента поступления пациента в стационар и до дня выписки. Время активизации после оперативного вмешательства оценивалось от момента перевода пациентов из отделения реанимации и интенсивной терапии до их вертикализации.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» (протокол № 118/4 от 20.09.2012). Каждый из включенных в исследование пациентов дал письменное информированное согласие.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Оценка характера распределения признаков производилась по тестам на нормальность Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова и Лиллиефорса. Учитывая отсутствие по указанным тестам достоверных отличий ($p > 0,05$), распределение считали нормальным. Описательные статистические данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Категориальные переменные представлены в процентных соотношениях. Статистическая достоверность показателей до операции, а также в раннем и отдаленном послеоперационных периодах (величина p) определялась с помощью парного t -теста Стьюдента. Достоверными считали различия $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 156 пациентов (92 мужчины, 64 женщины) в возрасте от 23 до 45 лет (средний возраст составил $36,5 \pm 5,8$ года). Средний рост и вес пациентов составил $170,2 \pm 9,6$ см и $68,3 \pm 10,6$ кг соответ-

ственно. В 103 (66%) случаях оперативное вмешательство осуществлено на уровне L_V-S_I , в 43 (27,6%) — на уровне $L_{IV}-L_V$, у 10 пациентов (6,4%) протезирование МПД выполнено на уровне $L_{III}-L_{IV}$.

Основные результаты исследования

При анализе качества жизни пациентов по индексу Освестри установлена значимая положительная динамика функционального состояния после операции по сравнению с дооперационным значением — в среднем с $40,2 \pm 6,9$ до $12,5 \pm 7,3\%$ через 6 мес после операции ($p < 0,001$), при последующем наблюдении статистически значимых изменений качества жизни не зарегистрировано и через 36 мес составило $12,3 \pm 6,1\%$ (рис. 3). Согласно литературным данным, снижение индекса качества жизни Освестри на 10 баллов ассоциируется с достижением пациентом минимальной клинической разницы (МКР) его состояния до и после лечения [19]. В настоящем исследовании все пациенты достигли МКР.

В раннем послеоперационном периоде отмечено существенное уменьшение интенсивности болевого синдрома у всех пациентов на $2,9 \pm 1,7$ см. Оценка болевого синдрома по ВАШ позволила выявить положительную динамику в виде значимого снижения его выраженности после операции в среднем с $6,9 \pm 1,6$ до $1,2 \pm 1,9$ см через 6 мес после операции ($p < 0,001$) с сохранением минимальных его значений в течение всего исследования, и через 36 мес после операции степень выраженности болевого синдрома по ВАШ составила $1,3 \pm 1,2$ см (рис. 4). Принято считать, что снижение интенсивности боли в спине на $1,8-1,9$ см по ВАШ эквивалентно достижению пациентом МКР [20]. По нашим данным, при динамической оценке выраженности боли в спине МКР по ВАШ достигли все исследуемые пациенты.

При анализе удовлетворенности пациентами результатами оперативного вмешательства по субъективной шкале Маснаб в динамике выявлены преимущественно хорошие и отличные исходы — более 90% (рис. 5), что подтверждает функциональную состоятельность оперированного отдела позвоночника и социальную адаптацию оперированных пациентов.

Всем пациентам выполнена функциональная спондилография пояснично-крестцового отдела позвоночника в отмеченные протоколом исследования временные промежутки. Объем движений в оперированном позвоночно-двигательном сегменте сохранялся в физиологических пределах: амплитуда движений в оперированном сегменте до операции в среднем составляла $36,8 \pm 2,6^\circ$,

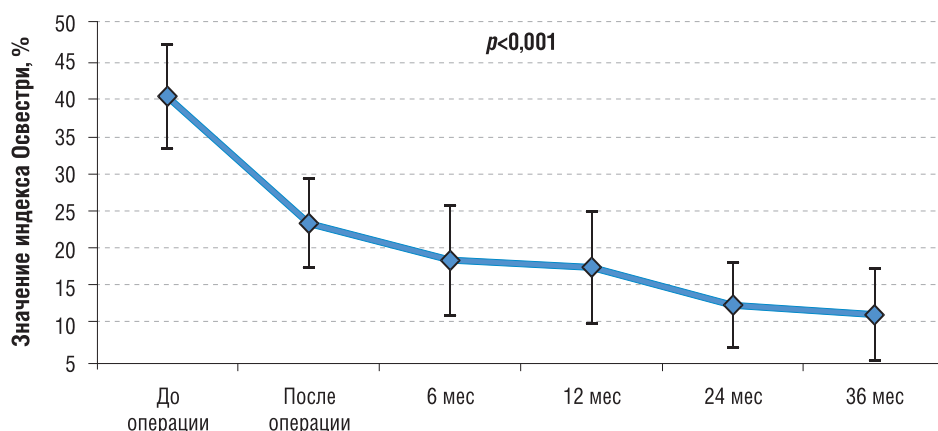


Рис. 3. Оценка клинических исходов пациентов исследуемой группы: динамика функционального состояния пациентов по индексу Освестри (в %)

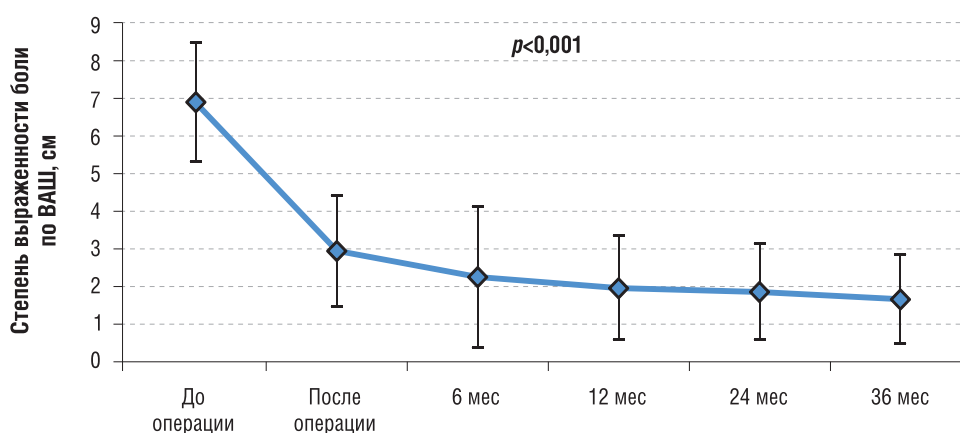


Рис. 4. Оценка клинических исходов пациентов исследуемой группы: динамика выраженности болевого синдрома в спине по ВАШ (в см)
Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

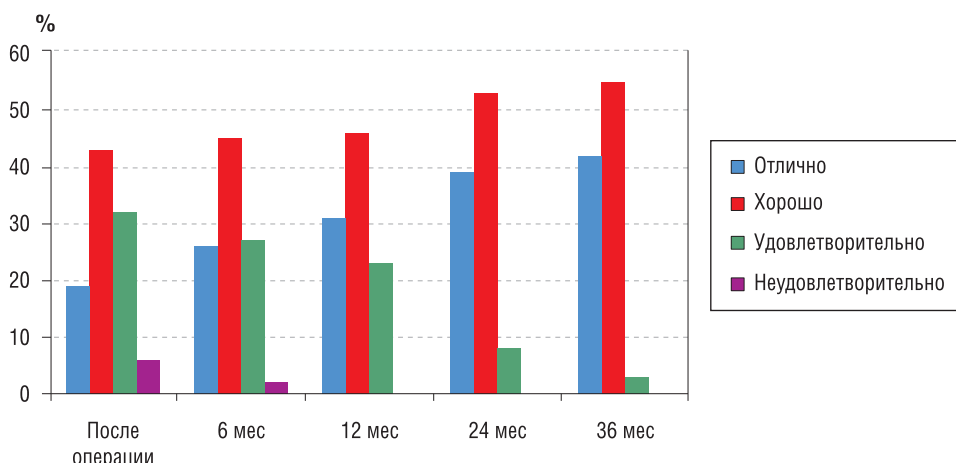


Рис. 5. Субъективная удовлетворенность пациентов оперативным вмешательством по шкале Macnab

через 6 мес наблюдения — $41,1 \pm 2,8^\circ$, а спустя 36 мес от момента выполнения артропластики — $41,2 \pm 2,9^\circ$ (рис. 6). Признаков нестабильности элементов конструкции не наблюдалось.

При МРТ смежных сегментов в отдаленном периоде (через 36 мес) в 3/156 МПД (1,9%) зарегистрированы изменения по Pfitzmann с 0 до II степень, в 4/156 (2,6%) — с 0 до I степень, в 2/156 (1,3%) — с I до II степени. У всех пациентов дегенеративные изменения смежных сегментов были клинически незначимыми, хирургических вмешательств в анамнезе не потребовалось.

По нашим данным, в течение всего периода наблюдения в 21/156 (13,5%) случае выявлены начальные и у 16/156 (10,3%) — умеренные признаки гетеротопической оссификации (I–II степени по классификации McAfee–Suchomel).

Дополнительные результаты исследования

Средняя продолжительность операции составила $130 \pm 20,07$ мин, средний объем кровопотери равен $227,7 \pm 36,7$ мл. Длительность стационарного лечения составила $8,3 \pm 1,4$ дня.

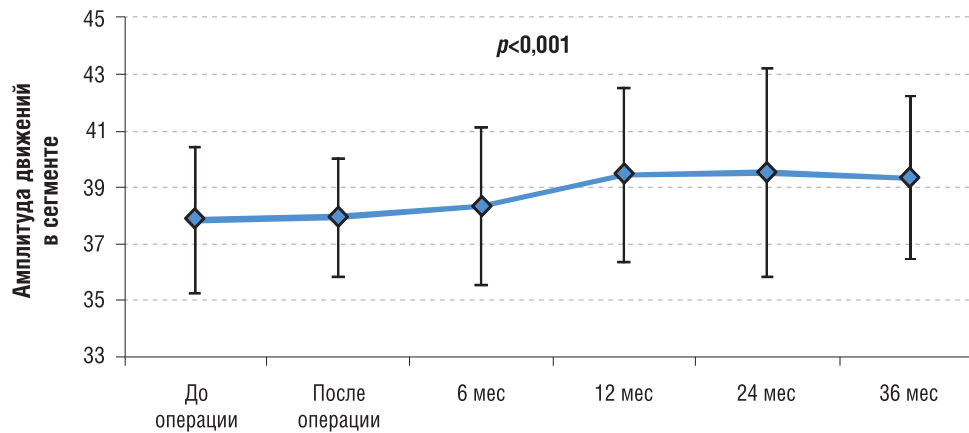


Рис. 6. Изменение амплитуды движений (M±SD) оперированного сегмента (в градусах)

Нежелательные явления

При анализе полученных данных верифицировано 2/156 (1,3%) случая формирования гематомы забрюшинного пространства без признаков инфицирования и 1/156 (0,6%) случаев ретроградной эякуляции. Также у 3/156 (1,9%) пациентов интраоперационно при мобилизации *vv. iliacaе communis* произошло краевое их повреждение: наложение микрохирургического сосудистого шва в этих случаях позволило ликвидировать кровопотерю и неблагоприятный исход у пациентов. В 1/156 (0,6%) случае диагностирована миграция имплантата на фоне физической нагрузки, связанная с недооценкой степени остеопороза: выполнено удаление имплантата и межтеловой спондилодез кейджем.

Обсуждение

Многочисленные исследования результатов декомпрессивных и стабилизирующих оперативных вмешательств свидетельствуют об отсутствии физиологического распределения биомеханической нагрузки на смежные позвоночно-двигательные сегменты (табл.). Показано, что 20% пациентов, которым выполнялась операция спондилодеза по поводу дегенеративных заболеваний МПД, в последующем потребовались повторные операции на смежных позвоночно-двигательных сегментах [26]. Данные обстоятельства способствовали развитию новых технологических решений в спинальной нейрохирургии, которые позволили бы сохранять движение в пораженном сегменте, снижать нагрузку на смежные уровни и предотвращать прогрессирование дегенеративного процесса. Таким инновационным направлением стала методика тотальной артропластики МПД, которая в настоящее время является популярным методом лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника.

На сегодняшний день для тотальной артропластики МПД разработаны протезы нового поколения, в которых используется ядро из гидрогеля или полиуритана. Их основной биомеханический эффект — восстановление функции МПД посредством сохранения подвижности и упругости сегмента, а также правильного распределения возникающей осевой нагрузки [27].

По данным J. Le Huec с соавт. [23], от 73 до 77% пациентов достигли МКР по индексу Освестри при одноуровневой и двухуровневой артропластике МПД соответственно протезом ProDisc. При использовании протеза МПД Charite МКР достигли от 47 до 51%, Maverick —

47–63% пациентов [24], протеза М6-L — 51–66% [22]. По литературным данным, достижение МКР пациентами по ВАШ варьируют в широких пределах — от 41 до 79% [23], 58–75% [24], 46–64% [25] и от 53 до 72% [28]. По нашим данным, все пациенты достигли МКР согласно анализу индексов качества жизни Освестри и ВАШ.

Таким образом, результаты применения методики тотального протезирования МПД пояснично-крестцового отдела позвоночника во многом зависят от показаний использования искусственного диска, типа применяемого протеза, технических деталей операции и биологических особенностей организма-реципиента. Несмотря на различия в полученных результатах, посвященных применению конструктивно различающихся протезов МПД, исследования подтверждают клиническую эффективность использования методики тотального протезирования МПД при его дегенеративном заболевании.

Важнейшим показателем после выполнения тотальной артропластики МПД является амплитуда движений оперированного сегмента. Наблюдаемое нами увеличение амплитуды движений оперированного сегмента в среднем на 4,4° согласуется с результатами ряда зарубежных исследователей. Так, в исследовании J. Le Huec с соавт. [23] у 35 пациентов, которым была выполнена тотальная артропластика МПД протезом Maverick, отмечалось увеличение амплитуды движений сегмента на 5,1° для уровня L_{IV}–L_V и на 4,9° для уровня L_V–S_I. S. Caker с соавт. [24] при артропластике протезом ProDisc отмечали увеличение амплитуды движений в оперированном сегменте в среднем на 8,4°. В работе R. Ritter с соавт. [25] при использовании протеза М6-L амплитуда движений оперированного сегмента увеличилась в среднем на 6°.

При выполнении операции ригидной стабилизации происходит неравномерное распределение биомеханической нагрузки на смежные сегменты, что в конечном итоге запускает в них процессы дегенерации. Наличие клинско-неврологической симптоматики (боль в спине, признаки поражения корешков спинного мозга), а также рентгенологических признаков дегенеративного заболевания смежных позвоночно-двигательных сегментов принято называть синдромом смежного сегмента. Частота развития синдрома смежного сегмента после выполнения операции поясничной фиксации варьирует от 7 до 73% [28]. Методика тотальной артропластики МПД, за счет сохранения нормальной амплитуды движений и восстановления пространственных взаимоотношений в оперированном сегменте позволяет равномерно распределить нагрузку на смежные уровни и тем самым предупредить развитие их дегенерации [23-25,28]. С другой стороны, по

Таблица. Сравнительная характеристика клинических серий, посвященных применению тотального протезирования межпозвонковых дисков

Исследование	Число пациентов	Длительность наблюдения, мес	Длительность операции, мин	Объем кровопотери, мл	Используемый протез межпозвонкового диска	Снижение болевого синдрома по ВАШ, см	Улучшение качества жизни по индексу Oswestri, %	Амплитуда движений оперированного сегмента, градус	Осложнения, %
[22]	83	24	79,4±30,6	180,3	ProDisc	С 6,2 до 1,9	С 43 до 16	С 39,2 до 40,6	6
[14]	67	24	82	97	FlexiCore	С 8,6 до 1,6	С 62 до 12	-	4,7
[15]	25	24	-	-	Maverick	С 8,24±1,09 до 0,84±0,69	С 67,2 до 9,12	-	0
[16]	109	18	102,4±45,8	232,3	M6-L	С 5,2 до 2,3	С 55,1 до 22	В среднем 9,2±2,8	8,3
[23]	64	48	-	-	Maverick	С 8,2 до 3,3	С 42,4 до 13,6	На 5,1 для уровня L _{IV} -L _V и на 4,9 для уровня L _V -S _I	3,12
[24]	152	36	-	-	ProDisc	С 7,02 до 1,25	С 48 до 21,1	На 8,4	8,55
[25]	75	24	84,4±36,9	201,7	M6-L	С 7,0±2,0 до 2,5±2,6	С 43,3 до 21	С 38,0 до 40,6	6,6
Настоящее исследование	156	36	104±14,07	157,7±36,7	M6-L	С 6,9±1,6 до 1,3±1,2	С 40,2±6,9 до 12,3±6,1	С 36,8±2,6 до 41,2±2,9	3,2

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

мнению P. Korovessis с соавт. [29], синдром смежного сегмента после тотального протезирования МПД развивается с такой же частотой, как и после выполнения операции ригидной стабилизации. В работе S. Lee с соавт. [30] было отмечено, что в группе пациентов после тотального протезирования МПД достоверно чаще требовались повторные операции на смежных уровнях по поводу развития синдрома смежного сегмента. В обоих исследованиях период наблюдения за пациентами составил не менее 4 лет. По нашим данным, не зарегистрировано развития клинически значимого синдрома смежного сегмента, показания к дополнительной хирургической коррекции отсутствовали.

Согласно данным мировой литературы, количество осложнений после выполнения тотальной артропластики МПД варьирует от 1 до 40%. В нашем исследовании этот показатель составил 3,2%. Такую разницу в процентах можно объяснить разными методами и подходами к выполнению протезирования МПД в специализированных центрах, а также опытом команды нейрохирургов или ортопедов [31]. Одним из наиболее опасных осложнений в хирургии является повреждение магистральных сосудов. В литературе повреждения подвздошных сосудов при забрюшинном доступе к позвоночнику встречаются в 1,9–2,9% случаев [23]. В нашем исследовании повреждение подвздошных сосудов отмечено у 3 (1,9%) пациентов.

Ретроградная эякуляция, по данным различных авторов, встречается в 0,1–4,1% случаев; по нашим данным, осложнение такого рода наблюдалось у 1 (0,6%) пациента.

Инфекционные осложнения в области послеоперационной раны наблюдаются довольно часто, что связано с широким распространением патогенной микрофлоры, устойчивой к действию различных противомикробных препаратов, снижением активности иммунной защиты организма пациента и наличием соматической патологии различного спектра (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек и т.д.). По данным различных авторов, осложнение такого рода отмечается в 0,9–6,3% случаев [32]. В ходе исследования нами не отмечено инфекционных осложнений в области послеоперационной раны.

Явления спонтанной гетеротопии костной ткани при имплантации искусственных МПД представляют собой актуальную проблему в спинальной нейрохирургии. Гетеротопическая оссификация относится к нарушениям, которые характеризуются формированием кости в тканях, в норме не имеющих остеогенных свойств. При этом образованная костная ткань иногда приобретает черты тканевой организации, но тем не менее она несет все признаки структурно-функциональной неполноценности [3, 9]. Причины и механизм образования очагов гетеротопической оссификации до конца не ясны. Определенную роль в формировании костных гетеротопий играют метаболические нарушения, травмы, нейрогенные и генетические факторы. Особая роль в формировании очагов костной гетеротопии отводится цитокинам (TNF α , TGF β , IFN γ , IL17), которые индуцируют синтез костных морфогенетических белков. Костные морфогенетические

белки, синтезируемые человеческими стромальными мезенхимальными клетками, способствуют их дифференцировке в клетки костной ткани [11]. По данным специализированной литературы, костная гетеротопия является частым осложнением протезирования МПД. Так, в исследовании J. Cho с соавт. [33] после 36 мес наблюдения в 56% случаев выявлена гетеротопическая оссификация I–II степени и в 3% — оссификация III степени. В работе M. Varbagallo с соавт. [34] после двухлетнего периода наблюдения признаки костной гетеротопии были выявлены в 42,2% случаев. В наблюдении S. Park с соавт. [35] в течение 45 мес признаки гетеротопической оссификации выявлены в 30,5% случаев, при этом оссификация I степени отмечена в 9,8% случаев, II — в 14,6%, III — в 6,1%. По нашим данным, в течение всего периода наблюдения в 21 (13,4%) случае выявлены начальные и у 16 (10,2%) пациентов — умеренные признаки гетеротопической оссификации (I–II степени).

Ограничение исследования

Ограничением данного исследования является лимитированная продолжительность наблюдения (36 мес), что не позволяет оценить функциональное состояние искусственных межпозвонковых дисков в более длительном анамнезе и частоту формирования спондилодеза в оперированном позвоночно-двигательном сегменте.

Однотипность использованных конструкций не позволяет оценить преимущества или недостатки различных систем.

Нечастая изолированная дегенерация одного позвоночно-двигательного сегмента отразилась на оценке смежных сегментов после динамической фиксации симптоматического уровня поражения.

Заключение

Использование протеза МПД М6-L является новым реконструктивно-восстановительным способом динамической коррекции умеренного дегенеративного процесса МПД на пояснично-крестцовом отделе позвоночника, позволяющим значительно уменьшить уровень болевого синдрома, улучшить качество жизни и сохранить физиологический объем движений в оперированном позвоночно-двигательном сегменте при низком уровне развития неблагоприятных исходов.

Источник финансирования

Оригинальное исследование проведено в рамках научной программы, поддержанной грантом Российского научного фонда (проект № 15–15–30037).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Белых Е.Г., и др. Оптимизация результатов лечения пациентов с сегментарной нестабильностью поясничного отдела позвоночника при использовании малоинвазивной методики спондилодеза //

Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2015. — Т.79. — №3 — С. 45–54. [Byvaltsev VA, Kalinin AA, Belykh EG, et al. Optimization of segmental lumbar spine instability treatment using minimally invasive spinal fusion technique. *Zh Vopr Neurokhir*

- Im N N Burdenko*. 2016;79(3):45–54. (In Russ.) doi: 10.17116/neiro201579345-54.
2. Frelinghuysen P, Huang RC, Girardi FP, Cammisa FP. Lumbar total disc replacement part I: rationale, biomechanics, and implant types. *Orthop Clin North Am*. 2005;36(3):293–299. doi: 10.1016/j.ocl.2005.02.014.
 3. Сухомел П., Бывальцев В.А. Анализ использования искусственных дисков Prodisc CTM для артропластики шейных дисков за 2-летний период у 54 пациентов // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. — 2008. — №3 — С. 20–25. [Suchomel P, Byvaltsev VA. Total cervical disk replacement by Prodisc C(tm) in 54 patients with 2-year follow-up. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2008;(3):45–54. (In Russ).]
 4. Zigler J, Delamarter R, Spivak JM, et al. Results of the prospective, randomized, multicenter food and drug administration investigational device exemption study of the ProDisc (R)-L total disc replacement versus circumferential fusion for the treatment of 1-level degenerative disc disease. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(11):1155–1162. doi: 10.1097/BRS.0b013e318054e377.
 5. Belykh E, Krutko AV, Baykov ES, et al. Preoperative estimation of disc herniation recurrence after microdiscectomy: predictive value of a multivariate model based on radiographic parameters. *Spine J*. 2017;17(3):390–400. doi: 10.1016/j.spinee.2016.10.011.
 6. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Акшулаков С.К., и др. Мультицентровой анализ результатов применения прямого бокового межтелового спондилодеза (DLIF) и транскutánной транспедикулярной фиксации у пациентов с дегенеративными заболеваниями межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2017. — Т.72. — №2 — С. 149–158. [Byvaltsev VA, Kalinin AA, Akshulakov SK, et al. Multicenter analysis of the results of application of direct lateral interbody fusion (DLIF) and transcutaneous transpedicular fixation in patients with degenerative disc diseases of the lumbar spine. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(2):149–158. (In Russ.)] doi: 10.15690/vram773.
 7. Blumenthal S, McAfee PC, Guyer RD, et al. A prospective, randomized, multicenter Food and Drug Administration investigational device exemptions study of lumbar total disc replacement with the CHARITE artificial disc versus lumbar fusion: part I: evaluation of clinical outcomes. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(14):1565–1575. doi: 10.1097/01.brs.0000170587.32676.0e.
 8. Cunningham BW, Dmitriev AE, Hu N, McAfee PC. General principles of total disc replacement arthroplasty: seventeen cases in a nonhuman primate model. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(20):S118–124. doi: 10.1097/00007632-200310151-00005.
 9. Fairbank J, Frost H, Wilson-MacDonald J, et al. Randomised controlled trial to compare surgical stabilisation of the lumbar spine with an intensive rehabilitation programme for patients with chronic low back pain: the MRC spine stabilisation trial. *BMJ*. 2005;330(7502):1233. doi: 10.1136/bmj.38441.620417.8F.
 10. Fernstrom U. Arthroplasty with intercorporeal endoprosthesis in herniated disc and in painful disc. *Acta Chir Scand Suppl*. 1966;357:154–159.
 11. Rifas L. T-cell cytokine induction of BMP-2 regulates human mesenchymal stromal cell differentiation and mineralization. *J Cell Biochem*. 2006;98(4):706–714. doi: 10.1002/jcb.20933.
 12. van den Eerenbeemt KD, Ostelo RW, van Royen BJ, et al. Total disc replacement surgery for symptomatic degenerative lumbar disc disease: a systematic review of the literature. *Eur Spine J*. 2010;19(8):1262–1280. doi: 10.1007/s00586-010-1445-3.
 13. Skold C, Tropp H, Berg S. Five-year follow-up of total disc replacement compared to fusion: a randomized controlled trial. *Eur Spine J*. 2013;22(10):2288–2295. doi: 10.1007/s00586-013-2926-y.
 14. Sasso RC, Foulk DM, Hahn M. Prospective, randomized trial of metalon-metal artificial lumbar disc replacement: Initial results for treatment of discogenic pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(2):123–131. doi: 10.1097/brs.0b013e31816043af.
 15. Oktenoglu T, Ozer AF, Sasani M, et al. Posterior transpedicular dynamic stabilization versus total disc replacement in the treatment of lumbar painful degenerative disc disease: a comparison of clinical results. *Adv Orthop*. 2013;2013:874090. doi: 10.1155/2013/874090.
 16. Абакиров М.Д., Круглов И.А., Абдрахманов Р.Р., и др. Эндопротезирование межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника // *Хирургия позвоночника*. — 2016. — Т.13. — №1 — С. 59–66. [Abakirov MD, Kruglov IA, Abdrakhmanov RR, et al. Total lumbar disc arthroplasty. *Spine surgery*. 2016;13(1):59–66. (In Russ).]
 17. Pfirrmann CW, Metzendorf A, Zanetti M, et al. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(17):1873–1878. doi: 10.1097/00007632-200109010-00011.
 18. Fujiwara A, Lim TH, An HS, et al. The effect of disc degeneration and facet joint osteoarthritis on the segmental flexibility of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(23):3036–3044. doi: 10.1097/00007632-200012010-00011.
 19. Park CK. Total disc replacement in lumbar degenerative disc diseases. *J Korean Neurosurg Soc*. 2015;58(5):401–411. doi: 10.3340/jkns.2015.58.5.401.
 20. Бывальцев В.А., Белых Е.Г., Сороковиков В.А., Арсентьева Н.И. Использование шкал и анкет в вертебрологии // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. — 2011. — Т.111. — №9–2 — С. 51–56. [Byval'tsev VA, Belykh EG, Sorokovikov VA, Arsent'eva NI. The use of scales and questionnaires in vertebralogy. *Zhurnal neurologii i psichiatrii*. 2011;111(9–2):51–56. (In Russ).]
 21. McAfee PC, Fedder IL, Saiedy S, et al. Experimental design of total disc replacement — experience with a prospective randomized study of the SB Charitè. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(20):S153–S162. doi: 10.1097/01.Brs.0000092217.34981.E1.
 22. Siepe CJ, Mayer HM, Wiechert K, Korge A. Clinical results of total lumbar disc replacement with ProDisc II — three-year results for different indications. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(17):1923–1932. doi: 10.1097/01.brs.0000228780.06569.e8.
 23. Le Huec JC, Mathews H, Basso Y, et al. Clinical results of Maverick lumbar total disc replacement: two-year prospective follow-up. *Orthop Clin North Am*. 2005;36(3):315–322. doi: 10.1016/j.ocl.2005.02.001.
 24. Berg S, Tullberg T, Branth B, et al. Total disc replacement compared to lumbar fusion: a randomised controlled trial with 2-year follow-up. *Eur Spine J*. 2009;18(10):1512–1519. doi: 10.1007/s00586-009-1047-0.
 25. Ritter RD, Pettine KA, Knight RQ, et al. Direct comparison of two lumbar total disc replacement devices: results from a prospective, randomized, multicenter FDA-regulated trial. *Spine J*. 2010;10(9):11–15. doi: 10.1016/j.spinee.2010.07.036.
 26. Schmidt R, Obertacke U, Nothwang J, et al. The impact of implantation technique on frontal and sagittal alignment in total lumbar disc replacement: a comparison of anterior versus oblique implantation. *Eur Spine J*. 2010;19(9):1534–1539. doi: 10.1007/s00586-010-1432-8.
 27. Chung SS, Lee CS, Kang CS, Kim SH. The effect of lumbar total disc replacement on the spinopelvic alignment and range of motion of the lumbar spine. *J Spinal Disord Tech*. 2006;19(5):307–311. doi: 10.1097/01.bsd.0000208255.14329.1e.
 28. Hilibrand AS, Carlson GD, Palumbo MA, et al. Radiculopathy and myelopathy at segments adjacent to the site of a previous anterior cervical arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81(4):519–528. doi: 10.2106/00004623-199904000-00009.
 29. Korovessis P, Papazisis Z, Koureas G, Lambiris E. Rigid, semirigid versus dynamic instrumentation for degenerative lumbar spinal stenosis — a correlative radiological and clinical analysis of short-term results. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(7):735–742. doi: 10.1097/01.Brs.0000112072.83196.0f.

30. Lee SH, Lee JH, Hong SW, et al. Spinopelvic alignment after interspinous soft stabilization with a tension band system in grade 1 degenerative lumbar spondylolisthesis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(15):E691–E701. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181d2607e.
31. Thavaneswaran P, Vandeppeer M. Lumbar artificial intervertebral disc replacement: a systematic review. *ANZ J Surg*. 2014;84(3):121–127. doi: 10.1111/ans.12315.
32. Cakir B, Richter M, Kafer W, et al. The impact of total lumbar disc replacement on segmental and total lumbar lordosis. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2005;20(4):357–364. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2004.11.019.
33. Kim J, Kim Y, Jeong WK, et al. Heterotopic ossification developing in surgical incisions of the abdomen: analysis of its incidence and possible factors associated with its development. *J Comput Assist Tomogr*. 2008;32(6):872–876. doi: 10.1097/RCT.0b013e318159c617.
34. Barbagallo GM, Corbino LA, Olindo G, Albanese V. Heterotopic ossification in cervical disc arthroplasty: Is it clinically relevant? *Evid Based Spine Care J*. 2010;1(1):15–20. doi: 10.1055/s-0028-1100888.
35. Jin YJ, Park SB, Kim MJ, et al. An analysis of heterotopic ossification in cervical disc arthroplasty: a novel morphologic classification of an ossified mass. *Spine J*. 2013;13(4):408–420. doi: 10.1016/j.spinee.2012.11.048.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бывальцев Вадим Анатольевич, доктор медицинских наук, главный нейрохирург Департамента здравоохранения ОАО «РЖД»; руководитель Центра нейрохирургии Дорожной клинической больницы на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД»; заведующий курсом нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета; заведующий научно-клиническим отделом нейрохирургии и ортопедии Иркутского научного центра хирургии и травматологии; профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования
Адрес: 664082, Иркутск, ул. Боткина, д. 10, **тел.:** +7 (3952) 63-85-28, **e-mail:** byval75vadim@yandex.ru,
SPIN-код: 5996-6477, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4349-7101>

Калинин Андрей Андреевич, кандидат медицинских наук, доцент курса нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета, врач-нейрохирург Центра нейрохирургии Дорожной клинической больницы на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД»
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 14, **тел.:** +7 (3952) 63-85-28, **e-mail:** andrei_doc_v@mail.ru,
SPIN-код: 9707-8291, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9039-9147>

Пестряков Юрий Яковлевич, аспирант курса нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета; врач-нейрохирург, заведующий нейрохирургическим отделением Краевой клинической больницы г. Красноярск
Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 А, **тел.:** +7 (391) 220-16-05,
e-mail: pestryakov-nho@mail.ru, **SPIN-код:** 4321-2422, **ORCID:** <http://orcid.org/orcid.org/0000-0003-2633-7149>

Шепелев Валерий Владимирович, аспирант курса нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета; главный нейрохирург Тихоокеанского флота; начальник нейрохирургического отделения 1477 Военно-морского клинического госпиталя Минобороны РФ
Адрес: 690000, Приморский край, Владивосток, ул. Ивановская, д. 4, **тел.:** +7 (423) 246-77-26,
e-mail: shepelev.dok@mail.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5135-8115>

Степанов Иван Андреевич, аспирант курса нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 14, **тел.:** +7 (951) 632-66-35, **e-mail:** edmoilers@mail.ru,
SPIN-код: 5485-5316, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9039-9147>

Пётр Францевич Литвицкий



1 сентября 2017 года исполнилось 70 лет Петру Францевичу Литвицкому — ведущему патофизиологу России, доктору медицинских наук, профессору, члену-корреспонденту РАН (РАМН, с 2002), академику Международной академии наук, образования, промышленности и искусств (США), члену Президиума ВАК при Минобрнауки РФ, члену Наблюдательного совета Сеченовского Университета, заведующему кафедрой патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Пётр Францевич окончил с отличием медицинское училище (1965), с отличием — лечебный факультет 1-го ММИ имени И.М. Сеченова (1972). С кафедрой патофизиологии связан путь его становления как ученого: от старосты научного студенческого кружка, аспиранта (1972–1975), ассистента, старшего преподавателя (1975–1989), доцента (1989–1990), профессора (1990) до начальника отдела интернатуры, ординатуры, аспирантуры и докторантуры; декана факультета подготовки кадров высшей квалификации, проректора по учебной работе (с 2000 г.), проректора (2011–2016), начальника Управления по международной деятельности Сеченовского Университета. В 1991 г. Пётр Францевич был избран по конкурсу на альтернативной основе из трех претендентов заведующим кафедрой патофизиологии.

Кандидатская диссертация Петра Францевича «Злокачественные опухоли и нефрогенная гипертензия (экспериментальное исследование)» была выполнена под руководством его наставника со студенческих лет — профессора А.Х. Когана (1975), работа на соискание ученой степени доктора медицинских наук была посвящена механизмам развития и принципам патогенетической терапии регионарной транзиторной коронарной недостаточности (1989).

Профессор П.Ф. Литвицкий — автор приоритетных научных исследований:

- в его работах сформулировано представление о реперфузионном коронарном синдроме; коронарной недостаточности как о совокупности двух синдромов — ишемического и реперфузионного, а не одного ишемического, как считалось ранее; обоснована концепция о ключевых механизмах повреждения и адаптации сердца при его ишемии и постишемической реперфузии; разработаны и внедрены принципы и методы лечения и профилактики транзиторной коронарной недостаточности;
- выявлены феномены и описаны механизмы потенцирования канцерогенеза при почечной гипертензии и торможения развития артериальной гипертензии в условиях роста злокачественной опухоли;

- обнаружены закономерности и обоснована ключевая роль избыточной генерации активных форм кислорода при атерогенезе у человека, предложены методы его фармакологической коррекции;
- описана роль цитокинов в перепрограммировании моноклеарных клеток на авторской экспериментальной модели системного артрита (патент), а также апоптоза нейронов при ишемическом инсульте у человека; предложен способ прогнозирования исхода острого инсульта у человека (патент);
- сформулирована и внедрена концепция преемственного преподавания патофизиологии как клинко-ориентированной дисциплины на до- и послеузовском этапах подготовки врачей.

Профессор П.Ф. Литвицкий был в числе организаторов медико-биологического отделения на базе 1-го ММИ (совместно с МВТУ имени Н.Э. Баумана), готовящего специалистов по биомедицинской технике. Он один из авторов концепции системы высшего медико-технического образования в России.

С 1991 г. одними из главных направлений деятельности сотрудников кафедры под руководством Петра Францевича стали интеграция научных знаний, фундаментальных положений медицины, методики обучения студентов, синтез патофизиологического и клинического подходов к анализу состояния больного человека, обоснованию стратегий диагностического поиска, лечения и профилактики заболеваний. В 2007 г. в ММА имени И.М. Сеченова профессором П.Ф. Литвицким была организована кафедра патофизиологии (сейчас — патологии человека) на этапе послеузовского образования врачей. Во многом благодаря целенаправленной работе коллектива кафедры патофизиологии сама дисциплина приобрела в Сеченовском Университете и других медицинских вузах России статус интегративной фундаментальной клинко-ориентированной. Приоритетным направлением учебно-методической работы многих кафедр других вузов России, так же как и на кафедре Сеченовского Университета, стала оптимизация процесса обучения патофизиологии. Главной конечной целью подготовки будущих врачей определена выработка у них устойчивого умения решать профессиональные задачи врача, в основу чего положен патофизиологический анализ данных о пациенте и его болезни (как основы врачебного мышления).

Коллектив кафедры разрабатывает научную проблему «Механизмы развития, принципы профилактики и патогенетической терапии наиболее социально значимых болезней человека». В рамках этой проблемы изучаются патогенез, разрабатываются принципы и методы диагностики, лечения и профилактики сердечной недостаточности, ишемического инсульта, атеросклероза, иммунопатологических состояний, наркомании и алкоголизма, нефропатий, патологии системы крови и др.

Профессор П.Ф. Литвицкий — автор более 440 научных работ, в том числе около 30 монографий, руководств и книг, 3 выпусков курса лекций «Патофизиология»; 6 изданий учебного комплекса «Клиническая патофизиология», в том числе на английском и французском языках;

он соавтор национальных учебных программ по клинической патофизиологии и патологии, программ экзамена кандидатского минимума по специальности.

Пётр Францевич — один из организаторов общественно-научной жизни патофизиологов: он председатель Правления Московского и член Правления Российского научного общества по патофизиологии; представитель России в комиссии по преподаванию Международного общества по патофизиологии, председатель учебно-методической комиссии по преподаванию патофизиологии и патологии, член президиума Научно-методического совета по информатике Минобрнауки РФ.

За вклад в науку и образовательную деятельность П.Ф. Литвицкий внесен в памятные книги выдающихся личностей (Outstanding People): Who is Who in the World (1997, 1998, 1999, 2000, 2010), Dictionary of International Biography (1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2010). Международным Биографическим Центром (Кембридж, Великобритания) включен в число 2000 людей XX века «За значительный вклад в развитие медицинской науки и образования». Имеет ряд правительственных наград: медаль «В память 850-летия Москвы», медаль ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, орден Дружбы, знак «Отличник здравоохранения»; награжден Дипломом Президиума АМН СССР имени М.П. Кончаловского за

лучшую научную работу 1987 года, Дипломом Президиума РАМН имени А.А. Богомольца за лучшую научную работу 2010 года, медалями ВДНХ СССР «За успехи в науке», дипломами I-го ММИ и ММА им. И.М. Сеченова «За лучшую работу года» (1975, 1987, 1998), медалью и дипломом Ученого совета ММА им. И.М. Сеченова (2002) за лучший учебно-методический комплекс, Дипломом конкурса ассоциации книгоиздателей «Лучшие книги года — 2015».

О профессиональной стезе его жизни — патофизиологии — можно сказать словами самого Петра Францевича: «Историческая правда заключается в том, что Бог создал Эскулапа. Эскулап породил Патофизиолога. Эскулап и Патофизиолог, объединившись Мыслью и Действием, овладели божественным даром Врачевания». Это изречение есть кредо и сотрудников кафедры, заданное ее руководителем.

Редколлегия журнала «Вестник РАМН», сотрудники кафедры патофизиологии Сеченовского Университета, коллеги и друзья сердечно поздравляют Петра Францевича с юбилеем и кроме крепкого здоровья, благополучия, творческих успехов, радостей жизни желают покорения головокружительных горнолыжных трасс и достойных спаррингов на теннисном корте!