

ВЕСТНИК
РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ
НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



2

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 Scopus, Embase, EBSCO,
РИНЦ (Russian Science Citation Index на платформе Web of Science).

Учредители:

- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская академия наук»
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РИНЦ:

- Impact Factor (5 лет) — 1,531
- Рейтинг SCIENCE INDEX (Медицина и здравоохранение) — 1

SCOPUS:

- CiteScore 2018 — 0,48 (Q3)
- SJR 2018 — 0,17 (Q3)

Главный редактор: В.И. Стародубов

Заместитель главного редактора: В.В. Береговых

Научные редакторы: А.А. Кубанов, И.В. Маев

Ответственный секретарь: Л.С. Коков

Редакционная коллегия:

В.Г. Акимкин, А.И. Арчаков, А.А. Баранов, Ю.В. Белов, С.А. Бойцов, Н.И. Брико, Е.К. Гинтер, П.В. Глыбочко, В.М. Говорун, Е.З. Голухова, А.М. Дыгай, А.М. Егоров, А.А. Камалов, А.Д. Каприн, А.В. Караулов, Р.С. Козлов, С.И. Колесников, А.А. Кубатиев, С.И. Куцев, А.В. Лисица, А.Д. Макацария, А.И. Мартынов, Г.А. Мельниченко, Л.С. Намазова-Баранова, Е.Л. Насонов, М.А. Пирадов, Н.В. Пятигорская, В.И. Сергиенко, Г.Т. Сухих, Д.А. Сычев, В.А. Тутельян, В.П. Чехонин, М.В. Шестакова

Зарубежные члены редакционной коллегии:

Д. Видера, В-Д. Гримм, М. Мюллер, Д. Риццо, Н.С. Сердюченко, В.Л. Фейгин, А. Хаверих, К. Шен, И. Шенфельд

2020/том 75/№2

Печатное периодическое издание «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16 сентября 1992 г. (Свидетельство о регистрации № 01574), перерегистрировано 27 марта 2020 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-78060).

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 «Почта России» — П4838, в агентстве «Роспечать» — 71488. Свободная цена.

Адрес редакции: 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11

Издательство «ПедиатрЪ»: 117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8,

Тел.: +7 (499) 132-02-07, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: vramn@spr-journal.ru

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»: 119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48. Тел.: +7 (499) 737-78-04.

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

Published bimonthly since 1946.

The journal is indexed in Scopus, Embase, EBSCO,
Russian Science Citation Index (Web of Science).

Founders:

- Russian Academy of Sciences
- Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation

SCOPUS:

- CiteScore 2018 — 0,48 (Q3)
- SJR 2018 — 0,17 (Q3)

Editor-in-chief: V.I. Starodubov

Deputy editor-in-chief: V.V. Beregovykh

Science editors: A.A. Kubanov, I.V. Maev

Editorial secretary: L.S. Kokov

Editorial board:

V.G. Akimkin, A.I. Archakov, A.A. Baranov, Yu.V. Belov, S.A. Boytsov, N.I. Briko, A.M. Dygai, A.M. Egorov, V.L. Feigin, E.K. Ginther, P.V. Glybochko, V.M. Govorun, E.Z. Golukhova, W-D. Grimm, A. Haverih, A.A. Kamalov, A.D. Kaprin, A.V. Karaulov, S.I. Kolesnikov, R.S. Kozlov, A.A. Kubatiev, S.I. Kutsev, A.V. Lisitsa, A.D. Makatsariy, A.I. Martynov, G.A. Melnichenko, M. Müller, L.S. Namazova-Baranova, E.L. Nasonov, M.A. Piradov, N.V. Pyatigorskaya, G. Rizzo, N.S. Serdyuchenko, V.I. Sergienko, K. Shen, Y. Shoenfeld, G.T. Sukhikh, D.A. Sychev, V.A. Tutelyan, V.P. Chekhonin, M.V. Shestakova, D. Widera

2020/ 75 (2)

Mass media registration certificate dated March, 27, 2020. Series ПИИ № ФС77-78060. Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

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 Russian Post P4838, in the catalogue Rospechat 71488. Free price.

Editorial Office: 11, Dobrolubov street, Moscow, 127254

Publisher «Paediatrician»: Office 2–8, Unit № XLIX, 81-1 Vavilova Street, 2nd floor, 117335, Moscow, Russian Federation,

Phone: +7 (499) 132-02-07, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: vramn@spr-journal.ru

Printed by «PRINTER & PUBLISHER» Ltd: 22-3-48, Veernaya street, Moscow, 119501. Tel.: +7 (499) 737-78-04.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

И.В. Маев, Е.В. Баркалова, Ю.А. Кучерявый, М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев, П.Р. Мовтаева, Р.И. Шабуров
Паттерны эзофагеальной ацидификации и нарушений моторики при заболеваниях пищевода

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИММУНОЛОГИИ

Д.С. Тюфилин, И.А. Деев, О.С. Кобякова, Е.К. Тагина, Е.С. Куликов
Качество жизни пациентов с аллергическим ринитом при применении различных терапевтических подходов: аналитический обзор

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

А.А. Кубанов, Д.Г. Дерябин
Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани — вариантом ангиогенного отека легкого

В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, А.Д. Макасария, Е.В. Слуханчук, М.В. Третьякова, Д. Риццо, Ж.-К. Грис, И. Элалами, В.Н. Серов, А.С. Шкода, Н.В. Самбурова
COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Часть I

В.А. Терновой, А.В. Гладышева, А.О. Семенова, А.В. Зайковская, А.С. Вольнкина, Е.С. Котенев, А.П. Агафонов, В.Б. Локтев
Обнаружение РНК нового многокомпонентного вируса у больных Крымской-Конго геморрагической лихорадкой на юге России

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

Е.П. Попова, О.Т. Богова, С.А. Чандирли, А.А. Шуэб, С.Н. Пузин, Д.А. Сычёв, В.П. Фисенко
Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне применения соталола и бисопролола

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Х.П. Тахчиди, М.А. Грачева, А.А. Казакова, А.В. Стрижебок, Н.Н. Васильева
Роль современных информационных технологий в реализации образовательных программ для детей с нормальным состоянием зрительных функций и с офтальмопатологией

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФТИЗИАТРИИ

Н.М. Краснова, Е.А. Алексеева, З.А. Рудых, Я.В. Чертовских, Т.М. Климова, Е.Н. Ефремова, А.Ф. Кравченко, Н.С. Валь, О.А. Суворова, С.Ш. Сулейманов, А.И. Венгеровский, Д.А. Сычёв
Распространенность полиморфизмов гена N-ацетилтрансферазы 2 среди пациентов якутской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ХИРУРГИИ

Д.В. Еникеев, Е.А. Лаухтина, М.Р. Аршиев, М.С. Тараткин, Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, П.В. Глыбошко
Лазеры в урологии

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Л.М. Михалева, О.А. Васюкова, А.Е. Бирюков, К.Ю. Мидибер, Э.П. Акоюн, Т.Н. Хованская, М.Ю. Гуцин
Нейроэндокринные неоплазии желудка: обзор литературы

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

А.А. Пальцын
Ум и сердце в научном исследовании

INTERNAL DISEASES: CURRENT ISSUES

96 *I.V. Maev, E.V. Barkalova, Yu.A. Kucheryavy, M.A. Ovsepyan, D.N. Andreev, P.R. Movtaeva, R.I. Shaburov*
Patterns of Esophageal Acidification and Impairment of Esophageal Motility in Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett's Esophagus

IMMUNOLOGY: CURRENT ISSUES

106 *D.S. Tyufilin, I.A. Deev, O.S. Kobyakova, E.K. Tagina, E.S. Kulikov*
A Review: Quality of Life of Patients with Allergic Rhinitis Receiving Various Treatment

INFECTIOUS DISEASES: CURRENT ISSUES

115 *A.A. Kubanov, D.G. Deryabin*
A New Look at the COVID-19 Pathogenesis: the Disease is a Generalized Viral Vasculitis, and the Lung Tissue Damage is a Variant of Angiogenic Pulmonary Edema

118 *V.O. Bitsadze, J.Kh. Khizroeva, A.D. Makatsariya, E.V. Slukhanchuk, M.V. Tretyakova, G. Rizzo, J.-C. Gris, I. Elalamy, V.N. Serov, A.S. Shkoda, N.V. Samburova*
COVID-19, Septic Shock and Syndrome of Disseminated Intravascular Coagulation Syndrome. Part I

129 *V.A. Ternovoi, A.V. Gladysheva, A.O. Sementsova, A.V. Zaykovskaya, A.S. Volynkina, E.S. Kotenev, A.P. Agafonov, V.B. Loktev*
Detection of the RNA for New Multicomponent Virus in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Southern Russia

CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR SURGERY: CURRENT ISSUES

135 *E.P. Popova, O.T. Bogova, S.A. Chandirli, A.A. Shueb, S.N. Puzin, D.A. Sychev, V.P. Fisenko*
Spectral Analysis of Heart Rhythm Variability in Atrial fibrillation Patients Using Sotalol and Bisoprolol

HEALTH CARE MANAGEMENT: CURRENT ISSUES

144 *H.P. Tahchidi, M.A. Gracheva, A.A. Kazakova, A.V. Strizhebok, N.N. Vasilyeva*
The Role of Modern Information Technologies in the Educational Programs for Children with Normal Visual Functions and with Ophthalmopathology

PHTHISIOLOGY: CURRENT ISSUES

154 *N.M. Krasnova, E.A. Alekseeva, Z.A. Rudykh, Ya.V. Chertovskyykh, T.M. Klimova, E.N. Efremova, O.A. Suvorova, A.F. Kravchenko, N.S. Val, S.Sh. Suleymanov, A.I. Vengerovsky, D.A. Sychev*
Prevalence of Polymorphisms in N-acetyltransferase 2 Gene Among Patients of Yakut Ethnicity Newly Diagnosed with Pulmonary Tuberculosis

SURGERY: CURRENT ISSUES

162 *D.V. Enikeev, E.A. Laukhtina, M.R. Arshiev, M.S. Taratkin, Yu.G. Alyaev, L.M. Rapoport, P.V. Glybochko*
The Lasers in Urology

ENDOCRINOLOGY: CURRENT ISSUES

169 *L.M. Mikhaleva, O.A. Vasyukova, A.E. Birukov, K.Yu. Midiber, E.P. Akopyan, T.N. Khovanskaya, M.Yu. Gushchin*
Gastric Neuroendocrine Neoplasias: Literature Review

TO THE MEMORY OF

178 *A.A. Paltsyn*
Mind and Heart in Scientific Research

И.В. Маев, Е.В. Баркалова,
Ю.А. Кучерявый, М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев,
П.Р. Мовтаева, Р.И. Шабуров

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
Москва, Российская Федерация

Паттерны эзофагеальной ацидификации и нарушений моторики при заболеваниях пищевода

Обоснование. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) имеет высокую распространенность во всем мире и играет главную роль в развитии пищевода Барретта и, как следствие, аденокарциномы пищевода. **Цель** — оценить характер эзофагеальной ацидификации и моторики пищевода у пациентов с пищеводом Барретта в сравнении с различными фенотипами ГЭРБ и лицами контроля. **Методы.** Обследовано 100 пациентов: 31 пациент с неэрозивной рефлюксной болезнью, 20 пациентов с эрозивной рефлюксной болезнью, 17 пациентов с пищеводом Барретта, 32 здоровых человека, составивших контрольную группу. Всем пациентам проводились суточная рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения. **Результаты.** По данным суточной рН-импедансометрии, общее время с рН < 4 в пищеводе составило 1,9% (95% доверительный интервал, ДИ, 1,1–2,7) у лиц контроля, 11,6% (95% ДИ 8,76–13,4) в группе пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, 19,35% (95% ДИ 12,70–26,05) в группе эрозивной рефлюксной болезни и с наибольшими значениями у больных пищеводом Барретта — 28% (95% ДИ 10,04–40,96). Среднее количество кислых рефлюксов составило 18,0 (95% ДИ 10,99–23,0); 58,0 (95% ДИ 42,34–71,0); 78,5 (95% ДИ 65,34–103,93) и 89,0 (95% ДИ 67,03–118,72) соответственно. Статистически достоверные различия в исследуемых показателях были отмечены при сравнении пациентов с пищеводом Барретта и лицами контроля, а также группой неэрозивной рефлюксной болезни ($p < 0,05$). Количество кислых рефлюксов достоверно коррелировало с показателем времени ацидификации пищевода ($r = 0,5439$; $p < 0,05$). Медиана времени химического клиренса составила 1,55 мин (95% ДИ 1,19–2,0) у лиц контроля, 2,4 мин (95% ДИ 1,65–2,94) в группе неэрозивной рефлюксной болезни, 2,85 мин (95% ДИ 1,80–3,84) в группе эрозивной рефлюксной болезни и 3 мин (95% ДИ 2,1–4,68) у пациентов с пищеводом Барретта. При анализе среднего ночного базального импеданса выявлена тенденция к снижению значений данного показателя у пациентов с ГЭРБ относительно лиц контроля, а также отмечалось снижение значений среднего ночного базального импеданса по мере возрастания тяжести ГЭРБ — от неэрозивной к эрозивной фазе рефлюксной болезни и пищеводу Барретта ($p < 0,05$). Манометрические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и/или гипотонии нижнего пищеводного сфинктера чаще регистрировались в группах пациентов с эрозивной рефлюксной болезнью (70%) и пищеводом Барретта (65%), чем у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (32%) и у здоровых лиц (12%). Помимо этого, частота таких двигательных нарушений грудного отдела пищевода, как неэффективная моторика и отсутствие сократимости, достоверно чаще наблюдалась у пациентов с эрозивной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта (75 и 77% соответственно) в сравнении с больными неэрозивной рефлюксной болезнью (22,5%) и лицами контроля (12,5%). **Заключение.** Увеличение уровня экспозиции кислоты, количества кислых рефлюксов, замедление химического клиренса, снижение значений среднего ночного базального импеданса, а также расстройства структуры и функции пищеводно-желудочного перехода и моторики грудного отдела пищевода ассоциированы с тяжестью кислотозависимой патологии пищевода.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, суточная рН-импедансометрия, манометрия пищевода высокого разрешения.

(Для цитирования: Маев И.В., Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А., Овсепян М.А., Андреев Д.Н., Мовтаева П.Р., Шабуров Р.И. Паттерны эзофагеальной ацидификации и нарушений моторики при заболеваниях пищевода. Вестник РАМН. 2020;75(2):96–105. doi: 10.15690/vramn1211)

Обоснование

Заболевания пищевода представляют собой гетерогенную группу нозологий, большинство которых в рутинной клинической практике представлено кислотозависимыми заболеваниями. К проблеме последних с начала XXI в. отмечается повышенный интерес мирового медицинского сообщества, что обусловлено не только тенденцией к росту заболеваемости, но и хроническим течением, существенно влияющим на качество жизни больных [1].

Действительно, на настоящий момент отмечается тенденция к увеличению распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), составляющей 8–33% по всему миру [2], что коррелирует с ростом ожирения среди населения как важного фактора риска этого заболевания [3].

Проблема ГЭРБ актуальна на протяжении многих лет и неоднократно обсуждалась в рамках международных

консенсусов, пытавшихся с разных точек зрения подойти к пониманию различных аспектов заболевания. В 2006 г. состоялся Монреальский консенсус, где акцент был сделан на определение самой болезни. Римские критерии стремились охарактеризовать ее функциональные признаки. Лионский консенсус 2017 года большое внимание уделил патофизиологии [4].

ГЭРБ в настоящее время является одним из наиболее частых диагнозов в гастроэнтерологической практике и представлена всеми возрастными группами в целом без существенных гендерных отличий, хотя среди пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью чаще встречаются женщины, а более тяжелыми формами ГЭРБ чаще страдают мужчины [5].

Даже сегодня патофизиология ГЭРБ до конца не изучена, хотя в настоящее время нет сомнений в многофакторности заболевания. К факторам, провоцирующим или усугубляющим рефлюкс, относятся скользящая грыжа

пищеводного отверстия диафрагмы, низкое давление нижнего пищеводного сфинктера, транзитное расслабление нижнего пищеводного сфинктера, наличие «кислотного кармана», ожирение, замедленные пищеводный клиренс и опорожнение желудка. Кроме того, на восприятие симптомов ГЭРБ влияют многочисленные механизмы, такие как состав рефлюксата, его проксимальная протяженность, целостность слизистой оболочки пищевода, периферическая и центральная сенсibilизация, а также психологический статус пациента [6]. Таким образом, ГЭРБ, на самом деле, является семейством синдромов с разнообразной патофизиологической основой, а следовательно, требует дифференциального подхода к лечению с целью достижения большей его эффективности. Сегодня, несмотря на широкий арсенал ингибиторов протонной помпы, составляющих основу терапии ГЭРБ, вплоть до 30% пациентов имеют рефрактерное течение заболевания [7].

Особое внимание к проблеме ГЭРБ отмечается как со стороны самих пациентов, что обусловлено в первую очередь снижением качества их жизни, так и медицинского сообщества, отводящего заболеванию главную роль в развитии такого предракового состояния, как пищевод Барретта, при котором специализированный цилиндрический эпителий с бокаловидными клетками замещает нормальный неороговевающий многослойный плоский эпителий дистального отдела пищевода [8, 9]. Частота выявления пищевода Барретта, по данным ряда публикаций, достигает 4% [9]. При этом у пациентов с данной патологией риск развития аденокарциномы пищевода в 30–125 раз выше, чем в общей популяции [10, 11].

Результаты клинических исследований, проведенных к настоящему времени, подчеркивают релевантность не только эзофагеальной ацидификации, но и моторно-тонических нарушений в генезе пищевода Барретта и его последующей трансформации в аденокарциному пищевода [12, 13]. Важно отметить, что данные нарушения носят гетерогенный характер, при этом эффективность традиционной лекарственной терапии в зависимости от паттерна этих изменений остается неизвестной [14].

Диагностика ГЭРБ, как известно, включает в себя клиническую оценку предъявляемых жалоб и анамнеза заболевания, а также данных опросников ГЭРБ, результата теста с назначением ингибиторов протонной помпы, данных эзофагогастродуоденоскопии, позволяющих оценить состояние слизистой оболочки пищевода, на основании чего можно выделить две основные эндоскопические формы ГЭРБ — неэрозивную рефлюксную болезнь, составляющую 60–65% всех случаев, и эрозивную рефлюксную болезнь, выявляемую у 30–35% пациентов [15].

Кроме того, среди методов исследования все шире используются суточная рН-импедансометрия и манометрическое исследование пищевода высокого разрешения. Эти современные методы занимают значимое место в дифференциальной диагностике ГЭРБ и других состояний, определении фенотипов болезни, выявлении патогенетических механизмов, лежащих в основе возникновения симптомов, а также обуславливающих резистентное течение ГЭРБ, в определении прогноза лечения пациентов, как консервативного, так и хирургического [4, 16].

I.V. Maev, E.V. Barkalova, Yu.A. Kucheryavyy, M.A. Ovsepyan,
D.N. Andreev, P.R. Movtaeva, R.I. Shaburov

Moscow State University of Medicine and Dentistry a.n. A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

Patterns of Esophageal Acidification and Impairment of Esophageal Motility in Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett's Esophagus

Background. Gastroesophageal reflux disease (GERD) has a high prevalence worldwide and plays a major role in the development of Barrett's esophagus (BE) and, as a consequence, esophageal adenocarcinoma. **Aims:** to evaluate the patterns of esophageal acidification and esophageal motility in patients with BE in comparison with various GERD phenotypes and control subjects. **Methods.** 100 patients were examined: 31 patients with nonerosive reflux disease (NERD), 20 patients with erosive reflux disease (ERD), 17 patients with BE, 32 healthy individuals who made up the control group. All patients underwent 24-hours pH-impedance and high-resolution esophageal manometry. **Results.** According to the 24-hour pH-impedance, the total time with pH < 4 in the esophagus was 1.9% (95% CI: 1.1–2.7) in control patients, 11.6% (95% CI: 8.76–13.4) in the NERD group, 19.35 (95% CI: 12.70–26.05) in the ERD group and 28% (95% CI: 10.04–40.96) in patients with BE ($p < 0.05$). The average number of acid refluxes was 18.0 (95% CI: 10.99–23.0) in the control group, 58.0 (95% CI: 42.34–71.0) in the group with NERD, 78.5 (95% CI: 65.34–103.93) in the group with ERD and 89.0 in patients with BE (95% CI: 67.03–118.72). Significant differences in the listed indicators were noted when comparing patients with BE and control individuals, as well as the NERD group ($p < 0.05$). The number of acidic refluxes was significantly correlated with the time on the acidification of the esophagus ($r = 0.5439$; $p < 0.05$). The median time of chemical clearance was 1.55 min (95% CI: 1.19–2.0) in control subjects, 2.4 min (95% CI: 1.65–2.94), in the NERD group, 2.85 min (95% CI: 1.80–3.84) in the ERD group, and 3 min (95% CI: 2.1–4.68) in the BE group. The analysis of the mean nocturnal baseline impedance (MNBI) revealed a tendency to decrease the values in patients with GERD relative to the control subjects, and there was a decrease in the values of MNBI as the severity of GERD — from NERD to ERD and BE ($p < 0.05$). Manometric signs of hiatal hernia and/or hypotension of the lower esophageal sphincter were more often registered in the groups of patients with ERD (70%) and BE (65%) than in patients with NERD (32%) and in control group (12%). In addition, the frequency of such esophageal motor disorders as ineffective motility and absent contractility were significantly more often observed in patients with ERD and BE (75% and 77%, respectively) compared with patients with NERD (22.5%) and control subjects (12.5%). **Conclusions.** Increase in level of total time with pH < 4, number of acid refluxes, slowing chemical clearance, reduced values of MNBI, as well as disorders of the structure and function of the esophagogastric junction and motility of the esophagus are associated with the severity of acid pathology of the esophagus.

Keywords: Gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, 24-hour pH-impedance, high-resolution esophageal manometry.

(For citation: Maev IV, Barkalova EV, Kucheryavyy YuA, Ovsepyan MA, Andreev DN, Movtaeva PR, Shaburov RI. Patterns of Esophageal Acidification and Impairment of Esophageal Motility in Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett's Esophagus. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(2):96–105. doi: 10.15690/vramn1211)

Суточная рН-импедансометрия представляет собой комбинацию классического рН-исследования, которое выявляет кислые рефлюксы по эпизодам $\text{pH} < 4$, и импеданс-исследования, позволяющего выявлять любые по физическим свойствам рефлюксы (жидкие, газовые, смешанные) вне зависимости от рН (в том числе при $\text{pH} > 4$), что является ее преимуществом перед традиционной рН-метрией. На сегодняшний день рН-импедансометрия — «золотой стандарт» выявления всех типов рефлюксов [17]. Таким образом, исследование позволяет с высокой точностью установить диагноз ГЭРБ путем выявления патологических рефлюксов в пищеводе, что имеет особое значение в случае предполагаемой неэрозивной рефлюксной болезни. Кроме того, с помощью рН-импедансометрии можно оценить наличие или отсутствие связи имеющихся у пациента симптомов с рефлюксами, а также оценить эффективность проводимой кислотосупрессивной терапии, что также важно в случаях осложненного течения ГЭРБ, то есть для пациентов с пищеводом Барретта [18].

Согласно отечественным и международным рекомендациям, план обследования пациентов с ГЭРБ включает проведение манометрии пищевода [4, 15]. Несмотря на то, что манометрическое исследование не является прямым методом диагностики ГЭРБ, оно дает ценную информацию о состоянии двигательной функции пищевода и его сфинктерного аппарата. В первую очередь, манометрия становится актуальной при рефрактерном течении ГЭРБ, когда терапия ингибиторами протонной помпы оказывается неэффективной или недостаточно эффективной. При персистирующих симптомах ГЭРБ манометрия позволяет выявлять различные моторные расстройства пищевода, исключать другие заболевания пищевода, сопровождаемые схожей с ГЭРБ симптоматикой, а также помогает в динамической оценке эффективности терапии, направленной на коррекцию моторных нарушений [18]. Особое значение манометрия пищевода приобретает в случае решения вопроса о проведении фундопликации пациентам с ГЭРБ. Метод позволяет дифференцировать ГЭРБ и сходные по клиническим проявлениям расстройства моторики, а также оценивать двигательную функцию пищевода, в том числе с использованием функциональных тестов, что необходимо при оценке рисков хирургического вмешательства [19].

Цель исследования — оценить характер эзофагеальной ацидификации и моторики пищевода у пациентов с пищеводом Барретта в сравнении с различными фенотипами ГЭРБ и лицами контроля.

Методы

Дизайн исследования

Обсервационное одномоментное одноцентровое выборочное исследование.

Критерии соответствия

В исследование включались пациенты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 70 лет с эндоскопически и/или рН-метрически верифицированной ГЭРБ, а также гистологически верифицированным пищеводом Барретта. Пациенты с дисплазией высокой степени в исследование не включались. Контрольную группу составили лица без признаков патологии пищевода.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнте-

рологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России и в отделении гастроэнтерологии и паллиативной терапии НУЗ «ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»».

Продолжительность исследования

Первый этап исследования проводился в течение 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам после заполнения информированного согласия проводились суточная рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения. Для проведения 24-часовой рН-импедансометрии использовался амбулаторный рН-рекордер для суточной рН-импедансометрии ОНМЕГА (Medical Measurement Systems, Нидерланды). Мониторингирование всем пациентам проводилось без приема ими ингибиторов протонной помпы. Для проведения манометрии пищевода высокого разрешения использовался твердотельный катетер с 36 круговыми датчиками давления, а анализ данных производился с помощью специализированного программного обеспечения Medical Measurements Systems (MMS, Нидерланды). Исследование проводилось в отсутствие приема препаратов, влияющих на моторную функцию пищевода, у всех пациентов. Использовалась стандартная методика с 10 глотками воды по 5 мл в положении пациента лежа на спине.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Изучались особенности эзофагеальной ацидификации и моторики пищевода у пациентов с пищеводом Барретта относительно различных фенотипов ГЭРБ и лиц контроля. Для этого оценивались такие показатели, как процент времени с $\text{pH} < 4$ за сутки, количество кислых рефлюксов ($\text{pH} < 4$), время химического пищеводного клиренса и средний ночной базальный импеданс, а также манометрически выявляемые грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и гипотония нижнего пищеводного сфинктера, изменения двигательной функции грудного отдела пищевода.

Методы регистрации исходов

Согласно цели исследования, по результатам суточной рН-импедансометрии в представленных группах пациентов проводился сравнительный анализ таких показателей, как процент времени с $\text{pH} < 4$ за сутки, количество кислых рефлюксов ($\text{pH} < 4$), время химического пищеводного клиренса и среднего ночного базального импеданса.

Процент времени с $\text{pH} < 4$ за сутки или время экспозиции кислоты (%) — один из основных показателей рН-импедансометрии, который определялся как процент времени за сутки, в течение которого рН в пищеводе составляло < 4 . Согласно Лионскому консенсусу, данный параметр считается достоверно нормальным при значении $< 4\%$ и достоверно патологическим при значении $> 6\%$. Все значения, попадающие в интервал $4\text{--}6\%$, являются неубедительными [4]. Процент времени с $\text{pH} < 4$ за сутки — один из предикторов ответа на лекарственную и хирургическую антирефлюксную терапию. Так, показатель $> 6\%$ будет свидетельствовать за диагноз ГЭРБ и обуславливать лучший ответ на лечение [20].

Также производилась оценка количества рефлюксов за сутки. Согласно Лионскому консенсусу, достоверно

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу в группах

Группа	Абсолютное число, n	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Возраст (Ме, 95% ДИ), лет
Контроль	32	18 (56)	14 (44)	43 (29,9–55,0)
НЭРБ	31	15 (48)	16 (52)	51 (43,6–58,0)
ЭРБ	20	15 (75)	5 (25)	48,5 (37,5–53,8)
ПБ	17	12 (71)	5 (29)	41 (38,0–54,9)

Примечание. НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь, ЭРБ — эрозивная рефлюксная болезнь, ПБ — пищевод Барретта.

повышенным является суточное количество рефлюксов > 80, а в том случае, если их < 40 за сутки, это расценивается как физиологическое количество. Несмотря на то, что этот показатель дополнительный, он приобретает актуальность в случаях, когда время экспозиции кислоты составляет 4–6%, то есть попадает в интервал «неубедительных значений» [4].

Химический пищеводный клиренс оценивался как время, в течение которого происходила элиминация химического раздражителя (кислого содержимого) из полости пищевода. Химический клиренс зависит в первую очередь от перистальтической активности пищевода, а также от процесса слюноотделения, состава слюны и слизи [21].

Кроме того, в результате суточной рН-импедансометрии определялся относительно новый параметр среднего ночного базального импеданса, косвенно отражающий состояние слизистой оболочки пищевода в дистальном отделе. Средний ночной базальный импеданс рассчитывался как среднее значение импеданса в течение трех 10-минутных периодов с интервалом 1 ч в ночное время на уровне 3 и 5 см от верхнего края нижнего пищеводного сфинктера [22].

В рамках исследования путем проведения манометрии пищевода высокого разрешения оценивались состояние пищеводно-желудочного перехода, а именно наличие или отсутствие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и гипотонии нижнего пищеводного сфинктера, а также двигательная функция грудного отдела пищевода. Манометрические результаты интерпретировались согласно Чикагской классификации моторных нарушений 3-го пересмотра (2015) [23].

Этическая экспертиза

Протокол настоящего исследования был одобрен Межвузовским комитетом по этике (протокол № 04-19 от 18.04.2019). Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка проводилась с помощью специализированного программного обеспечения MedCalc 14.8.1 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Данные представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала (ДИ). Проверка статистических гипотез осуществлялась с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни и параметрического критерия Фишера. Полученные результаты расценивались как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Нами было обследовано 100 пациентов и лиц контроля (табл. 1). Средний возраст обследованных составил 46,5 года (95% ДИ 42,7–51,3). Пациенты с ГЭРБ и пищеводом Барретта по медиане возраста достоверно не отличались от лиц контрольной группы: 47,0 (95% ДИ 43,4–52,5) против 43 (95% ДИ 29,9–55,0) лет ($p = 0,0515$).

Обследованная когорта пациентов представлена нативными больными: мониторинг основных параметров рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения проводился без приема стандартной медикаментозной терапии.

Основные результаты исследования

По данным суточной рН-импедансометрии, общее время с $\text{pH} < 4$ в пищеводе составило 1,9% (95% ДИ 1,1–2,7) у лиц контроля, 11,6% (95% ДИ 8,76–13,4) в группе пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, 19,35% (95% ДИ 12,70–26,05) в группе эрозивной рефлюксной болезни и с наибольшими значениями у больных пищеводом Барретта — 28% (95% ДИ 10,04–40,96) (рис. 1).

Среднее количество кислых рефлюксов составило 18,0 (95% ДИ 10,99–23,0) у лиц контроля, 58,0 (95% ДИ 42,34–71,0) у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, 78,5 у больных эрозивной рефлюксной болезнью (95% ДИ 65,34–103,93) и также с наибольшими значениями

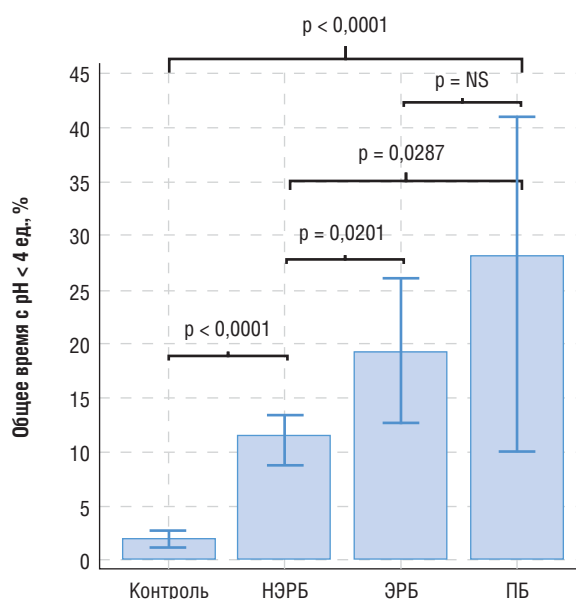


Рис. 1. Сравнительные данные по оценке общего времени с $\text{pH} < 4$ в пищеводе

Примечание. НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь, ЭРБ — эрозивная рефлюксная болезнь, ПБ — пищевод Барретта.

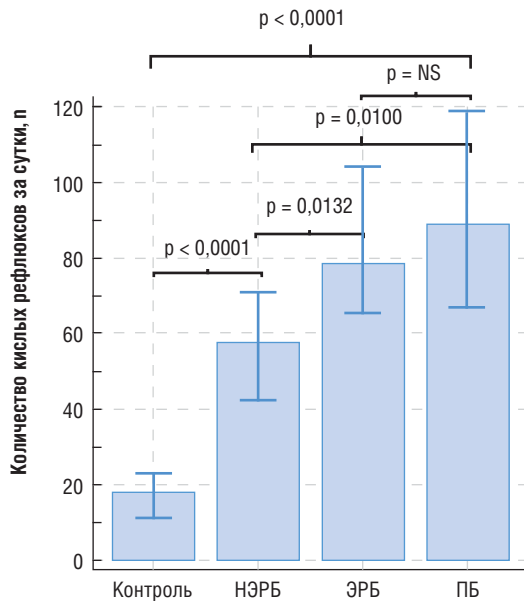


Рис. 2. Сравнительные данные по оценке количества кислых рефлюксов за сутки

Примечание. НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь, ЭРБ — эрозивная рефлюксная болезнь, ПБ — пищевод Барретта

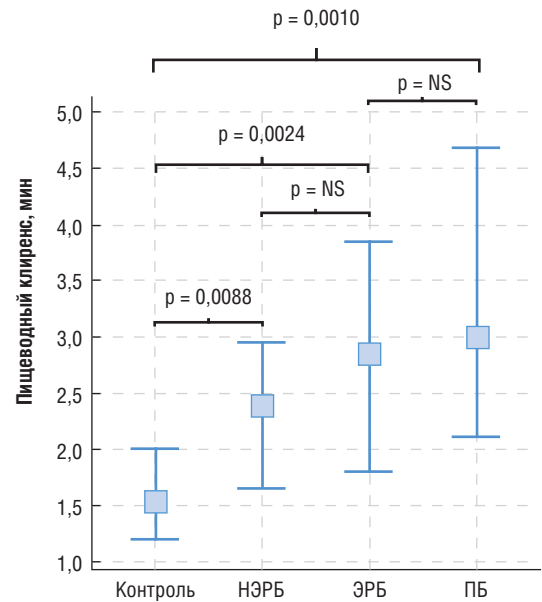


Рис. 4. Сравнительные данные по оценке времени химического пищевода клиренса

Примечание. НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь, ЭРБ — эрозивная рефлюксная болезнь, ПБ — пищевод Барретта.

100

ми в группе пациентов с пищеводом Барретта — 89,0 (95% ДИ 67,03–118,72) (рис. 2). Статистически достоверные различия в исследуемых показателях были отмечены при сравнении пациентов с пищеводом Барретта и лицами контроля, а также группой неэрозивной рефлюксной болезни.

Количество кислых рефлюксов достоверно коррелировало с показателем времени ацидификации пищевода ($r < 4$) ($r = 0,5439$; 95% ДИ 0,35–0,69) (рис. 3).

Медиана времени химического клиренса составила 1,55 мин (95% ДИ 1,19–2,0) у лиц контроля и увеличивалась по мере возрастания тяжести заболевания пищевода: 2,4 мин (95% ДИ 1,65–2,94) при неэрозивной рефлюксной болезни, 2,85 мин (95% ДИ 1,80–3,84) при эрозивной

рефлюксной болезни и 3 мин (95% ДИ 2,1–4,68) у пациентов с пищеводом Барретта (рис. 4).

Таким образом, достоверно более высокие показатели эзофагеальной ацидификации, а также увеличение времени химического клиренса отмечаются у пациентов с ГЭРБ и пищеводом Барретта в сравнении с лицами контроля.

При анализе среднего ночного базального импеданса выявлена тенденция к снижению значений данного показателя у пациентов с ГЭРБ относительно лиц контроля, а также отмечалось снижение значений среднего ночного базального импеданса по мере возрастания тяжести ГЭРБ — от неэрозивной к эрозивной стадии рефлюксной болезни и пищеводу Барретта (табл. 2).

Манометрические признаки грыжи пищевода отверстия диафрагмы и/или гипотонии нижнего пищевода сфинктера чаще регистрировались в группах пациентов с эрозивной рефлюксной болезнью (70%) и пищеводом Барретта (65%), чем у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (32%) и у здоровых лиц (12%) (рис. 5, 6).

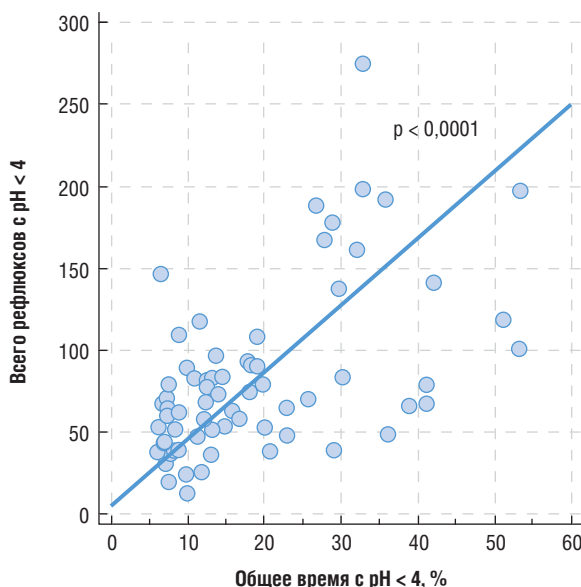


Рис. 3. Корреляция количества кислых рефлюксов с показателем времени ацидификации пищевода (pH < 4)

Таблица 2. Сравнительная оценка среднего ночного базального импеданса между группами

Группа	3 см, Ме (95% ДИ)	5 см, Ме (95% ДИ)
Контроль	2623,5 (2376,89–2997,08)*	2871,5 (2494,97–3351,02)*
НЭРБ	1730,0 (1033,85–2095,92)**	1574,0 (1330,57–2084,31)**
ЭРБ	887,5 (533,85–2039,9)	1194,5 (696,85–1947,88)
ПБ	756,0 (581,48–1234,66)	938,0 (540,89–1621,84)

Примечание. * — $p < 0,0001$ в группах НЭРБ/ЭРБ/ПБ, ** — $p < 0,05$ в группе ПБ. НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь, ЭРБ — эрозивная рефлюксная болезнь, ПБ — пищевод Барретта.

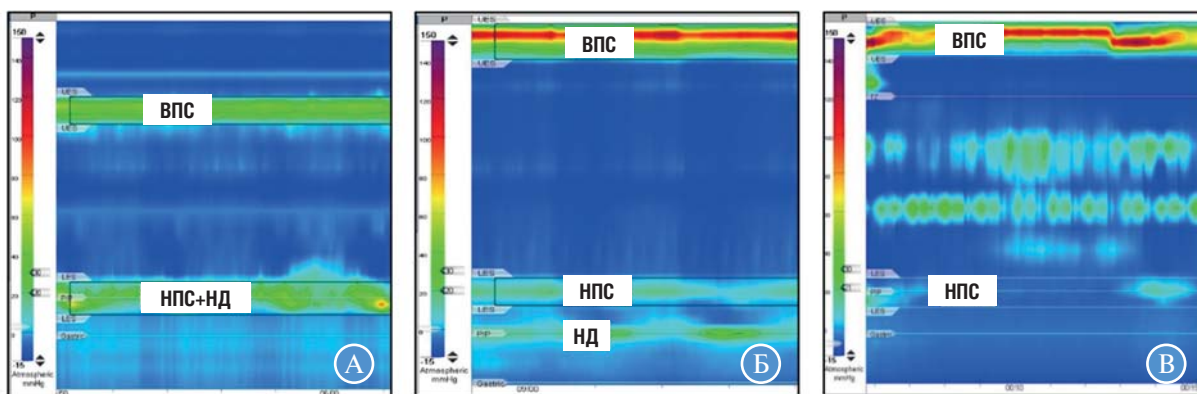


Рис. 5. Манометрия высокого разрешения. Пищеводно-желудочный переход

Примечание. А — нормальная структура ПЖП: ПЖП представлен единой зоной давления, включающей НПС и НД. Б — нарушение структуры ПЖП: ПЖП представлен двумя зонами давления (верхняя — давление НПС, нижняя — давление НД), что соответствует грыже пищеводного отверстия диафрагмы. В — гипотония НПС: давление НПС 4 мм рт.ст. (норма 10–45). ВПС — верхний пищеводный сфинктер, НПС — нижний пищеводный сфинктер, НД — ножки диафрагмы, ПЖП — пищеводно-желудочный переход.

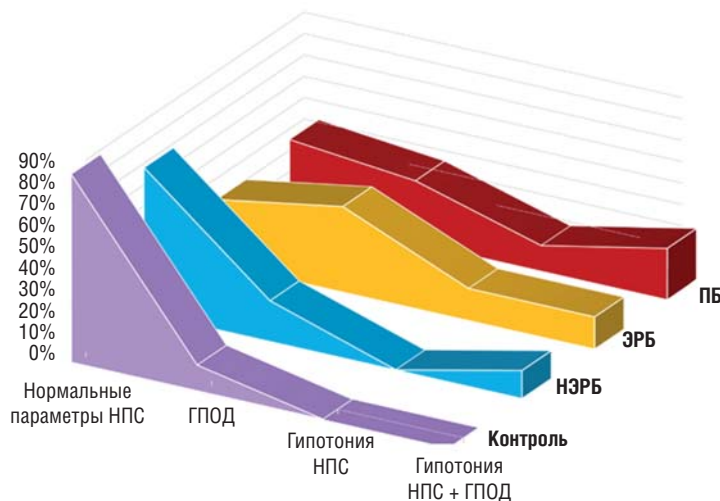


Рис. 6. Манометрические данные по оценке структуры и двигательной функции пищеводно-желудочного перехода

Примечание. НПС — нижний пищеводный сфинктер, ГПОД — грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь, ЭРБ — эрозивная рефлюксная болезнь, ПБ — пищевод Барретта.

Помимо этого, согласно результатам манометрии пищевода высокого разрешения выявлено, что частота таких двигательных нарушений грудного отдела пищевода, как неэффективная моторика и отсутствие сократимости, достоверно чаще наблюдались у пациентов с эрозивной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта (75

и 77% соответственно) в сравнении с больными неэрозивной рефлюксной болезнью (22,5%) и лицами контроля (12,5%) (рис. 7, 8).

Нежелательные явления

Нежелательных явлений не зарегистрировано.

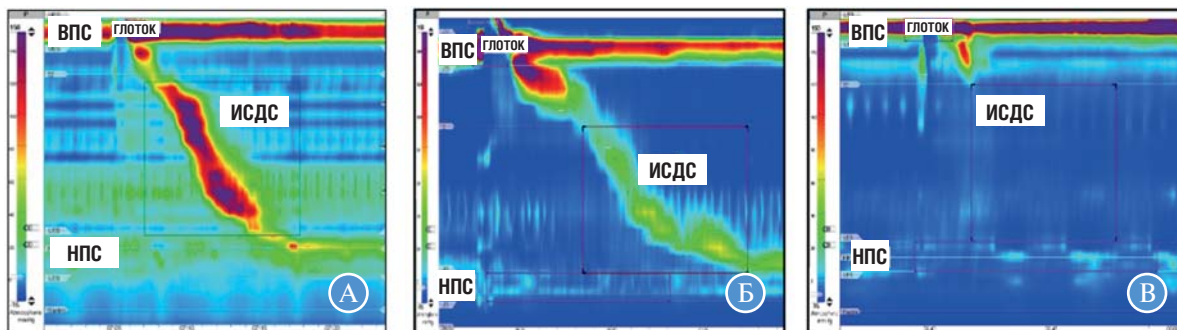


Рис. 7. Манометрия высокого разрешения. Моторика грудного отдела пищевода

Примечание. А — нормальная моторика: ИСДС 2769 мм рт.ст. × см × сек (норма 450–8000). Б — неэффективная моторика: ИСДС 360 мм рт.ст. × см × сек (норма 450–8000) — ослабленная перистальтика. В — отсутствие сократимости: ИСДС 0 мм рт.ст. × см × сек (норма 450–8000). ВПС — верхний пищеводный сфинктер; НПС — нижний пищеводный сфинктер; ИСДС — интегральная сократимость дистального сегмента.

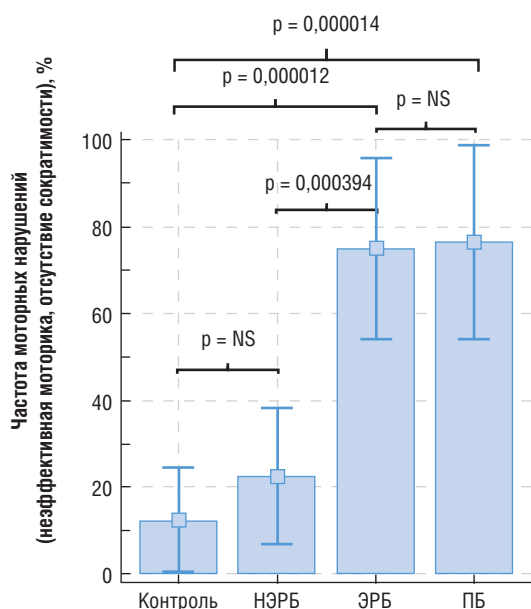


Рис. 8. Манометрические данные по оценке двигательной функции грудного отдела пищевода

Примечание. НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь, ЭРБ — эрозивная рефлюксная болезнь, ПБ — пищевод Барретта.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В работе изучен характер эзофагеальной ацидификации и моторики пищевода у пациентов с пищеводом Барретта в сравнении с различными фенотипами ГЭРБ и лицами контроля. Статистически достоверные различия по таким показателям, как общее время с $pH < 4$ в пищеводе и среднее количество кислых рефлюксов, были отмечены при сравнении пациентов с пищеводом Барретта с лицами контроля и группой неэрозивной рефлюксной болезни. Медиана времени химического клиренса достоверно выше у пациентов с ГЭРБ и пищеводом Барретта в сравнении с лицами контроля. При анализе среднего ночного базального импеданса выявлена тенденция к снижению значений данного показателя у пациентов с ГЭРБ и пищеводом Барретта относительно лиц контроля, также отмечалось снижение значений среднего ночного базального импеданса по мере возрастания тяжести ГЭРБ — от неэрозивной стадии к эрозивной рефлюксной болезни и пищеводу Барретта. Нарушения структуры пищеводно-желудочного перехода в виде грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и/или гипотонии нижнего пищеводного сфинктера, а также расстройства моторики, представленные ее неэффективностью и отсутствием сократимости, значительно преобладали в группе с пищеводом Барретта по сравнению с контролем и группой с неэрозивной рефлюксной болезнью. Достоверных различий с группой эрозивной рефлюксной болезни не выявлено.

Обсуждение основного результата исследования

Данные по уровню таких показателей, как время с $pH < 4$ за сутки, количество кислых рефлюксов за сутки и химический пищеводный клиренс, отражены в ряде исследований, посвященных изучению различных фенотипов ГЭРБ. Следует отметить, что сравнительные результаты не во всех исследованиях имели сходные тенденции и в основном были представлены для групп с неэрозивной/эрозивной рефлюксной болезнью и лиц

контроля, не включая пациентов с пищеводом Барретта. В исследовании J. Martinek и соавт. [24] было обследовано 111 пациентов с неэрозивной и 77 пациентов с эрозивной рефлюксной болезнью, однако достоверных различий по основным параметрам pH -импедансометрии (время с $pH < 4$ за сутки, количество кислых рефлюксов за сутки) в данных группах выявлено не было. По данным E. Savarino и соавт. [25] отмечалось, что время с $pH < 4$ за сутки достоверно больше в группе эрозивной рефлюксной болезни (7,4%) по сравнению с группой неэрозивной рефлюксной болезни (4,2%) и группой контроля (0,7%). Также было выявлено увеличение количества кислых рефлюксов в группах с эрозивной (51) и неэрозивной рефлюксной болезнью (34) по отношению к контролю (17), а время химического клиренса превышало нормальные значения у пациентов с эрозивной рефлюксной болезнью относительно группы неэрозивной рефлюксной болезни. Сходные результаты демонстрируют и другие исследования пациентов с ГЭРБ [21, 26], что согласуется с полученными нами данными по группам эрозивной/неэрозивной рефлюксной болезни и лицам контроля. Собственное исследование включало также группу нативных пациентов с пищеводом Барретта. Статистически достоверные различия по времени с $pH < 4$ за сутки, количеству кислых рефлюксов за сутки и химическому пищеводному клиренсу были выявлены при сравнении пациентов с пищеводом Барретта с лицами контроля и группой неэрозивной рефлюксной болезни. Достоверных различий по указанным параметрам в группах с пищеводом Барретта и эрозивной рефлюксной болезни не отмечено.

В настоящее время большое внимание уделяется исследованию значений среднего ночного базального импеданса при различной патологии пищевода. Ряд исследований позволяет предполагать, что средний ночной базальный импеданс косвенно отражает наличие поражения слизистой оболочки пищевода. Так, была отмечена связь низких значений среднего ночного базального импеданса с наличием воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода, в том числе у пациентов с ГЭРБ [27, 28].

В нашей работе была выявлена сходная тенденция к снижению значений данного показателя у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью относительно группы контроля и еще более выраженное снижение в группах с эрозивной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта. Также при комплексном анализе полученных pH -импеданс-данных можно отметить, что уровень среднего ночного базального импеданса обратно пропорционален значениям времени с $pH < 4$ — чем дольше оказывается агрессивное воздействие соляной кислоты на слизистую оболочку пищевода, тем более выражены ее изменения, что отражается более низкими значениями среднего ночного базального импеданса у пациентов с эрозивной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта. Данные закономерности отражены и в других исследованиях [29–31].

Посредством манометрии высокого разрешения нами оценивались наличие или отсутствие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и гипотонии нижнего пищеводного сфинктера во всех исследуемых группах. Статистически достоверные различия были выявлены при сравнении пациентов с пищеводом Барретта и лиц контрольной группы, а также группы неэрозивной рефлюксной болезни, указывающие на более частую встречаемость грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и гипотонии нижнего пищеводного сфинктера в группе с пищеводом Барретта. Достоверных различий по указанным параметрам в груп-

пах с пищеводом Барретта и эрозивной рефлюксной болезнью не отмечено. В исследовании E. Savarino и соавт. [32] также наблюдалось увеличение частоты обнаружения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и гипотонии нижнего пищеводного сфинктера в группах с эрозивной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта в сравнении с пациентами с неэрозивной рефлюксной болезнью, однако данные расстройства преобладали у пациентов с пищеводом Барретта. В работе С. Vaziri и соавт. [12] было обследовано 65 пациентов с ГЭРБ (без дифференцировки на неэрозивную/эрозивную рефлюксную болезнь) и 38 пациентов с пищеводом Барретта. Отмечено, что грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и гипотония нижнего пищеводного сфинктера достоверно чаще выявлялись в группе пищевода Барретта в сравнении с группой ГЭРБ и были признаны независимыми факторами риска пищевода Барретта.

При оценке двигательной функции грудного отдела пищевода нами было отмечено, что моторные нарушения у лиц контроля и пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью встречаются достоверно реже, чем в группах с эрозивной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта. Наиболее частым моторным расстройством в целом являлась неэффективная моторика пищевода, характеризующаяся снижением интенсивности сокращения грудного отдела пищевода на $\geq 50\%$ глотков [23]. Данное нарушение моторики значительно преобладало в группах пациентов с эрозивной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта по сравнению с лицами контроля и пациентами с неэрозивной рефлюксной болезнью. Кроме того, у пациентов с пищеводом Барретта в 28% случаев выявлялось отсутствие сократимости грудного отдела пищевода, что относится к тяжелым моторным расстройствам [23]. В исследовании С. Vaziri и соавт. [12] также было отмечено, что моторные расстройства грудного отдела пищевода достоверно чаще выявлялись в группе с пищеводом Барретта по сравнению с группой пациентов ГЭРБ.

Кроме того, в настоящем исследовании можно отметить, что наличие расстройств моторики грудного отдела пищевода, чаще регистрируемых у пациентов с эрозивной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта, ассоциировано с величиной экспозиции кислоты, которая была сравнительно выше, чем у лиц контроля и пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью. Также существует взаимосвязь между нарушениями моторики и временем химического клиренса. Так, в группах пациентов, где чаще встречались нарушения двигательной функции в виде неэффективной моторики и отсутствия сократимости (эрозивная рефлюксная болезнь и пищевод Барретта), отмечался замедленный клиренс, что также представлено в исследовании S. Sanagaralli и соавт. [13].

Ограничения исследования

В нашем исследовании размер выборки предварительно не рассчитывался, что накладывает существенные

ограничения на возможности экстраполяции полученных результатов на аналогичных пациентов, не вошедших в исследование.

Заключение

Настоящее исследование показывает, что увеличение уровня экспозиции кислоты, количества кислых рефлюксов, замедление химического клиренса, снижение значений среднего ночного базального импеданса, а также расстройства структуры и функции пищевода-желудочного перехода и моторики грудного отдела пищевода ассоциированы с тяжестью кислотозависимой патологии пищевода. Выявленные паттерны эзофагеальной ацидификации и нарушений моторики у нативных пациентов с пищеводом Барретта при последующей их оценке в динамике на фоне применения стандартных медикаментозных методов лечения в перспективе позволят идентифицировать предикторы резистентности к проводимой терапии, основанные на этих маркерах. Таким образом, для клинической практики актуализируется значение рН-импедансометрии и манометрии пищевода высокого разрешения как высокотехнологичных диагностических методов, играющих роль в рамках предиктивной и фактической оценки эффективности медикаментозного лечения пищевода Барретта.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках реализации государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме «Разработка и внедрение высокотехнологичных персонализированных методов подбора и оценки эффективности медикаментозного лечения пищевода Барретта в аспекте профилактики аденокарциномы пищевода» (№ гос. регистрации АААА-А19-119022090064-4 от 20.02.2019).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. И.В. Маев — разработка концепции и дизайна статьи; Е.В. Баркалова и М.А. Овсепян — набор пациентов, проведение функциональных исследований (манометрия пищевода высокого разрешения, рН-импедансометрия), сбор данных, обработка материала, подготовка рукописи статьи; Ю.А. Кучерявый — редактирование статьи на этапах подготовки к публикации; Д.Н. Андреев — подготовка рукописи статьи, статистическая обработка данных, редактирование; П.Р. Мовтаева, Р.И. Шабуров — написание отдельных разделов, редактирование. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 648 с. [Maev IV, Busarova GA, Andreev DN. *Bolezni pishchevoda*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 648 p. (In Russ).]
2. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):267–276. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.045.
3. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–440. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589.
4. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrlas PJ. Phenotypes of gastroesophageal reflux disease: where rome, lyon, and montreal meet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;18(4):767–776. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.015.

5. Young SK, Nayoung K, Gwang HK. Sex and gender differences in gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(4):575–588. doi: 10.5056/jnm16138.
6. Herregods TV, Bredenoord AJ, Smout PM. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: new understanding in a new era. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(9):1202–1213. doi: 10.1111/nmo.12611.
7. Domingues G, Moraes-Filho J, Fass R. Refractory heartburn: a challenging problem in clinical practice. *Dig Dis Sci.* 2018;63(3):577–582. doi: 10.1007/s10620-018-4927-5.
8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Пищевод Барретта. В 2 т. — М.: Шико, 2011. [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS. *Pishchevod Barreta.* Moscow: Shiko, 2011. (In Russ).]
9. Mohy-Ud-Din N, Krill TS, Shah AR, et al. Barrett's esophagus: What do we need to know? *Dis Mon.* 2020;66(1):100850. doi: 10.1016/j.disamonth.2019.02.003.
10. Runge TM, Abrams JA, Shaheen NJ. Epidemiology of barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(2):203–231. doi: 10.1016/j.gtc.2015.02.001.
11. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Щегланова М.П. Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2017. — Т.27. — №2. — С. 4–12. [Mayev IV, Andreyev DN, Kucheryavy YuA, Scheglanova MP. Esophageal adenocarcinoma: risk factors and modern screening strategy. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2017;27(2):4–12 (In Russ).] doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-4-12.
12. Bazin C, Benezech A, Alessandrini M, et al. Esophageal motor disorders are a strong and independant associated factor of barrett's esophagus. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(2):216–225. doi: 10.5056/jnm17090.
13. Sanagapalli S, Emmanuel A, Leong R, et al. Impaired motility in Barrett's esophagus: a study using high-resolution manometry with physiologic challenge. *Neurogastroenterol Motil.* 2018. doi: 10.1111/nmo.13330.
14. Hoară P, Bîrlă R, Gîndea C, et al. [The role of esophageal manometry in the management of the patients with gastro-esophageal reflux disease and Barrett's esophagus. (In Romanian)]. *Chirurgia (Bucur).* 2008;103(4):407–412.
15. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2017. — Т.27. — №4. — С. 75–95. [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2017;27(4):75–95. (In Russ).] doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
16. Gyawali C, Roman S, Bredenoord A, et al. Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(12). doi: 10.1111/nmo.13104.
17. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29:1–15. doi: 10.1111/nmo.13067.
18. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А., и др. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Терапевтический архив.* — 2017. — Т.89. — №2. — С. 76–83. [Maev IV, Barkalova EV, Ovsepyan MA, et al. Possibilities of pH impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Ter Arkh.* 2017;89(2):76–83. (In Russ).] doi: 10.17116/terarkh201789276-83.
19. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* — 2013. — Т.2. — С. 9–14. [Andreev DN, Kucheryavy YuA. Prospects of treatment of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum. Gastroenterology.* 2013;2:9–14. (In Russ).]
20. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:884–891. doi: 10.1016/j.cgh.2014.08.029.
21. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Ивашкин В.Т. Нарушения пищевода клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2012. — Т.22. — №2. — С. 14–21. [Storonova OA, Trukhmanov AS, Dzshahaya NL, Ivashkin VT. Disorders of esophageal clearance in gastroesophageal reflux disease and option of their treatment. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2012;22(2):14–21. (In Russ).] doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
22. Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E, et al. Esophageal baseline impedance levels in patients with pathophysiological characteristics of functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(4):546–555. doi: 10.1111/nmo.12299.
23. Kahrilas P, Bredenoord A, Fox M, et al. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(2):160–174. doi: 10.1111/nmo.12477.
24. Martínek J, Benes M, Hucl T, et al. Non-erosive and erosive gastroesophageal reflux diseases: No difference with regard to reflux pattern and motility abnormalities. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(7):794–800. doi: 10.1080/00365520801908928.
25. Savarino E, Tutuian R, Zentilin P, et al. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedance-pH off therapy. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(5):1053–1061. doi: 10.1038/ajg.2009.670.
26. Frazzoni M, Manta R, Mirante V, et al. Esophageal chemical clearance is impaired in gastro-esophageal reflux disease—a 24-h impedance pH monitoring assessment. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(5):399–406. doi: 10.1111/nmo.12080.
27. Rhijn B, Kessing B, Smout A, et al. Oesophageal baseline impedance values are decreased in patients with eosinophilic oesophagitis. *United European Gastroenterol J.* 2013;1(4):242–248. doi: 10.1177/2050640613496411.
28. Farré R, Blondeau K, Clement D, et al. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut.* 2011;60(7):885–892. doi: 10.1136/gut.2010.233049.
29. Kessing B, Bredenoord A, Weijenborg P, et al. Esophageal acid exposure decreases intraluminal baseline impedance levels. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(12):2093–2097. doi: 10.1038/ajg.2011.276.
30. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Макушина А.А., и др. Новые параметры рН-импедансометрии в постановке диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и прогнозе тяжести течения заболевания // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2019. — Т.29. — №2. — С. 35–44. [Storonova OA, Trukhmanov AS, Makushina AA, et al. New parameters for impedance pH monitoring in diagnosing gastroesophageal reflux disease and predicting its severity. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2019;29(2):35–44. (In Russ).] doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-35-44.
31. Matsumura T, Arai M, Ishigami H, et al. Evaluation of esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease. *Digestion.* 2018;97(1):31–37. doi: 10.1159/000484106.
32. Savarino E, Gemignani L, Pohl D, et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(4):476–486. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04742.x.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Маев Игорь Вениаминович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Igor V. Maev*, MD, PhD, Professor]; тел.: +7 (495) 681-22-29, **e-mail**: igormaev@rambler.ru, **SPIN-код**: 1994-0933, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Баркалова Елена Вячеславовна, ассистент кафедры [*Elena V. Barkalova*]; **e-mail**: maslovaalena@mail.ru, **SPIN-код**: 3345-9133, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0001-5882-9397>

Кучерявый Юрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры [*Yury A. Kucheryavyy*, MD, PhD]; **e-mail**: proped@mail.ru, **SPIN-код**: 4503-8807, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент кафедры [*Dmitrii N. Andreev*, MD, PhD]; **адрес**: 127473, Россия, Москва, ул. Деделгатская, д. 20, стр. 1 [**address**: 20 p. 1, Delegatskaya str., 127473 Moscow, Russia]; тел.: +7 (495) 681-22-29, **e-mail**: dna-mit8@mail.ru, **SPIN-код**: 2980-3362, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Овсеян Мария Александровна [*Mariia A. Ovsepyan*]; **e-mail**: solnwshko_@mail.ru, **SPIN-код**: 1599-5490, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>

Мовтаева Петимат Руслановна [*Petimat R. Movtaeva*]; **e-mail**: fatima.movtaeva@mail.ru, **SPIN-код**: 3940-4112, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-2716-625X>

Шабуров Рафик Исхакович, к.м.н., ассистент кафедры [*Raphik I. Shaburov*, MD, PhD]; **e-mail**: rafik1967@rambler.ru, **SPIN-код**: 5231-8479, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0001-9741-0150>

Д.С. Тюфилин, И.А. Деев, О.С. Кобякова,
Е.К. Тагина, Е.С. Куликов

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

Качество жизни пациентов с аллергическим ринитом при применении различных терапевтических подходов: аналитический обзор

Повышенное внимание к проблеме аллергического ринита определяется его высокой распространенностью, связью с развитием бронхиальной астмы, а также высоким экономическим бременем и отрицательным влиянием на качество жизни пациентов. Сегодня на международном уровне основополагающим принципом ведения пациентов с аллергическим ринитом является контрольный подход, подразумевающий оценку уровня контроля заболевания и выбора схемы терапии на его основе. С учетом отсутствия стандартизированного инструмента оценки контроля, фокус многих исследований направлен на разработку опросников и тест-систем по его определению, в том числе рассматривается возможность применения индикатора качества жизни. В обзоре приведен опыт использования данного параметра для определения эффективности фармакотерапии разных групп пациентов с аллергическим ринитом. Обзор включает в себя рандомизированные клинические исследования (за период 2010–2019 гг.) с такими ключевыми словами, как «Rhinitis Quality of life», «allergic rhinitis quality of life», «allergic rhinitis questionnaire», «RQLQ». Всего найдено 4407 публикаций, из которых после вторичного отсева в сравнительный анализ вошло 60. По результатам обзора можно сделать вывод о том, что параметр качества жизни позволяет выявить преимущества фармакотерапевтических режимов, действующих в долгосрочной перспективе (например, аллергенспецифическая иммунотерапия, альтернативные методы лечения). Кроме того, он демонстрирует корреляцию с объективизированными показателями в рандомизированных клинических исследованиях стандартных вариантов терапии. Тем не менее остается нерешенным вопрос о том, можно ли использовать оценку качества жизни в реальной практике при ведении пациентов с аллергическим ринитом для выбора группы препаратов, их дозировок, коррекции режимов в динамике. Для использования параметра качества жизни для ведения пациентов с аллергическим ринитом в России требуется серьезная работа в части кросс-культурной адаптации опросников и проведение крупных фармакоэпидемиологических исследований на популяционном уровне.

Ключевые слова: качество жизни, аллергический ринит, аллергенспецифическая иммунотерапия, фармакоэпидемиология.

(Для цитирования: Тюфилин Д.С., Деев И.А., Кобякова О.С., Тагина Е.К., Куликов Е.С. Качество жизни пациентов с аллергическим ринитом при применении различных терапевтических подходов: аналитический обзор. Вестник РАМН. 2020;75(2):106–114. doi: 10.15690/vramn1264)

D.S. Tyufilin, I.A. Deev, O.S. Kobyakova, E.K. Tagina, E.S. Kulikov

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

A Review: Quality of Life of Patients with Allergic Rhinitis Receiving Various Treatment

The high prevalence of allergic rhinitis in a population, the link between this disease and asthma, and a significantly higher economic burden of the disease, causing a negative impact on the patients' quality of life, have resulted in increased attention to the problem of allergic rhinitis at the global level. Nowadays optimal allergic rhinitis treatment and management include disease control, consisting of assessing the level of disease control and selecting a treatment scheme based on this assessment. Current studies are focused on the development of questionnaires and testing systems for assessing the level of disease control, especially given the absence of a standardized control assessment procedure tool. Studies also address the possibility of using the indicators of quality of life to measure the level of disease control. The present review deals with the issue of understanding of using this parameter to measure the effectiveness of pharmacotherapy of different groups of patients with allergic rhinitis. The review includes randomized clinical trials covering the period 2010–2019 including the following keywords: "Rhinitis Quality of Life", "Allergic Rhinitis Quality of Life", "Allergic Rhinitis Questionnaire", "RQLQ". In total, 4,407 publications were identified and analyzed, only 60 publications were selected for comparative analysis after a second review. According to the results, in general, it can be concluded that the indicator of the quality of life allows us to identify the advantages of pharmacotherapeutic regimens in the long term (for example, allergen-specific immunotherapy, alternative therapy). Moreover, it demonstrates a correlation with objectivistic indicators in randomized clinical trials of standard treatment. It is still necessary, however, to address the question of whether it would be possible to use the assessment of the quality of life as a part of allergic rhinitis treatment in everyday clinical practice to select a group of drugs, their dosages, and correct regimes in dynamics. Using the indicator of the quality of life for managing patients with allergic rhinitis in Russia requires tremendous work in terms of cross-cultural adaptation of questionnaires and large-scale population-based pharmacoepidemiological studies.

Keywords: quality of life, rhinitis, asthma, allergic rhinitis, immunologic desensitization.

(For citation: Tyufilin DS, Deev IA, Kobyakova OS, Tagina EK, Kulikov ES. A Review: Quality of Life of Patients with Allergic Rhinitis Receiving Various Treatment. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(2):106–114. doi: 10.15690/vramn1264)

Введение

Аллергический ринит является одной из глобальных проблем здравоохранения в мире. Частота встречаемости аллергического ринита варьирует от 10 до 30% среди взрослых и до 40% у детей, при этом доказано, что данная патология ассоциирована со снижением социальной активности, трудоспособности и качеством жизни пациентов [1–3].

В настоящее время, несмотря на наличие современных способов диагностики и лечения данной патологии, уровень ее контроля в клинической практике, по данным различных авторов, остается низким [4, 5]. Наряду с этим большинством современных отечественных и международных руководств по аллергическому риниту [6, 7] в качестве конечной цели терапии признается достижение полного контроля над симптомами заболевания. Согласно принятой концепции Всемирной организации здравоохранения, терапия всех аллергических состояний должна основываться на уровне контроля, от которого зависит как выбор группы препаратов и их дозировок, так и коррекция режимов в динамике [8, 9]. Стоит отметить, что контроль симптомов аллергического ринита определяется по-разному, в том числе в рамках рандомизированных клинических исследований и реальной практики: некоторые авторы указывают на необходимость внедрения специальных шкал выраженности симптомов, другие предпочитают использовать объективные параклинические данные, например риноманометрии или цитологии; иные разрабатывают и внедряют опросники по оценке контроля аллергического ринита [10]. В настоящее время не существует единого стандартизированного подхода к определению контроля аллергического ринита, особенно в рамках клинической практики, в связи с чем возникают сложности в оценке эффективности фармакотерапии данного заболевания на популяционном уровне и разработке ее оптимальных режимов. Нерешенными остаются вопросы, как соотносятся между собой результаты оценки контроля при помощи разных инструментов, какой из них является наиболее перспективным для внедрения в практику и как результаты оценки должны влиять на выбор схемы лечения.

Одним из возможных индикаторов контроля симптомов аллергического ринита является комплексный показатель качества жизни, оценка которого осуществляется при помощи международных валидированных инструментов. С учетом того, что аллергический ринит напрямую ассоциирован с изменением уровня качества жизни у пациентов, данный показатель может отчасти являться конечной точкой определения эффективности назначаемой фармакотерапии в клинической практике [11].

В обзоре приведен опыт применения параметра качества жизни для определения эффективности фармакотерапевтических режимов у разных групп пациентов с аллергическим ринитом. Кроме того, в данной работе выполнен поиск взаимосвязи между показателем качества жизни и результатами оценки контроля аллергического ринита при помощи других инструментов.

Данный обзор включает в себя рандомизированные клинические исследования, опубликованные в период с 2010 по 2019 г. Для поиска были использованы базы данных Web of Science, Scopus и Российского индекса научного цитирования, библиотеки PubMed и Cochrain. В качестве маркеров поиска были использованы такие

ключевые слова, как «Rhinitis Quality of life», «allergic rhinitis quality of life», «allergic rhinitis questionnaire», «RQLQ». Всего было найдено 4407 публикаций, после первичного отсева в анализ было включено 314, из которых 20 вошли в сравнительный анализ.

Кроме того, в обзор были включены более ранние исследования, позволяющие оценить историческую перспективу применения показателя качества жизни для оценки эффективности фармакотерапии аллергического ринита.

Методы оценки качества жизни у пациентов с аллергическим ринитом

Качество жизни — это интегральная характеристика физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента, оцениваемая из его субъективного восприятия [12]. Поскольку наличие определенных симптомов болезней может существенно изменять данное восприятие, оценку параметра у пациентов с хроническими заболеваниями проводят с помощью опросников по качеству жизни, связанных со здоровьем (англ. health related quality of life, HRQoL), которые учитывают специфику симптоматики при той или иной нозологии [13].

Первый опросник для оценки качества жизни у пациентов с назальными симптомами RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire — *Вопросник для оценки качества жизни при риноконъюнктивите*) был разработан E. Juniper и G. Guyatt в 1991 г. Последняя версия опросника включает 28 вопросов, связанных с влиянием симптомов аллергического ринита и аллергического риноконъюнктивита на повседневную жизнь пациента [14, 15].

В течение последующих нескольких лет было создано еще несколько опросников на основе оценки качества жизни пациентов. В табл. 1 описаны все примеры таких инструментов, доступные в литературе на сегодняшний день. Стоит отметить, что значительная часть опросников по качеству жизни для пациентов с аллергическим ринитом является той или иной модификацией RQLQ, при этом оригинальный опросник был использован в большинстве исследований по валидации, что доказывает тот факт, что его применение в клинической практике имеет наибольшие основания с точки зрения уровня доказательности и валидности.

В обзоре M. Calderón и соавт. (2019) [34] был произведен анализ инструментов по оценке качества жизни пациентов с аллергическим ринитом по следующим критериям: конструктивная, контентная, а также критериальная валидность, достоверность, восприимчивость и наличие исследований по минимальному клинически значимому различию. По результатам работы показано, что наилучшим качеством обладают RQLQ и Mini-RQLQ, что также подтверждается наибольшей распространенностью использования данных инструментов в клинических исследованиях [34].

В ряде руководств, в частности в рекомендациях по стандартизации клинических результатов, используемых в исследованиях по эффективности терапии аллергического ринита Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), указана необходимость использования опросников по оценке качества жизни при изучении фармакотерапевтических режимов для данной патологии [35].

Таблица 1. Методы оценки качества жизни у пациентов с аллергическим ринитом

№	Название инструментов оценки течения аллергического ринита	Авторы	Год	Кол-во вопросов
1	RQLQ Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (Опросник для оценки качества жизни при риноконъюнктивите) [14]	Juniper E. и Guyatt G.	1991	28
2	Rhinitis QOLQ Rhinitis Quality of Life Questionnaire (Опросник для оценки качества жизни при рините) [14]	Juniper E. и соавт.	1993	24
3	RQLQ (S) Standardized version of RQLQ (стандартизированная версия RQLQ) [16]	Juniper E. и соавт.	1999	28
4	MiniRQLQ Mini version of RQLQ (Мини-версия RQLQ) [15]	Juniper E. и соавт.	2000	14
5	RAPP Rhin Asthma patient perspective (Оценка ринита и астмы) [17]	Braido F. и соавт.	2012	10
6	RSOM-31 Rhinosinusitis Outcome Measure (Опросник исхода риносинусита) [18]	Piccirillo J.	1995	31
7	SNOT-16 Sinonasal outcome test (Тест по исходу риносинусита) [19]	Anderson E. и соавт.	1999	16
8	SNOT-20 [20]	Piccirillo J. и соавт.	2003	20
9	RSDI Rhinosinusitis Disability Index (Индекс нетрудоспособности при риносинусите) [21]	Benninger M. и Senior B.	1997	30
10	RhinoQOL (Опросник для оценки качества жизни при риносинусите) [22]	Atlas S. и соавт.	2005	17
11	AAQQ (Арабский опросник по качеству жизни при аллергическом рините) [23]	Abu Ruz S. и соавт.	2009	20
12	PADQLQ (Опросник качества жизни для пациентов с аллергическими заболеваниями в педиатрии) [24, 25]	Roberts G. и соавт., Kiotseridis H. и соавт.	2003	26
13	ESPRINT (Испанский опросник по качеству жизни при аллергическом рините) [26]	ESPRINT Study Investigators	2007	28
14	RHINASTHMA [27]	Baiardini I. и соавт.	2003	30
15	JRQLQ [28, 29]	Higaki T. и соавт., Okuda M. и соавт.	2005	28
16	NRQLQ Nocturnal RQLQ (Версия RQLQ для ночных симптомов) [30]	Juniper E. и соавт.	2003	16
17	PRQLQ (Опросник качества жизни для пациентов с аллергическими заболеваниями в педиатрии) [31]	Juniper E. и соавт.	1998	23
18	Ped-AR-QOL [32]	Mavroudi A. и соавт.	2016	20
19	ROQ Rhinitis Outcomes Questionnaire (Опросник исхода ринита) [33]	Santini J. и соавт.	2001	26

Ценность и валидность данного инструмента показана в нескольких проведенных исследованиях, в которых оценивалась корреляция между объективными показателями, характеризующими тяжесть течения аллергического ринита, и баллами по вышеуказанным опросникам.

Например, в работе G. Ciprandi и соавт. (2007) [36] показана значимая связь между качеством жизни (RQLQ) с функциональными и иммунологическими параметрами пациентов с аллергическим ринитом ($n = 123$). В частности, многомерный анализ показал, что качество жизни было достоверно связано с ко-

личеством эозинофилов в мазке-отпечатке слизистой носа, а также с исходным носовым потоком (мл/с) ($p < 0,0025$).

В исследовании M. Prus-Ostaszewska и соавт. (2017) [37] с участием 233 пациентов выявлены статистически значимые прямые корреляции между объективным параметром, которым являлось сопротивление потоку воздуха через полость носа, оцениваемое при помощи риноманометрии, и субъективными ощущениями респондентов, выраженными в баллах опросника SNOT-20. При этом наибольшая статистическая значимость была достигнута в отношении первого вопроса анкеты (степень обструк-

ции носа) для всех компонентов сопротивления потоку ($p < 0,05$).

В работе D. Poletti и соавт. (2016) [38] у пациентов с неаллергическим ринитом также наблюдалось снижение качества жизни согласно вопроснику mini-RQLQ наряду с ростом числа воспалительных клеток слизистой носа (нейтрофилы, эозинофилы) и количества бокаловидных клеток.

Несмотря на указанные преимущества и достоверность получаемых данных, опросники качества жизни при аллергическом рините не нашли широкого применения в реальной практике в связи с наличием ряда недостатков, например отсутствием учета частоты и тяжести симптомов, а также приема препаратов симптоматической терапии. В этой связи в большинстве описанных далее исследований для оценки эффективности фармакотерапевтических режимов использовалось одновременно несколько инструментов оценки контроля с целью объективизации данных.

Качество жизни пациентов с аллергическим ринитом при применении различных фармакотерапевтических режимов

В соответствии с рекомендациями международного согласительного документа «Аллергический ринит и его влияние на астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, ARIA), при всех типах и степенях тяжести аллергического ринита должны применяться интраназальные глюкокортикостероиды [39]. В настоящее время безопасность и эффективность интраназальных глюкокортикостероидов в отношении симптомов аллергического ринита, а также их позитивное влияние на качество жизни пациентов с данной патологией не подлежит сомнению, поэтому современные исследования направлены по большей части на оценку эффективности комбинации интраназальных глюкокортикостероидов с другими лекарственными средствами по сравнению с применением их в монотерапии. Во многих подобных исследованиях критерием оценки эффективности является показатель качества жизни.

Так, например, в рандомизированном многоцентровом открытом исследовании ($n = 258$) С. Kim и соавт. (2015) [40] была проведена оценка эффективности циклесонида (200 мкг) по сравнению с монотерапией левоцетиризином (5 мг). В результате наряду с повышением показателей объективных шкал гTNSS (Total Nasal Symptom Scores — общая шкала назальных симптомов), гTOSS (Total Ocular Symptom Scores — общая шкала глазных симптомов), PANS (Physician-Assessed Overall Nasal Signs and Symptoms Severity — оцениваемые врачом общие назальные симптомы и их тяжесть) были выявлены значительные улучшения RQLQ в группе монотерапии циклесонидом по сравнению с группой монотерапии левоцетиризином ($p = 0,0101$). Кроме того, исследовательской группой Q. Yang и соавт. (2018) [41] в рамках систематического обзора и метаанализа 8 исследований ($n = 4039$) по эффективности и безопасности циклесонида (интраназальный глюкокортикостероид) для лечения аллергического ринита показано, что, например, по сравнению с плацебо, циклесонид значительно увеличивает показатель RQLQ (MD $-0,27$; 95% ДИ $-0,39...-0,15$, $p < 0,00001$), то есть приводит к улучшению качества жизни пациентов с аллергическим ринитом.

В открытом многоцентровом рандомизированном исследовании N. Пуина и соавт. (2019) [42] было выявлено статистически значимое улучшение показателей гTNSS и гTOSS, а также качества жизни у пациентов с аллергическим ринитом при применении комбинации интраназального азеластина и флутиказона пропионата по сравнению с монотерапией азеластином: $2,91 \pm 1,08$ против $2,05 \pm 1,15$, $p < 0,05$ для RQLQ; $87,4 \pm 10,3$ против $83,0 \pm 12,8$, $p < 0,05$ для EQ-5D (Euro-Quality of Life Questionnaire score — Европейский вопросник для оценки качества жизни). Аналогичные данные были получены ранее исследовательским коллективом W. Berger и соавт. (2016) [43], но с применением PRQLQ, а также W. Carr и соавт. (2012) [44] с применением RQLQ.

В похожем проспективном рандомизированном исследовании E. Tatar и соавт. (2013) [45] ($n = 56$) было доказано, что применение комбинации препаратов мометазона фууроата с левоцетиризином и мометазона фууроата с монтелукастом по сравнению с монотерапией мометазона фууроата вызывает более значимое улучшение качества жизни в соответствии с опросником mini-RQLQ ($p < 0,05$).

Метаобзор Y. Lu и соавт. [46], проведенный в 2014 г. и включивший 14 809 наблюдений, продемонстрировал, что монтелукаст обладает значительным положительным влиянием на качество жизни пациентов с аллергическим ринитом.

Стоит отметить, что в последние годы активно изучается влияние антигистаминных препаратов III поколения на течение аллергических заболеваний и их сравнение с другими лекарственными препаратами, в том числе в комбинации с другими противоаллергическими средствами. Практически во всех работах было показано значимое улучшение качества жизни у пациентов с аллергическим ринитом при применении антигистаминных препаратов в различных схемах.

Так, например, в исследовании С. Vachert и соавт. (2004) [47] с участием 421 пациента было доказано, что прием левоцетиризина (5 мг) в течение 2 нед ассоциирован с улучшением качества жизни по опроснику RQLQ ($p < 0,001$). Такие же результаты воспроизведены в работе G. Canonica и соавт. (2006) [48] ($n = 551$) и N. Segall и соавт. (2010) [49] ($n = 577$). В исследовании D. Skopel и соавт. (2014) [50] с применением RQLQ ($n = 321$) было доказано, что другой антигистаминный препарат — цетиризин в дозе 10 мг/сут — через 4 нед также значительно улучшал качество жизни, оцениваемое при помощи того же RQLQ ($p < 0,05$).

В работе M. Ciebiada и соавт. (2008) [51] с участием 40 пациентов была изучена эффективность монотерапии монтелукаста (10 мг/сут) в сравнении с его комбинацией с левоцетиризином (5 мг/сут) и/или дезлоратадином (5 мг/сут) в отношении качества жизни (опросник RQLQ) у пациентов с персистирующим аллергическим ринитом. Было доказано, что комбинация препаратов значительно улучшает качество жизни (средний показатель RQLQ = $1,26 \pm 0,39$). Аналогичные результаты получены B. Erdoğan и соавт. в 2014 г. [52].

Указанные исследования (табл. 2) подтверждают то, что критерий качества жизни при аллергическом рините может быть использован в качестве количественного индикатора эффективности схемы лечения и оценки уровня контролируемости заболевания. Кроме того, с помощью опросников по качеству жизни показано преимущество комбинаций противоаллергических препаратов по сравнению с монотерапией.

Таблица 2. Исследования эффективности фармакотерапевтических режимов аллергического ринита в отношении качества жизни

Авторы	Год	Препарат	RQLQ до интервенции	RQLQ после интервенции	<i>p</i>
Kim C. и соавт.	2015	Циклесонид	4,1 ± 0,9	2,7 ± 1,0	0,0101
		Левоецетиризин	3,8 ± 0,9	2,7 ± 1,0	
		Комбинация	4,1 ± 1,1	2,5 ± 1,2	
Puina N. и соавт.	2019	Азеластин	3,1 ± 1,1	2,9 ± 1,1	< 0,0001
		Азеластин + флутиказон	3,5 ± 1,1	2,0 ± 1,2	
Carr W. и соавт.	2012	Азеластин	3,8 ± 1,0	2,6	0,0848
		Флутиказон	3,8 ± 1,0	2,4	
		Плацебо	3,9 ± 1,2	2,9	
Bachert C. и соавт.	2004	Плацебо	3,1 ± 1,0	2,1 ± 0,1	< 0,0001
		Левоецетиризин 5 мг	3,0 ± 1,0	1,5 ± 0,1	
Segall N. и соавт.	2010	Плацебо	3,4 ± 1,1	2,4 ± 1,4	< 0,0001
		Левоецетиризин 5 мг	3,4 ± 1,2	2,1 ± 1,2	
Sconer D. И соавт.	2014	Цетиризин	3,0 ± 0,1	2,1	< 0,001
		Плацебо	3,0 ± 0,1	2,4	
Ciebiada M. и соавт.	2008	Дезлоратадин + монтелукаст	3,1 ± 0,4	1,6 ± 0,4	< 0,01
		Плацебо		2,2 ± 0,4	
		Монтелукаст		1,5 ± 0,4	
		Дезлоратадин		1,8 ± 0,4	
Ciebiada M. и соавт.	2008	Левоецетиризин + монтелукаст	2,6 ± 0,5	1,3 ± 0,4	< 0,01
		Плацебо		1,8 ± 0,5	
		Монтелукаст		1,4 ± 0,4	
		Левоецетиризин		1,4 ± 0,4	
Erdogan B. и соавт.	2014	Дезлоратадин + монтелукаст	2,9	1,7	< 0,0001
		Дезлоратадин	3,2	2,4	

Влияние аллергенспецифической иммунотерапии на качество жизни пациентов с аллергическим ринитом

Аллергенспецифическая иммунотерапия является одним из основных методов патогенетического лечения аллергических заболеваний, рекомендуемых в современных руководствах по аллергическому риниту. Данный вид терапии имеет ряд сложностей для оценки эффективности, в первую очередь в связи со сложным фармакодинамическим механизмом действия, продолжительностью лечения, стертостью клинического улучшения. Однако для оценки отдаленных эффектов терапии в отношении течения аллергического ринита в данном случае можно использовать показатель качества жизни.

В ряде исследований продемонстрировано позитивное изменение качества жизни при применении данного метода у пациентов с различными вариантами аллергического ринита в долгосрочной перспективе.

Так, например, в исследовании S. Novakova и соавт. (2017) [53] с применением RQLQ (*n* = 191) было доказа-

но, что трехлетний курс сублингвальной иммунотерапии с использованием клеща домашней пыли улучшает следующие параметры качества жизни: ежедневная активность — с 3,52 до 0,68 балла; сон — с 2,48 до 0,31; общие проблемы — с 1,79 до 0,49; практические задачи — с 3,57 до 0,68; назальные симптомы — с 3,91 до 0,74; глазные симптомы — с 2,92 до 0,39; эмоции — с 3,03 до 0,39. В группе, которая получала экстракт пыльцы травы, улучшились следующие показатели качества жизни: ежедневная деятельность — с 3,68 до 1,69 балла; сон — с 1,85 до 0,84; общие проблемы — с 1,74 до 0,97; практические задачи — с 3,52 до 1,37; носовые симптомы — с 3,72 до 1,57; глазные симптомы — с 3,58 до 1,3; эмоции — с 2,48 до 1,19. Все улучшения были статистически значимыми (*p* < 0,001) [53]. Подобные результаты также получены D. Antolin-Amerigo и соавт. (2017) в Испании [54].

Исследовательская группа под руководством G. Yang и соавт. (2018) [55] в аналогичном исследовании с участием 50 детей с помощью RQLQ показала, что использование сублингвальной иммунотерапии ассоциировано

не только с улучшением качества жизни, но и поведения и эмоциональной реакции ($p < 0,001$).

В исследовании Y. Huang и соавт. (2019) [56] показано, что применение другой формы аллергенспецифической иммунотерапии — подкожной иммунотерапии — имеет позитивное влияние на качество жизни. В данной работе сравнивалась долгосрочная эффективность подкожной иммунотерапии при аллергическом рините у детей и взрослых. После пятилетнего применения подкожной иммунотерапии значительно улучшились симптомы и показатели качества жизни в обеих группах. Наибольшие улучшения наблюдались на третьем и пятом годах у детей по сравнению со взрослыми (6,66 против 5,41, $p = 0,011$). Интересно, что более короткий стаж заболевания (< 10 против ≥ 10 лет) являлся фактором наибольшего улучшения в конце третьего и пятого года терапии (4,12 против 3,13, $p = 0,036$ и 3,90 против 3,09, $p = 0,033$ соответственно).

Метаанализ R. Mösges и соавт. (2019) [57], включивший 6 двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований, подтвердил, что подкожная иммунотерапия статистически значимо улучшает показатели качества жизни у пациентов с аллергическим ринитом независимо от формы и тяжести заболевания (средняя стандартизированная разница, SMD, 0,3; 95% ДИ 0,1–0,5).

В работе T. Schwanke и соавт. (2017) [58] с участием 105 пациентов проводилось сравнение изменений качества жизни, вызванных сублингвальной и подкожной иммунотерапией. Участники обеих групп продемонстрировали улучшение качества жизни, однако изменение показателя RQLQ как от исходного уровня до 6 мес, так и от исходного уровня до 1 года было статистически значимым только в группе подкожной иммунотерапии ($p = 0,002$, 6 мес и 1 год). Стоит отметить, что возраст менее 35 лет в группе подкожной иммунотерапии оказал значительное положительное влияние на улучшение качества жизни ($p = 0,038$). В похожем исследовании C. Duap и соавт. (2016) [59] проводилось сравнение изменений качества жизни пациентов с аллергическим ринитом ($n = 186$), вызванных сублингвальной и подкожной иммунотерапией. Участники обеих групп после двухлетнего лечения продемонстрировали улучшение качества жизни ($p < 0,05$) без статистически значимой разницы между группами.

Влияние альтернативных и нефармакотерапевтических подходов в лечении аллергического ринита на качество жизни

У препаратов, описанных в предыдущих разделах, имеется доказанная первичная фармакодинамика, что позволяет прогнозировать их влияние на течение аллергического ринита. Однако на сегодняшний день широко обсуждается возможность применения методов альтернативной медицины для контроля указанной патологии, эффективность и безопасность которых не была доказана научным методом; в том числе в настоящее время активно проводятся исследования, направленные на оценку эффективности альтернативных методов лечения аллергического ринита в отношении качества жизни пациентов.

Например, в работе J. Li и соавт. (2019) [60] при помощи опросника RQLQ ($n = 120$) была доказана эффективность иглоукалывания совместно с аллергенспецифической иммунотерапией в отношении качества жизни по

сравнению с применением только аллергенспецифической иммунотерапии ($p = 0,04$).

В рандомизированном контролируемом исследовании J. Mi и соавт. (2018) [61] отмечалось улучшение качества жизни у пациентов с аллергическим ринитом при использовании иглоукалывания ($n = 31$) по сравнению с контрольной группой ($n = 30$): баллы RQLQ $35,47 \pm 8,20$ против $45,48 \pm 8,84$ соответственно ($p < 0,001$).

Исследовательская группа L. Dai и соавт. (2019) [62] в своем исследовании продемонстрировала статистически значимое улучшение показателей RQLQ у пациентов, получавших Tian-Jiu-терапию (комплементарная и альтернативная медицина, включающая иглоукалывание), по сравнению с группой плацебо и группой ожидания. После 4-недельного лечения общий балл RQLQ в группе Tian-Jiu-терапии снизился с $2,32 \pm 1,35$ до $1,82 \pm 1,19$, в то время как в группе плацебо и группе ожидания только наблюдалась тенденция флуктуации — с $1,91 \pm 1,48$ до $1,95 \pm 1,49$ в группе плацебо и с $1,49 \pm 1,13$ до $1,49 \pm 1,13$ в группе ожидания. Разница по сравнению с любой группой имела статистическую значимость ($p = 0,006$ и $p = 0,008$ соответственно).

Одним из наиболее распространенных в восточной медицине методов лечения является моксibusiон (Moxibustion), в ходе которого мякоть подсолнуха или листья растения Artemisia тоха приклеивают к коже и поджигают [63]. В ряде научных исследований показано, что применение метода ассоциировано с увеличением качества жизни при аллергическом рините. Например, исследовательский коллектив под руководством H. Shiu и соавт. (2016) [64] показал, что терапия травяными пластырями, применяемыми с помощью техники моксibusiон, ассоциирована с небольшим, но статистически значимым улучшением баллов качества жизни по RQLQ ($p = 0,04$).

Существует ряд клинических исследований, в которых оценивалась эффективность других методов лечения аллергического ринита. S. Ye и соавт. (2017) [65] с участием 1374 пациентов продемонстрировано, что применение пробиотиков приводит к уменьшению выраженности симптомов аллергического ринита по сравнению с плацебо (по общему количеству RQLQ, $p < 0,05$).

В исследовании H. Li и соавт. (2016) [66] изучался эффект активной и фиктивной имплантации кетгута¹ в точках для лечения аллергического ринита (между бровными дугами, крыльями носа; в нижнюю часть коленной чашечки; в области первого пальца кисти с тыльной стороны; в лучевую сторону кубитальной ямки). Было выявлено, что показатели RQLQ значительно различались между двумя группами через 4 нед после завершения лечения ($t = -2,045$, $p = 0,05$), и эта разница сохранялась до конца 8-недельного наблюдения ($t = -2,246$, $p = 0,033$) [66]. Положительный эффект ринофототерапии на качество жизни (RQLQ) у пациентов с аллергическим ринитом показан в работе E. Tatar и соавт. (2013) [67], результативность высокоинтенсивной сфокусированной и плазменной радиочастотной абляции — в исследовании B. Zhong и соавт. (2019) [68], септопластики с резекцией нижних носовых раковин — в работе G. Gillman и соавт. (2019) [69].

¹ Кетгут (от англ. catgut — кишечник крупного рогатого скота) — хирургический шовный материал из очищенной соединительной ткани серозного слоя кишечника крупного рогатого скота или подслизистой оболочки кишечника овец, способный рассасываться в тканях живых организмов.

Обсуждение

Применение параметра качества жизни для определения эффективности фармакотерапевтических режимов у разных групп пациентов с аллергическим ринитом в клинических исследованиях является распространенной практикой, что соответствует рекомендациям ЕААСИ по стандартизации клинических результатов, используемых в исследованиях по эффективности терапии данного заболевания. Этот параметр позволяет выявить преимущества того или иного вида терапии (моно- или комбинированной), а также группы препаратов или режима их применения в рамках клинических исследований. Что касается альтернативных методов и нефармакотерапевтических подходов в лечении аллергического ринита, то использование оценки качества жизни в клинических исследованиях и его позитивное изменение при применении данных методов повышает уровень их доказательности и открывает новые возможности для контроля заболевания.

Однако остается нерешенным вопрос, можно ли использовать оценку качества жизни в реальной практике при ведении пациентов с аллергическим ринитом для выбора группы препаратов, их дозировок, коррекции режимов в динамике и целостной оценки эффективности проводимых мероприятий и отождествлять уровень качества жизни с понятием «контроль».

Данный обзор демонстрирует, что оценка качества жизни полезна при реализации аллергенспецифической иммунотерапии, поскольку позволяет оценить интервенцию в долгосрочной перспективе. То же самое, вероятно, справедливо и в отношении интраназальных глюкокортикоидов, антилейкотриеновых и антигистаминовых препаратов, рекомендованных современными руководствами, в частности ARIA.

Тем не менее для использования таких опросников в России требуется серьезная работа в части кросс-

культурной адаптации, а для ответа на вопрос, как врачу использовать параметр качества жизни при принятии решения по ведению пациентов с аллергическим ринитом, необходимо проведение крупных фармакоэпидемиологических исследований на популяционном уровне.

Заключение

Проведенный аналитический обзор позволил оценить валидность применения параметра качества жизни для определения эффективности фармакотерапевтических режимов у разных групп пациентов с аллергическим ринитом. Наиболее актуально применение данного параметра при использовании аллергенспецифической иммунотерапии, а также в оценке долгосрочных эффектов других вариантов лечения.

Для использования инструментов оценки качества жизни у пациентов с аллергическим ринитом в России требуется проведение крупных фармакоэпидемиологических исследований на популяционном уровне.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

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

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Gupta R, Springston EE, Warriar MR, et al. The prevalence, severity and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(1):e9–17. doi: 10.1542/ped.2011-0204.
- Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. WAO, white book on allergy. Research Gate; 2012.
- Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1 Suppl):45–53. doi: 10.1067/mai.2001.115566.
- Wang Y, Zhu R, Liu G, et al. Prevalence of uncontrolled allergic rhinitis in Wuhan, China: a prospective cohort study. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(5):397–403. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4079.
- Lourenço O, Calado S, Sá-Sousa A, Fonseca J. Evaluation of allergic rhinitis and asthma control in a Portuguese community pharmacy setting. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(5):513–522. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.5.513.
- Аллергический ринит у детей*. Клинические рекомендации. — М.: Союз педиатров России, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2016. [*Allergicheskii rinit u detei*. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Soiuz pediatrov Rossii, Rossiiskaia assotsiatsiia allergologov i klinicheskikh immunologov; 2016. (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/72196496/>. Ссылка активна на 27.01.2020.
- Аллергический ринит*. Клинические рекомендации. — М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2018. [*Allergicheskii rinit*. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Rossiiskaia assotsiatsiia allergologov i klinicheskikh immunologov; 2018. (In Russ).] Доступно по: http://nrcii.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf. Ссылка активна на 27.01.2020.
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Zar Eur Respir J*. 2008;31:143–178. doi: 10.1183/13993003.51387-2007.
- Koshak EA. Classification of asthma according to revised 2006 GINA: Evolution from severity to control. *Ann Thorac Med*. 2007;2(2):45–46. doi: 10.4103/1817-1737.32228.
- Uzzaman A, Metcalfe DD, Komarow HD. Acoustic rhinometry in the practice of allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(6):745–751; quiz 751–752, 799. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60964-7.
- Muliol J, Maurer M, Bousquet J. Sleep and allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2008;18(6):415–419.
- Новик А.А., Ионова Т.И. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*. 2-е изд. / Под ред. Ю.Л. Шевченко. — М.: Олма Медиа Групп, 2007. — 320 с. [Novik AA, Ionova TI. *Rukovodstvo po issledovaniiu kachestva zhizni v meditsine*. 2nd ed. Ed by Yu.L. Shevchenko. Moscow: Olma Media Grupp; 2007. 320 p. (In Russ).]
- Ушаков И.Б. *Качество жизни и здоровье человека*. — М.: Истоки, 2005. — 130 с. [Ushakov IB. *Kachestvo zhizni i zdorov'e cheloveka*. Moscow: Istoki; 2005. 130 p. (In Russ).]
- Juniper EF, Guyatt GH, Andersson B, Ferrie PJ. Comparison of powder and aerosolized budesonide in perennial rhinitis: validation of rhinitis quality of life questionnaire. *Ann Allergy*. 1993;70(3):225–230.

15. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Development and validation of the mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(1):132–140. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00668.x.
16. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1999;1:364–369. doi: 10.1016/S0091-6749(99)70380-5.
17. Braidó F, Baiardini I, Stagi E, et al. Rhin Asthma Patient Perspective: a short daily asthma and rhinitis QoL assessment. *Allergy*. 2012;67(11):1443–1450. doi: 10.1111/all.12014.
18. Piccirillo JF, Edwards D, Haiduk A, et al. Psychometric and clinimetric validity of the 31-Item rhinosinusitis outcome measure (RSOM-31). *Am J Rhinology*. 1995;9(6):297–308. doi: 10.2500/105065895781808711.
19. Anderson ER, Murphy MP, Weymuller EA. Clinimetric evaluation of the sinonasal outcome Test-16. student research award 1998. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;121:702–707. doi: 10.1053/hn.1999.v121.a100114.
20. Piccirillo JF, Merritt MG, Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126(1):41–47. doi: 10.1067/mhn.2002.121022.
21. Bennis MS, Senior BA. The development of the rhinosinusitis disability index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123(11):1175–1179. doi: 10.1001/archotol.1997.01900110025004.
22. Atlas SJ, Metson RB, Singer DE, et al. Validity of a new health-related quality of life instrument for patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 2005;115(5):846–854. doi: 10.1097/01.MLG.0000157693.92975.02.
23. Abu Ruz SM, Bulatova NR, Tawalbeh MI. Development and validation of the Arabic allergic rhinitis quality of life questionnaire. *Saudi Med J*. 2009;30(12):1577–1583.
24. Roberts G, Hurlley C, Lack G. Development of a quality-of-life assessment for the allergic child or teenager with multisystem allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(3):491–497. doi: 10.1067/mai.2003.138.
25. Kiotseridis H, Cilio CM, Bjermer L, et al. Swedish translation and validation of the Pediatric Allergic Disease Quality of Life Questionnaire (PADQLQ). *Acta Paediatr*. 2011;100(2):242–247. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.02028.x.
26. Valero A. Development and Validation of a New Spanish Instrument to Measure Health-Related Quality of Life in Patients with Allergic Rhinitis: The ESPRINT Questionnaire. *Value Health*. 2007;10(6):466–477. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00202.x.
27. Baiardini I, Pasquali M, Giardini A, et al. Rhinasthma: a new specific QoL questionnaire for patients with rhinitis and asthma. *Allergy*. 2003;58(4):289–294. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00079.x.
28. Higaki T, Okano M, Kariya S, et al. Determining minimal clinically important differences in Japanese cedar/cypress pollinosis patients. *Allergol Int*. 2013;62(4):487–493. doi: 10.2332/allergolint.13-OA-0570.
29. Okuda M, Ohkubo K, Goto M, et al. Comparative study of two Japanese rhinoconjunctivitis quality-of-life questionnaires. *Acta Otolaryngol*. 2005;125(7):736–744. doi: 10.1080/00016480510026944.
30. Juniper EF, Rohrbach T, Meltzer EO. A questionnaire to measure quality of life in adults with nocturnal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(3):484–490. doi: 10.1067/mai.2003.137.
31. Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, et al. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(2 Pt 1):163–170. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70380-x.
32. Mavroudi A, Chrysochoou EA, Boyle RJ, et al. Validation study of the pediatric allergic rhinitis quality of life questionnaire. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34(2):159–165. doi: 10.12932/AP0651.34.2.2016.
33. Santilli J, Nathan R, Glassheim J, et al. Validation of the rhinitis outcomes questionnaire (ROQ). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86(2):222–225. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62695-6.
34. Calderón MA, Casale TB, Demoly P. Validation of patient-reported outcomes for clinical trials in allergic rhinitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1450–1461.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2019.01.015.
35. Pfaar O, Demoly P, van Wijk RG, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014;69(7):854–867. doi: 10.1111/all.12383.
36. Ciprandi G, Klersy C, Cirillo I, Marseglia GL. Quality of life in allergic rhinitis: relationship with clinical, immunological, and functional aspects. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(10):1528–1535. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02809.x
37. Prus-Ostaszewska M, Wysocki J, Niemczyk K, Balcerzak J. The correlation of the results of the survey SNOT-20 of objective studies of nasal obstruction and the geometry of the nasal cavities. *Otolaryngol Pol*. 2017;71(2):1–7. doi: 10.5604/01.3001.0009.8408.
38. Poletti D, Iannini V, Casolari P, et al. Nasal inflammation and its response to local glucocorticoid regular treatment in patients with persistent non-allergic rhinitis: a pilot study. *J Inflammation*. 2016;13(1). doi: 10.1186/s12950-016-0134-3.
39. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
40. Kim CH, Kim JK, Kim HJ, et al. Comparison of intranasal ciclesonide, oral levocetirizine, and combination treatment for allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(2):158–166. doi: 10.4168/aaair.2015.7.2.158.
41. Yang Q, Wang F, Li B, et al. The efficacy and safety of ciclesonide for the treatment of perennial allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019;85(3):371–378. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.10.008.
42. Ilyina NI, Edin AS, Astafieva NG, et al. Efficacy of a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate, delivered in a single spray, for the treatment of seasonal allergic rhinitis: results from Russia. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178(3):255–263. doi: 10.1159/000494507.
43. Berger W, Meltzer EO, Amar N, et al. Efficacy of MP-AzeFlu in children with seasonal allergic rhinitis: Importance of paediatric symptom assessment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(2):126–133. doi: 10.1111/pai.12540.
44. Carr WW, Ratner P, Munzel U, et al. Comparison of intranasal azelastine to intranasal fluticasone propionate for symptom control in moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(6):450–458. doi: 10.2500/aap.2012.33.3626.
45. Tatar EÇ, Sürenoğlu UA, Özdek A, et al. The effect of combined medical treatment on quality of life in persistent allergic rhinitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;65(Suppl 2):333–337. doi: 10.1007/s12070-012-0486-9.
46. Lu Y, Yin M, Cheng L. [Meta-analysis of leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of allergic rhinitis. (In Chinese)]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2014;49(8):659–667.
47. Bachert C, Bousquet J, Canonica GW, et al. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):838–844. doi: 10.1016/j.jaci.2004.05.070.
48. Canonica GW, Bousquet J, van Hammée G, et al; XPERT Study Group. Levocetirizine improves health-related quality of life and health status in persistent allergic rhinitis. *Respir Med*. 2006;100(10):1706–1715.
49. Segall N, Gawchik S, Georges G, Haeusler JM. Efficacy and safety of levocetirizine in improving symptoms and health-related quality of life in US adults with seasonal allergic rhinitis: a ran-

- domized, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(3):259–267. doi: 10.1016/j.anai.2009.12.003.
50. Skoner DP, LaForce CF, Nathan RA, et al. Effect of cetirizine on symptom severity and quality of life in perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(4):338–345. doi: 10.2500/aap.2014.35.3760.
 51. Ciebada M, Ciebada MG, Kmiecik T, et al. Quality of life in patients with persistent allergic rhinitis treated with montelukast alone or in combination with levocetirizine or desloratadine. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(5):343–349.
 52. Erdoğan BA, Şanlı A, Paksoy M, et al. Quality of life in patients with persistent allergic rhinitis treated with desloratadine monotherapy or desloratadine plus montelukast combination. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2014;24(4):217–224. doi: 10.5606/kbbihtisas.2014.48108.
 53. Novakova SM, Staevska MT, Novakova PI, et al. Quality of life improvement after a three-year course of sublingual immunotherapy in patients with house dust mite and grass pollen induced allergic rhinitis: results from real-life. *Health Quality Life Outcomes.* 2017;15(1). doi: 10.1186/s12955-017-0764-z.
 54. Antolin-Amerigo D, Tabar IA, del Mar Fernández-Nieto M, et al. Satisfaction and quality of life of allergic patients following sublingual five-grass pollen tablet immunotherapy in Spain. *Drugs Context.* 2017;6:212309. doi: 10.7573/dic.212309.
 55. Yang G, Qiu SQ, Wang P, et al. [The influence of sublingual immunotherapy on quality of life in children with allergic rhinitis. (In Chinese)]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2018;32(2):95–98. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.02.004.
 56. Huang Y, Wang C, Cao F, et al. Comparison of long-term efficacy of subcutaneous immunotherapy in pediatric and adult patients with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(1):68–78. doi: 10.4168/aaair.2019.11.1.68.
 57. Mösger R, Valero Santiago A, Allekotte S, et al. Subcutaneous immunotherapy with depigmented-polymerized allergen extracts: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:29. doi: 10.1186/s13601-019-0268-5.
 58. Schwanke T, Carragee E, Bremberg M, Reisacher WR. Quality-of-life outcomes in patients who underwent subcutaneous immunotherapy and sublingual immunotherapy in a real-world clinical setting. *Am J Rhinol Allergy.* 2017;31(5):310–316. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4465.
 59. Duan CX, Tian Y, Zhang F, Tao ZZ. [Efficacy of sublingual immunotherapy and subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis. (In Chinese)]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2016;30(17):1354–1358. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2016.17.004.
 60. Li JH, Yang LH, Chen Y, Fan ZX. Acupuncture as an add-on therapy to sublingual allergen-specific immunotherapy for patients with allergic rhinitis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(1):e13945. doi: 10.1097/MD.0000000000013945.
 61. Mi J, Chen X, Lin X, et al. Treatment of persistent allergic rhinitis via acupuncture at the sphenopalatine acupoint: a randomized controlled trial. *Trials.* 2018;19(1):28. doi: 10.1186/s13063-017-2339-z.
 62. Dai L, Zhong LL, Kun W, et al. An external cam therapy (tian jiu) versus placebo in treatment of allergic rhinitis: a pilot single-blind, three-arm, randomized controlled study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:6369754. doi: 10.1155/2019/6369754.
 63. Zhaoguo I. English translation of traditional chinese medicine: theory and practice. 2013. P. 11.
 64. Shiue H, Lee Y, Tsai C, et al. Treatment of allergic rhinitis with acupoint herbal plaster: an oligonucleotide chip analysis. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16(1):436. doi: 10.1186/s12906-016-1418-0.
 65. Ye SF, Liu Z, Wang YF, et al. [The therapeutic effect of probiotics on allergic rhinitis a meta-analysis. (In Chinese)]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2017;31(6):467–474. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.06.014.
 66. Li X, Liu Y, Zhang Q, et al. Effect of catgut implantation at acupoints for the treatment of allergic rhinitis: a randomized, sham-controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16(1):454. doi: 10.1186/s12906-016-1400-x.
 67. Tatar EÇ, Korkmaz H, Sürenöglü UA, et al. Effects of rhinophytotherapy on quality of life in persistent allergic rhinitis. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2013;6(2):73–77. doi: 10.3342/ceo.2013.6.2.73.
 68. Zhong B, Li LK, Deng D, et al. Effect of high-intensity focused ultrasound versus plasma radiofrequency ablation on recurrent allergic rhinitis. *Med Sci Monit.* 2019;25:6775–6781. doi: 10.12659/MSM.916228.
 69. Gillman GS, Staltari GV, Chang YF, Mattos JL. A prospective study of outcomes of septoplasty with turbinate reductions in patients with allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(6):1118–1123. doi: 10.1177/0194599819838761.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Тюфиллин Денис Сергеевич [Denis S. Tyufilin]; адрес: 634050, Россия, Томск, ул. Московский тракт, д. 2
[address: 2 Moskovsky tract, 634050 Tomsk, Russia]; e-mail: dtufilin@gmail.com, SPIN-код: 7995-1025,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9174-6419>

Деев Иван Анатольевич, д.м.н., профессор [Ivan A. Deev, MD, PhD, Professor]; e-mail: ivandeyev@yandex.ru,
SPIN-код: 2730-0004, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4449-4810>

Кобякова Ольга Сергеевна, д.м.н., профессор [Olga S. Kobyakova, MD, PhD, Professor];
e-mail: olga.s.kobyakova@gmail.com, SPIN-код: 1373-0903, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0098-1403>

Тагина Екатерина Константиновна [Ekaterina K. Tagina]; e-mail: taginaekaterina@gmail.com, SPIN-код: 6604-6298,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9075-429X>

Куликов Евгений Сергеевич, д.м.н., профессор [Evgeny S. Kulikov, MD, PhD, Professor];
e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com, SPIN-код: 9934-1476, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0088-9204>

А.А. Кубанов, Д.Г. Дерябин

Государственный научный центр дерматовенерологии
и косметологии, Москва, Российская Федерация

Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани — вариантом ангиогенного отека легкого

На основании представлений об ангиотензинпревращающем ферменте 2 (АПФ2) как основном рецепторе для коронавируса-2, связанного с развитием тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), предполагается гематогенное распространение вируса с последующей гибелью АПФ2-экспрессирующих клеток в стенках микрососудов. Повреждение стенок сосудов, в первую очередь артериол, ведет к развитию микротромбозов и результируется в выходе жидкой фазы крови за пределы сосудистого русла, что патогенетически сходно с развитием ангиогенного отека. Возникающие вследствие этого нарушения имеют полиорганный характер, а в случае легочной ткани происходят по типу «отека легкого», инструментальная картина которого при проведении компьютерной томографии предшествует развитию дыхательной недостаточности. Предложенная схема патогенеза COVID-19 позволяет объяснить причины и последовательность возникновения многих симптомов этого заболевания. Обсуждаются возможные изменения в протоколах диагностики и терапии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, ангиотензинпревращающий фермент 2, патогенез.

(Для цитирования: Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани — вариантом ангиогенного отека легкого. *Вестник РАМН.* 2020;75(2):115–117. doi: 10.15690/vramn1347)

115

Проведенный нами поиск причин кожной патологии при COVID-19 (от англ. COronaVirus Disease 2019), анализ ставших публичными случаев коронавирусной инфекции, а также изучение мнения практикующих врачей, ведущих пациентов с COVID-19, заставили нас предположить, что его восприятие как «новой тяжело протекающей острой респираторной вирусной инфекции», возможно, является неверным, а оценка возникающего при этом поражения легких как «пневмонии» может быть ошибочной.

Патогенез

Предполагаемый нами патогенез COVID-19 заключается в следующем:

- основным механизмом прикрепления SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) к клеткам-мишеням является взаимодействие гликопротеина на отростках вирусного суперкапсида с мембранным белком — ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2);

A.A. Kubanov, D.G. Deryabin

State Research Centre of Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

A New Look at the COVID-19 Pathogenesis: the Disease is a Generalized Viral Vasculitis, and the Lung Tissue Damage is a Variant of Angiogenic Pulmonary Edema

Based on the data about angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as the main receptor for severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2), hematogenous spread of the virus is hypothesized, followed by killing of ACE2-expressed cells in the microvessel walls. Damage to the blood vessels (primarily arterioles) leads to the development of microthromboses and results in the exit of the blood liquid phase in perivascular space, which is pathogenetically similar to the angiogenic edema development. In fact, this disorder is multi-organ in nature, and in the lung tissue its occur as “pulmonary edema” variant, the signs of which during CT scan precede predicts the development of severe respiratory failure. The hypothesized COVID-19 pathogenesis allows us to explain the causes and stages of occurrence of many symptoms of this disease. Possible changes in COVID-19 diagnostic and therapeutic protocols are discussed.

Keywords: COVID-19, angiotensin-converting enzyme 2, pathogenesis.

(For citation: Kubanov AA, Deryabin DG. A New Look at the COVID-19 Pathogenesis: the Disease is a Generalized Viral Vasculitis, and the Lung Tissue Damage is a Variant of Angiogenic Pulmonary Edema. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(2):115–117. doi: 10.15690/vramn1347)

- поскольку функцией АПФ2 является конверсия вазоконстриктора ангиотензина II в вазодилаторный ангиотензин (1–7), типичной является его локализация в эндотелиальных и гладкомышечных клетках мелких сосудов (преимущественно артериол), где АПФ2 принимает участие в регуляции уровня кровяного давления;
- следствием репликации вируса в клетках, экспрессирующих АПФ2, является экспонирование фрагментов вирусных белков вместе с главным комплексом гистосовместимости I класса, индуцирующее Т-клеточный иммунный ответ;
- проявлением иммунного ответа является продукция провоспалительных интерлейкинов и активация цитотоксических Т-лимфоцитов, а его результатом — гибель экспрессирующих АПФ2-клеток в артериолах с индукцией внутрисосудистого свертывания и нарушением микроциркуляции, завершающиеся выходом жидкой части крови за пределы сосудистого русла;
- наиболее выраженное повреждение происходит в органах, микрососудистое русло в которых уже имеет предсуществующие нарушения; интенсивность выхода жидкой части крови повышается при высоком уровне артериального давления.

В соответствии с этими представлениями COVID-19 является **генерализованным вирусным васкулитом** с патогенетически значимым поражением артериол, а возникающее при этом поражение легочной ткани является вариантом **ангиогенного отека легкого**.

Предложенная схема патогенеза позволяет хорошо объяснять большинство симптомов COVID-19, в том числе характер изменений в легких при компьютерной томографии (КТ) — симптом «матового стекла»; первоначальное отсутствие клинических симптомов пневмонии при выраженной КТ-картине поражения легочной ткани; проявление сетчатого сосудистого рисунка на коже, полиорганные поражения.

До конца необъясненными в рамках предложенной концепции остаются нарушение восприятия вкуса и запаха, а также развивающееся в динамике заболевания снижение уровня гемоглобина, что, вероятно, может определяться «альтернативным» механизмом связывания SARS-CoV-2 с клетками-мишенями через CD-147 (в частности, с экспрессирующими этот рецептор нервными клетками и клетками-участниками эритропоэза). В то же время использование данной возможности для проникновения в эритроциты является маловероятным, так как отсутствие в них достаточного биосинтетического аппарата делает этот путь «тупиковым» для вируса.

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

- 1) этап инкубации, во время которого вирус находится в носоглотке, клинические проявления минимальны или отсутствуют;
- 2) этап генерализации, во время которого вирус распространяется по сосудистому руслу, инфицирует экспрессирующие АПФ2-клетки и индуцирует иммунный ответ; клинические проявления заключаются в развитии лихорадки;
- 3) этап полиорганный недостаточности, клинические проявления которого заключаются в нарушении функционирования органов с наиболее выраженными повреждениями микрососудистого русла.

Возможные изменения в лабораторной диагностике и терапии

Если предложенная схема патогенеза COVID-19 верна, ее принятие должно привести к изменению ряда подходов к лабораторной диагностике и терапии данного заболевания.

При проведении лабораторной диагностики методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) основные изменения должны затронуть преаналитический этап, связанный с направленным отбором вирусосодержащих проб биологического материала. Взятие мазков из носоглотки может быть рекомендовано только на ранних этапах инфекционного процесса, в то время как на этапе генерализации для ПЦР-диагностики должны представляться образцы крови из микрососудистого русла, а на поздних этапах — биоптаты органов-мишеней.

Еще одним важным вопросом, требующим дополнительного изучения, может стать состояние репродуктивных функций у мужчин после перенесенного COVID-19. Основанием для этого является наиболее высокий уровень экспрессии АПФ2 именно в герминативных клетках яичек, что предполагает возможность их интенсивного инфицирования. Публикации по данному вопросу пока носят единичный характер, а представленные в них результаты часто противоречивы, что, очевидно, связано с малым сроком наблюдения.

В свою очередь возможная коррекция в схемах терапии может быть связана с изменением средств и методов борьбы с дыхательной недостаточностью, включая предупреждение тромбообразования в артериолах малого круга кровообращения и восстановление микроциркуляции, ограничение потребления жидкости и отказ от внутривенных инфузий при появлении КТ-проявлений отека легочной ткани, возможное применение диуретиков, использование протоколов искусственной вентиляции легких, разработанных для терапии отека легких.

Дискуссия

Предложенная схема патогенеза COVID-19 основывается на обобщающем анализе современных сведений по данному вопросу [1–3] и, с точки зрения авторов, позволяет наиболее полно объяснить причины и последовательность возникновения многих симптомов этого заболевания.

Мы будем благодарны профессиональному сообществу за обсуждение и критическую оценку представленной точки зрения. Вместе с тем мы надеемся, что подобная дискуссия позволит лучше понять природу COVID-19 и, как следствие, более эффективно противодействовать данному заболеванию.

Дополнительная информация

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

Участие авторов. А.А. Кубанов — формулировка общей концепции патогенеза COVID-19, оценка связи предлагаемых патогенетических механизмов с клинической симптоматикой; Д.Г. Дерябин — обоснование молекулярных механизмов поражения сосудов при COVID-19, разработка предложений по совершенствованию лабораторной диагностики и терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). *StatPearls [Internet]*. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
2. Yi Y, Lagniton PN, Ye S, et al. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1753–1766. doi: 10.7150/ijbs.45134.
3. Astuti I, Ysrafil. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): an overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(4):407–412. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.020.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кубанов Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Alexey A. Kubanov*, MD, PhD, Professor];
адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6 [**address:** 3 p. 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia];
тел.: +7 (499) 785-20-40, **e-mail:** info@cnikvi.ru, **SPIN-код:** 8771-4990, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Дерябин Дмитрий Геннадиевич, д.м.н., профессор, в.н.с. [*Dmitry G. Deryabin*, MD, PhD, Professor];
тел.: +7 (499) 785-20-40, **e-mail:** dgderyabin@yandex.ru, **SPIN-код:** 8243-2537,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>

В.О. Бицадзе¹, Д.Х. Хизроева¹, А.Д. Макацария¹,
 Е.В. Слуханчук², М.В. Третьякова³,
 Д. Риццо^{1,4}, Ж.-К. Грис^{1,5}, И. Элалами^{1,6},
 В.Н. Серов⁷, А.С. Шкода⁸, Н.В. Самбурова¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

³ ООО «Лечебный Центр», Москва, Российская Федерация

⁴ Римский Университет Тор Вергата, Рим, Италия

⁵ Университет Монпелье, Монпелье, Франция

⁶ Медицинский Университет Сорбонна, Университетский Госпиталь Тенон, Париж, Франция

⁷ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

⁸ Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова, Москва, Российская Федерация

COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Часть 1

118

Пандемия новой коронавирусной инфекции (*COronaVIrus Disease 2019, COVID-19*), вызванная тяжелым острым респираторным синдромом, связанным с коронавирусом 2 (*severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, SARS-CoV-2*) стала настоящим вызовом человечеству и медицинскому сообществу в 2020 году и поставила целый ряд медицинских, социальных и даже философских вопросов. Практически лавинообразно нарастающее число зараженных за короткое время, связанное с высокой контагиозностью вирусной инфекции, позволило выделить группы пациентов с легкой, средней тяжести и тяжелой формами заболевания. Перед врачами всего мира встала острая проблема лечения большого количества больных в критических состояниях, вызванных COVID-19. Из имеющейся в настоящее время информации о клинических случаях COVID-19 следует, что у больных в критическом состоянии наблюдается клиническая картина диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, септического шока с развитием полиорганной недостаточности. В первой части статьи изложены вопросы патогенеза неспецифических универсальных биологических ответов организма в критических состояниях — от феномена Санарелли–Шварцмана до учения о диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови, септическом шоке, синдроме системного воспалительного ответа и так называемых внеклеточных ловушек нейтрофилов (*neutrophil extracellular traps, NETs*). Обсуждаются вопросы цитокинового шторма при тяжелых формах синдрома системного воспалительного ответа, роль воспаления в активации коагуляции и взаимосвязь между воспалением и тромбозом (*inflammation and thrombosis*). Освещаются современные представления о механизмах так называемых NETозов (*NETosis*) и их роли в возникновении иммунообусловленных и «воспалительных» тромбозов при аутоиммунных состояниях — васкулитах, антифосфолипидном синдроме, системной красной волчанке. Обсуждаются вопросы возможности участия металлопротеиназы *ADAMTS-13* в патогенезе полиорганной недостаточности в условиях тяжелой эндотелиопатии у пациентов с вирусобусловленным септическим шоком.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, феномен Санарелли–Шварцмана, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, септический шок, синдром системного воспалительного ответа, *ADAMTS-13*, *NETs*, цитокиновый шторм.

(Для цитирования: Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Третьякова М.В., Риццо Д., Грис Ж.-К., Элалами И., Серов В.Н., Шкода А.С., Самбурова Н.В. COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Часть 1. *Вестник РАМН*. 2020;75(2):118–128. doi: 10.15690/vramn1335)

COVID-19: общая характеристика клинического синдрома

В декабре 2019 года новый острый респираторный вирус, названный COVID-19 (*COronaVIrus Disease 2019*), стал причиной эпидемии в Ухане (Китай), и за весьма короткое время вырос до размеров пандемии, приведя к беспрецедентной заболеваемости и смертности во всем мире. Международный комитет по таксономии вирусов дал название возбудителю инфекции — тяжелый острый респираторный синдром (от английского *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2*). До 80% пациентов с COVID-19 испытывают только легкие симптомы и выздоравливают в течение 2 нед. У остальных же 20% пострадавших развиваются критические состояния с острой дыхательной недостаточностью, острым респираторным

дистресс-синдромом и шоком. Каждый бессимптомный недиагностированный случай COVID-19 — это риск дальнейшей передачи и распространения инфекции.

На сегодняшний день наиболее достоверная информация о клиническом синдроме, вызванном COVID-19, представлена в недавно опубликованных данных из Уханя (Китай), в журнале Американской медицинской ассоциации (*Journal of American Medical Association, JAMA*) 7 февраля 2020 г. [1]. Наиболее распространенными симптомами у госпитализированных больных, инфицированных COVID-19, были лихорадка (80%), сухой кашель (56%), усталость (22%), мышечные боли (7%). Более распространенные симптомы включают боль в горле, насморк, диарею, кровохарканье и озноб. У 1–6% больных наблюдались следующие осложнения: острая дыхательная недостаточность, пневмония, острый респираторный дис-

тесс-синдром, острое повреждение печени и печеночная недостаточность, острая сердечная недостаточность, вторичная инфекция, острая почечная недостаточность, септический шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), рабдомиолиз. Из госпитализированных с COVID-19 пациентов 26% нуждались в интенсивной терапии, из них примерно у 60% развилась дыхательная недостаточность и у 31% — шок. Летальность на 9 апреля 2020 г. составила 5,84%. В большинстве случаев у пациентов с COVID-19 имели место низкий уровень лейкоцитов и аномальные параметры свертывания крови. У наиболее тяжелобольных пациентов первоначально наблюдались недостаточность одного органа (дыхательная недостаточность) и острый респираторный дистресс-синдром легких, но у некоторых из них отмечалось прогрессирование нарушений с развитием тяжелого синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) вплоть до развития полиорганной недостаточности и шока.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Центры по контролю и профилактике заболеваний и другие организации здравоохранения во всем мире разработали рекомендации по скринингу, инфекционному контролю и диагностике среди некритических пациентов; рекомендации для критически больных пациентов были опубликованы 26 марта в журнале JAMA [1].

Практическое руководство «Кампания по выживанию при сепсисе: руководство по лечению критически

больных взрослых с заболеванием коронавирусом 2019 года», разработанное 36 ведущими экспертами из 12 стран мира, многие из которых имели непосредственный опыт ведения этих пациентов, охватывает пять областей, включая инфекционный контроль, лабораторную диагностику, гемодинамическую поддержку, респираторную поддержку, терапию COVID-19 [2]. Для клиницистов, особенно в области интенсивной терапии, эти руководящие принципы играют важную роль, поскольку врачи столкнулись с беспрецедентным количеством пациентов, нуждающихся в их помощи и опыте. Руководство содержит советы по ношению маски правильного типа, рекомендации по острой реанимации с использованием сбалансированных/буферных кристаллоидов, оксигенации и вентилизации, а также оптимизации гемодинамики. Хотя в настоящее время этиотропная терапия COVID-19 еще не разработана, рекомендации помогают максимально использовать основанные на фактических данных принципы ведения критических пациентов с COVID-19 и принимать обоснованные решения.

Для сравнения, вирус гриппа стал причиной как минимум 16 000 смертей только в Соединенных Штатах в сезон гриппа 2019/2020 г. При этом уровень смертности в стационаре составил около 5%. На сегодняшний день (12.04.2020) день количество умерших в США уже превысило 20 000 человек, а общая смертность от COVID в мире приближается к 6%. Но это только первоначальные данные. Учитывая, что прошло совсем

V.O. Bitsadze¹, J.Kh. Khizroeva¹, A.D. Makatsariya¹, E.V. Slukhanchuk², M.V. Tretyakova³, G. Rizzo^{1, 4}, J.-C. Gris^{1, 5}, I. Elalamy^{1, 6}, V.N. Serov⁷, A.S. Shkoda⁸, N.V. Samburova¹

¹ The First I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ Medical Center LLC, Moscow, Russian Federation

⁴ University of Roma Tor Vergata, Rome, Italy

⁵ University Montpellier, Montpellier, France

⁶ Medicine Sorbonne University, University Hospital Tenon, Paris, France

⁷ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

⁸ LA Vorokhobov City Clinical Hospital 67, Moscow, Russian Federation

COVID-19, Septic Shock and Syndrome of Disseminated Intravascular Coagulation Syndrome. Part 1

The pandemic of a new coronavirus infection (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) caused by SARS-CoV-2 became a real challenge to humanity and the medical community in 2020 and raised a number of medical, social and even philosophical questions. An almost avalanche-like increase in the number of infected people in a short time, due to the high contagiousness of viral infection, allowed us to identify groups of patients with mild, moderate and severe forms of the disease. Doctors around the world are faced with an acute problem of treating a large number of patients in critical conditions caused by COVID-19. From the currently available information on clinical cases of COVID-19, it follows that COVID-19 patients in critical condition have a clinical picture of disseminated intravascular coagulation (DIC), septic shock with the development of multiple organ failure. The first part of the article discusses the pathogenesis of non-specific universal biological responses of the body in critical condition — from the Sanarelli-Schwartzman phenomenon to the DIC, septic shock, systemic inflammatory response syndrome and the so-called neutrophil extracellular traps (NETs). The questions of cytokine storm in severe forms of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), the role of inflammation in the activation of coagulation, and the relationship between inflammation and thrombosis are discussed. Modern ideas about the mechanisms of so-called NETosis, their role in the occurrence of immunothrombosis and inflammation-induced thrombosis in autoimmune diseases — vasculitis, antiphospholipid syndrome, and systemic lupus erythematosus is highlighted. The article discusses the possibility of participation of ADAMTS-13 metalloproteinase in the pathogenesis of multiple organ failure in severe endotheliopathy in patients with viral septic shock.

Keywords: COVID-19, coronavirus infection, SARS-COV-2, Sanarelli-Schwartzman phenomenon, DIC-syndrome, septic shock, SIRS, ADAMTS-13, NETs, cytokine storm.

(For citation: Bitsadze VO, Khizroeva JKh, Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Tretyakova MV, Rizzo G, Gris J-C, Elalamy I, Serov VN, Shkoda AS, Samburova NV. COVID-19, Septic Shock and Syndrome of Disseminated Intravascular Coagulation Syndrome. Part 1. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(2):118–128. doi: 10.15690/vramn1335)

немного времени с момента появления нового коронавируса, окончательные результаты будут получены много позже. Стремительное распространение COVID-19 и беспрецедентный рост заболеваемости привел к тому, что 11 марта 2020 г. Генеральный директор Всемирной организации здравоохранения Тедрос Адан Гебреисус (Tedros Adhanom Ghebreyesus) расценил ситуацию с распространением нового коронавируса (nCOVID-19) как пандемию. В этих условиях особенно важна реальная фактическая информация.

COVID-19 и септический шок

Из имеющейся в настоящее время информации о клинических случаях COVID-19 следует, что у больных COVID-19 в критическом состоянии наблюдается клиническая картина септического шока с развитием полиорганной недостаточности. В связи с этим Глобальный международный альянс по сепсису (Global Sepsis Alliance) поставил вопрос о том, **может ли COVID-19 вызывать сепсис. Ответ квалифицированных экспертов: «ДА».** Сепсис и септический шок на сегодняшний день представляют собой обширную и крайне актуальную проблему современной медицины. Несмотря на успешную борьбу с инфекцией благодаря появлению антибиотиков в клинической медицине, в конце XX — начале XXI века сепсис и септический шок все еще являются причиной заболеваемости миллионов людей во всем мире и причиной смерти не менее 1/4 из них [1, 3, 4]. Этот феномен связан со многими медицинскими и социоэкономическими факторами, такими как резистентность к антибиотикам в связи с широким и агрессивным применением последних, появление новых вирусов с их способностью к мутированию, снижение иммунного статуса пациентов (пациенты с трансплантированными органами, системными заболеваниями, ожирением, диабетом и др.), низкий или недостаточный уровень организации медицинской помощи населению, а также низкий социальный уровень и культуральные особенности (обычаи, характер питания и т.д.) в различных популяциях и странах.

Можно сказать, что проблема сепсиса, синдрома системного воспалительного ответа и септического шока сегодня переживает ренессанс, хотя изучение проблемы септического шока началось еще в 20-е годы прошлого века, а точнее — в конце XIX века.

Феномен Санарелли—Шварцмана как модель развития септического шока

В 1894 г. выдающийся итальянский ученый-биолог Джузеппе Санарелли (Giuseppe Sanarelli) в эксперименте у животных воспроизвел картину септического (эндотоксического) шока. Если после первой сублетальной дозы тифоидного токсина у кроликов не было явной клинической картины заболевания, то после повторного введения через 24 ч такой же дозы токсина животное погибало. Опыт производился также на кроликах с использованием холерного вибриона. В данном случае производилось две повторных внутривенных инъекции с интервалом в одни сутки. Возникла анафилактикоидная реакция. Санарелли также отметил, что подобный эффект могут оказывать не только холерные вибрионы, но и другие грамотрицательные бактерии. Данный феномен описывает возникающую в организме под действием липополисахарида гиперчувствительность к цитокинам за счет экспрессии рецепторов, что при возникновении бактериемии ведет

к массивному высвобождению цитокинов и запуску активации макрофагов, тромбоцитов, возникновению некрозов [5].

В 1926 г. Грегори (Григорий) Шварцман (G. Schwartzman), на тот момент директор Отдела бактериологии больницы Маунт Синай (Mount Sinai Hospital) в Нью-Йорке, экспериментально воспроизвел реакцию, которая в дальнейшем получила название кожного или локального феномена Шварцмана. Полученные результаты были опубликованы впервые в 1928 г. [6]. В эксперименте Шварцмана реакция связана с прямым действием бактериальных токсинов на эндотелий сосудов, лейкоциты, тромбоциты и сывороточные защитные системы. В своих опытах ученый вводил кролику эндотоксин бактерий дважды с интервалом 24 ч — временем, недостаточным для выработки антител. Первая инъекция выполнялась подкожно (подготовительная или сенсибилизирующая), вторая (разрешающая) — внутривенно. В опытах было продемонстрировано, что второе введение препарата вызывает развитие инфильтрата и геморрагического некроза в месте первой инъекции [7]. Феномен подразумевает врожденный неспецифический иммунный ответ по типу гиперчувствительности немедленного типа и сопровождается острой васкулопатией мелких сосудов в сочетании с ДВС-синдромом. Используя стерильную культуру фильтрата грамотрицательной бактерии *Bacillus Salmonella typhosus*, Шварцман неоднократно повторял свой опыт у нескольких сотен кроликов. Крайне важным и определяющим моментом было время между инъекциями: если доза провокационного заражения была слишком короткой (< 2 ч) или слишком длинной (> 48 ч), кожной реакции не возникало. Шварцман отметил, что одна и та же стереотипная реакция была достаточно воспроизводимой у большинства кроликов, однако 22% животных вообще не реагировали и были невосприимчивы к каждой попытке. Вероятно, наблюдался пример такого малоизвестного в то время явления, как толерантность к эндотоксинам. Шварцман повторил подобный эксперимент с культуральными фильтрами из стрептококковых особей, но не сумел воспроизвести какие-либо кожные реакции, объясняя это первичной, но не единственной ролью компонентов клеточной стенки грамотрицательных бактерий для индукции этого явления. «Толерантность» к эндотоксинам (или, вернее, «перепрограммирование» эндотоксинов) вызывается множеством противодействующих эффектов, блокирующих некоторые из особенностей врожденной иммунной гиперчувствительности, отображаемой в реакции Шварцмана. Патологические особенности имели поразительное сходство с более обобщенным коагулопатическим явлением после двух повторных инъекций эндотоксина, описанных ранее Санарелли. Таким образом, генерализованный синдром, который сопровождался внутрисосудистым свертыванием крови и блокированием микрососудистого русла, приобрел известность как генерализованная реакция, или феномен Санарелли—Шварцмана.

Активация системы свертывания крови является основным событием, которое вызывает феномен Шварцмана, приводит к коагулопатии потребления и внутрисосудистому свертыванию в микроциркуляторном русле, которое может быть локализованным или генерализованным. Фибриноидные депозиты в ответ на внедрение инфекции, описанные в этой реакции, являются результатом не только внутрисосудистого свертывания крови, но также и ингибирования фибринолиза. Выраженность проявлений реакции Санарелли—Шварцмана зависит от

состояния иммунной системы, свертывающей системы организма, тромбоцитов и лейкоцитов, а также системы комплемента. Эта своеобразная, но очень легко воспроизводимая в эксперименте реакция заинтересовала микробиологов, гематологов и иммунологов того времени, которые намеревались определить механизмы, лежащие в основе патогенеза этой реакции. Этот опыт воспроизводился многими исследователями. Синдром быстрого фатального септического шока с обширным кожным некрозом развивался вследствие молниеносной пурпуры (*purpura fulminans*) после попадания в кровоток культуры *Neisseria meningitidis*. Гистологическое исследование материала из некротического очага выявил фибриноидные скопления и тромбгеморрагический некроз внутри мелких артериол и капилляров.

Кожная реакция, которая первоначально привлекла внимание Шварцмана и его современников, была гистологически схожа с описанным позже феноменом Артюса, но в отличие от него была неспецифичной.

Впоследствии эффективной заменой внутрикожной инъекции эндотоксина в локальной реакции Шварцмана была внутрикожная инъекция провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (*interleukin*, IL) 1 β и 6, фактора некроза опухоли альфа (*tumor necrosis factor alpha*, TNF α), интерферона гамма (*interferon gamma*, IFN γ). Воздействие этих цитокинов в высоких дозах может индуцировать экспрессию молекул клеточной адгезии на эндотелиальных клетках, увеличивать адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, усиливая, таким образом, тромбогенный потенциал крови. Внутрисосудистая активация системы комплемента запускает высвобождение анафилотоксинов, таких как компоненты C3a и C5a, которые в свою очередь выступают как мощные хемоаттрактанты для иммунных клеток, готовых к выбросу провоспалительных цитокинов. Последующая активация внутрисосудистой коагуляции способствует дисфункции различных органов и систем. Можно сказать, что генерализованная Санарелли–Шварцмана-подобная реакция — это и есть модель развития сепсиса и септического шока.

К сожалению, термин «феномен Санарелли–Шварцмана» со временем ушел из обихода врачей — клиницисты о нем забыли. Тем не менее, имеет ли это почти вековой давности наблюдение какое-либо значение в современной медицине? Да! Просто этот термин был заменен другими. Феномен Шварцмана был отнесен к другим широким категориям, хорошо известным всем врачам: это и синдром системного воспалительного ответа, и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, и септический шок, фульминантная пурпура и т.д. Следует отметить, что до открытия синдрома ДВС клиническую картину, ему присущую, называли не иначе как синдромом, подобным феномену Санарелли–Шварцмана!

ДВС-синдром

Дальнейшая эволюция представлений и знаний о патологических механизмах, лежащих в основе фундаментальной реакции Санарелли–Шварцмана, связана с открытием ДВС-синдрома, септического шока, синдрома системного воспалительного ответа и вызванного им шока.

Д. МсКау уже в 1953 г. заявил, что целый ряд тяжелых осложнений беременности, сопровождаемых развитием критических состояний в акушерстве (острая почечная недостаточность, двусторонний некроз коры надпочечников, некроз гипофиза и тотальная недостаточность многих органов и систем органов), могут иметь общие

патогенетические механизмы, в основе которых лежит диссеминированное внутрисосудистое микросвертывание крови с образованием фибриновых микросгустков, что в свою очередь вызвано механизмом, аналогичным феномену Санарелли–Шварцмана. ДВС-синдром стал рассматриваться как общебиологический, неспецифический синдром [8]. Д. МсКау разработал концепцию полиэтиологичности этого синдрома и вместе с С. Schneider предложил термин «синдром фибринирования» при ДВС. Однако поистине революционной можно считать концепцию о ДВС как о промежуточном механизме патогенеза большинства патологических состояний и заболеваний человека. Эта стройная концепция была изложена через 10 лет после первых наблюдений в фундаментальном труде МсКау «Синдром диссеминированного свертывания крови как промежуточный механизм патогенеза болезней человека» [9]. Таким образом, впервые была сформулирована концепция о ДВС как об универсальной биологической реакции организма в ответ на различные по силе и происхождению внешние или внутренние патогенные стимулы. С момента публикации этой концепции прошло более полувека, появились новые знания о тонких молекулярных и биохимических механизмах этого синдрома, но основная идея МсКау об универсальности синдрома ДВС остается неизбежной.

ДВС — патологический синдром, основу которого составляет патологическая активация системы гемостаза вплоть до превращения фибриногена в фибрин, формирования фибринсодержащих микросгустков и тромбирования мелких и среднего размера сосудов. Блокада микроциркуляции способствует нарушению перфузии органов и формированию полиорганной недостаточности при прогрессировании нарушений в системе гемостаза. В отличие от физиологического свертывания крови для ДВС характерно сочетание чрезмерной по силе и продолжительности активации свертывания крови с недостаточностью ингибиторных противотромботических механизмов как в результате потребления естественных антикоагулянтов, так и наличия предсуществующих скрытых или явных дефектов системы гемостаза, коморбидности и пр. Если для отслойки плаценты, к примеру, характерен так называемый тромбгеморрагический синдром, то для сепсиса и септического шока типичен в основном синдром фибринирования, поскольку в значительной степени первично поражается система фибринолиза, что нередко зависит от инфекционного агента.

Парадоксально, но долгое время после открытия ДВС-синдрома не существовало его единой дефиниции. Во многом это связано с тем, что этиология синдрома разнообразна, а патогенетические механизмы могут также иметь свои особенности в зависимости от этиологического фактора и начального состояния естественных антикоагулянтных систем организма. Сегодня наиболее приемлемым нам представляется определение ДВС от Международного общества тромбоза и гемостаза (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*, ISTH): «ДВС — приобретенный синдром, характеризующийся внутрисосудистой активацией коагуляции без специфической локализации и возникающий из-за различных причин. Он может развиваться вследствие повреждения микрососудистого русла; при тяжелом повреждении ДВС может вызвать полиорганную дисфункцию».

Таким образом, синдром ДВС — это приобретенная, вторичная острая коагулопатия, в основе патогенеза которой лежит генерализованная диффузная гемокоагуляция с образованием большого количества фибриновых

сгустков и микротромбов в сосудах микроциркуляторного русла, ведущая ко вторичной активации фибринолиза, снижению/истощению активности антикоагулянтной системы, характеризующаяся развитием полиорганной недостаточности вследствие нарушения микроциркуляции [10–12].

В случаях декомпенсированной формы ДВС возникает выраженный дисбаланс между про- и антитромботической активностью системы гемостаза. И, как уже указывалось, клинические проявления и степень тяжести зависят от триггера, ответной реакции организма и коморбидного состояния.

Синдром ДВС является неотъемлемой частью патогенеза шоковых состояний, в первую очередь септического шока [13]. В 50-е годы прошлого столетия наряду с важнейшим открытием ДВС была описана картина септического шока, по иронии судьбы (или вполне закономерно?) снова в акушерской практике [14, 15]. В этой связи надо сказать, что в эксперименте у **беременных животных для воспроизводства генерализованной реакции Санарелли–Шварцмана достаточно одной разрешающей инъекции эндотоксина**. Предварительное подавление системы фибринолиза путем введения ϵ -аминокапроновой кислоты или блокада ретикулоэндотелиальной системы (введение кортизона, трепанового синего и т.д.) также заменяли первую (сенситизирующую) инъекцию эндотоксина. Таким образом, изначальная реактивность организма беременных (гиперкоагуляция, активация провоспалительных тенденций) заменяет (имитирует) первую сублетальную дозу эндотоксина в модели феномена Санарелли–Шварцмана. Ведущую роль патологической активации системы гемостаза в патогенезе данного феномена косвенно подтверждает тот факт, что предварительное введение препаратов с антикоагулянтным или фибринолитическим эффектом (гепарин, яды змей) предотвращали развитие шока.

Экспериментальные данные получили свое объяснение в работах последующих лет, когда стала известна роль реакций воспаления и комплемента в активации системы гемостаза.

Септический шок в акушерской практике впервые описали W. Studdiford и G. Douglas в 1955 г. Williams Studdiford, профессор и руководитель отделения акушерства и гинекологии в госпитале Беллвью (Bellevue) Нью-Йоркского университета, и его ученик Gordon Douglas наблюдали картину септического шока у женщин с септическим абортom. Клиническая картина характеризовалась внезапным падением артериального давления, применение вазопрессоров было неэффективно. Поскольку на аутопсии было обнаружено массивное обсеменение плаценты грамотрицательными бактериями, синдром получил название «плацентарной бактериемии» [14]. На тот момент не совсем понятным оставался факт внезапной гипотензии в отсутствие массивного кровотечения. Studdiford и Douglas впервые выдвинули эндотоксиновую гипотезу описанного ими септического шока, предполагив, что тяжелые гемодинамические нарушения развиваются в результате попадания в кровяной ток эндотоксина из обсемененной бактериями плаценты.

Последующее изучение сепсиса, септического шока и сепсисоподобных состояний выявило проблему необходимости создания единой классификации септических нарушений и синдромов, подобных сепсису, в отсутствие классической инфекционной этиологии. R. Vone, в прошлом офицер медицинской службы в армии США,

а впоследствии декан медицинского колледжа Раш (Rush Medical College, Чикаго), посвятил свою научную жизнь изучению сепсиса, септического шока, острого респираторного дистресс-синдрома [16, 17]. Именно он использовал впервые термин «синдром системного воспалительного ответа», который подразумевал неспецифический воспалительный ответ на различные повреждающие экстремальные стимулы любой природы — как инфекционной, так и неинфекционной (травму, ожоги, радиационные повреждения и пр.).

В 1992 г. Чикагская международная согласительная конференция Американской ассоциации торакальных врачей (American College of Chest Physicians, ACCP) и Общества реаниматологов (Society of Critical Care Medicine, SCCM) приняла решение об унификации терминологии, касающейся сепсиса, септического шока и его клинических аналогов и одобрили термин «синдром системного воспалительного ответа» (systemic inflammatory response syndromes, SIRS) [18].

Решения Чикагской международной согласительной конференции приняты более чем в 40 государствах Европы, в США и Японии. Это явилось огромным достижением, поскольку позволило выработать единое понимание характера патологических сдвигов у больных в критических состояниях независимо от этиологии и объединить усилия врачей в разработке общих подходов к их коррекции на основе общности патогенетических механизмов.

Несмотря на то, что и сепсис, и септический шок развиваются на фоне инфекции, это, пожалуй, единственное, что их объединяет. И хотя клинические проявления сепсиса и тяжесть его течения во многом зависят от характера инфекционного агента, степени обсемененности и/или вирусной нагрузки, а также от состояния иммунной системы организма, септический шок отличают скорость проявлений. Для септического шока характерны быстро развивающиеся гемодинамические нарушения с неспособностью организма поддерживать нормальную гемодинамику и гомеостаз, а также тяжелая гипоксия жизненно важных органов в результате гипоперфузии, которая усугубляется синдромом ДВС и тромботической блокадой микроциркуляторного звена в условиях системного воспалительного ответа на инфекцию. Важным механизмом артериальной гипоксемии при шоке является шунтирование крови из участков с низким напряжением кислорода. Отсюда и характерные клинические и лабораторные признаки — резистентная к вазопрессорам артериальная гипотония и/или значительное повышение уровня лактата и лактатдегидрогеназы, отражающих полиорганную недостаточность при тяжелой тканевой гипоксии в результате гипоперфузии органов.

Одной из наиболее неблагоприятных клинических ситуаций при инфекции (особенно дыхательных путей) является развитие острого респираторного синдрома легких при септическом шоке. В таких случаях риск летального исхода достигает 80%. Повреждение тканей легких и отек легких происходят как за счет выброса большого количества провоспалительных субстанций (IL1, TNF α и др.) [19, 20] и экстравазации жидкости из сосудов (проницаемость сосудистой стенки увеличивается в условиях воспаления), так и вследствие гипоксемии. Рентгенологическая и картина компьютерной томографии соответствую- ют диффузным двусторонним инфильтратам в легких.

Тяжелый сепсис и септический шок как неотложные состояния требуют незамедлительной интенсивной терапии с одновременным применением препаратов, которые могут ингибировать основные патогенетические пути

ССВО и септического шока. Это, в конечном счете, может иметь решающее значение в спасении жизни больного. Но даже при лечении септический шок в 20–50% случаев приводит к смерти. У критических пациентов с COVID-19 острый респираторный дистресс-синдром легких и септический шок развиваются очень быстро, что свидетельствует о практически драматическом и лавинообразном нарастании и усилении патологических нарушений в системе свертывания крови, а также неконтролируемой активации воспаления с развитием так называемого цитокинового шторма и системы комплемента с формированием «смертельной петли»: патологический иммунитет — патологическое воспаление — патологический тромбоз с выходом в итоге в поражение тканей, блокаду микроциркуляции и тяжелую полиорганную дисфункцию [21]. Результаты большого числа исследований в последние годы продемонстрировали тесную связь процессов воспаления с тромбообразованием [21].

Типичная модель, демонстрирующая взаимосвязь и взаимное усиление воспаления и коагуляции при септическом шоке, — реакция Санарелли–Шварцмана — системный ответ на инфекцию с супервоспалением и формированием ДВС-синдрома. Основные составляющие патогенеза выраженных внутрисосудистых и гемодинамических нарушений — развитие тяжелого синдрома системного воспалительного ответа с выбросом в системный кровоток большого количества медиаторов воспаления, в первую очередь цитокинов, которые формируют так называемый цитокиновый шторм с массивным повреждением эндотелия, активацией лейкоцитов обоих коагуляционных путей (внешнего и внутреннего), нарушением фибринолиза, активацией системы комплемента, с нарушением обмена катехоламинов и глюкокортикоидов. По сути, при тяжелом сепсисе и септическом шоке развиваются цитокиновый и тромботический шторм. Активация Т-хелперов в условиях тяжелого шока, вызванного синдромом системного воспалительного ответа, подразумевает дисбаланс Т1/Т2-иммунного ответа с превалированием провоспалительного Т1-хелперного ответа с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов.

Основными и более изученными сегодня цитокинами в патогенезе развития ССВО и шока являются TNF α , IL1, IFN γ , IL6 и IL10 [22]. Ингибция TNF α и IL1 до введения летальной дозы эндотоксина в эксперименте снижает уровень летальности в эксперименте у животных. С другой стороны, дефицит IL10 в эксперименте повышает смертность у мышей с эндотоксемией. Помимо противовоспалительного эффекта IL10 может также усиливать противосвертывающие эффекты через подавление экспрессии тканевого фактора (tissue factor, TF) на моноцитах.

Несмотря на данные исследований у людей, свидетельствующие о ключевой роли TNF α как медиатора активации коагуляции и фибринолиза при эндотоксемии, лечение анти-TNF α -антителами не влияет на эндотоксининдуцированную активацию коагуляции, соответственно, и на уровни фрагментов протромбина F1+2 и комплексов тромбин-антитромбин, тем не менее полностью предотвращает летальность. В то же время TNF α служит основным медиатором снижения активности протеина С при ДВС, так как снижает регуляцию тромбомодулина в эндотелиоцитах. IL1 при сепсисе вызывает активацию как свертывающей, так и фибринолитической системы. Сегодня одной из мишеней терапии у больных ССВО и цитокиновым штормом являются именно IL1 и IL6 [23].

Не только медиаторы воспаления влияют прямо или опосредованно на систему свертывания крови, но и факторы свертывания и противосвертывания непосредственно могут оказывать эффекты на воспаление. В частности, большинство естественных антикоагулянтов — антитромбин, ингибитор внешнего пути свертывания (tissue factor pathway inhibitor, TFPI), система протеина С (включая тромбомодулин, рецепторы тромбомодулина, эндотелиальный рецептор протеина С), протеин S и рецепторы протеиназ — проявляют и противовоспалительные эффекты. Возможные механизмы — взаимодействие с лейкоцитами и снижение экспрессии рецепторов провоспалительных цитокинов или прямое влияние на секрецию противовоспалительных цитокинов (антитромбин увеличивает уровень противовоспалительного цитокина IL10 в экспериментальной модели сепсиса у животных).

Особая роль при синдроме системного воспалительного ответа в рамках сепсиса принадлежит системе протеина С и тромбомодулину в частности. Тромбомодулин обладает плюрипотентным эффектом на воспаление и свертывание крови: снижает адгезию лейкоцитов к активированному эндотелию; препятствует комплементопосредованному повреждению эндотелия через активацию TAFI (thrombin-activable fibrinolysis inhibitor), который способен ингибировать C5a-компонент комплемента; являясь рецептором тромбина, связывает тромбин и тем самым предотвращает формирование фибрина, активацию тромбоцитов и рецепторов, активируемых протеазами (protease-activated receptors, PARs); необходим для активации протеина С, который в активной форме обладает антикоагулянтным и противовоспалительным эффектами.

Противовоспалительный эффект активированного протеина С также складывается из прямых и опосредованных эффектов: ингибция образования тромбина и, соответственно, связывания тромбина с PARs (роль тромбина в реализации не только прокоагулянтных, но и провоспалительных эффектов с развитием ДВС и полиорганной недостаточности при синдроме системного воспалительного ответа хорошо известна); активированный протеин С может конкурировать с тромбином за связь с PARs; ингибция продукции моноцитами провоспалительных цитокинов TNF α , IL1 β , IL6; снижение E-селектинопосредованной адгезии лейкоцитов к активированному эндотелию.

Противовоспалительный эффект протеина С опосредован его связыванием с эндотелиальным рецептором EPCR [24]. По структуре он гомологичен компоненту CD1 главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC-1). После связывания протеина С с его рецептором EPCR происходит ингибция транслокации ядерного фактора транскрипции NF- κ B в ядро клетки и, соответственно, торможение синтеза цитокинов и молекул адгезии. К важным противовоспалительным и антикоагулянтным эффектам EPCR можно отнести и способность к снижению экспрессии тканевого фактора на мононуклеарных клетках при стимуляции эндотоксином, и ингибцию апоптоза эндотелиоцитов. Учитывая роль тромбомодулина и активированного протеина С в процессах воспаления и коагуляции при синдроме системного воспалительного ответа, весьма перспективным представляется применение препаратов тромбомодулина и активированного протеина С у пациентов в критических состояниях с сепсисом, септическим шоком и ДВС.

Один из важнейших естественных антикоагулянтов — ингибитор внешнего пути свертывания крови TFPI — также проявляет противовоспалительные эффекты как минимум за счет торможения образования избыточных количеств тромбина с его провоспалительными свойствами через ингибицию образования комплекса TF-FVIIa.

В последние годы интенсивно изучается **роль металлопротеиназы ADAMTS-13** (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13) в патогенезе ДВС и ССВО у пациентов в критических состояниях. Основная функция этого фермента — расщепление высокомолекулярных гигантских мультимеров фактора Виллебранда, которые обладают высокой способностью к связыванию с тромбоцитами и стимуляции внутрисосудистой агрегации с формированием тромбов в микроциркуляторном русле. ADAMTS-13 синтезируется в основном в звездчатых клетках печени, а также в мегакариоцитах/тромбоцитах и эндотелиальных клетках.

В условиях сепсиса и синдрома системного воспалительного ответа массивное повреждение эндотелия цитокинами, свободными радикалами и другими агрессивными факторами способствует экспрессии на большом протяжении эндотелия мультимерных форм фактора Виллебранда. Потребление ADAMTS-13 в таких случаях может вести к дефициту этого фермента и развитию тромботической микроангиопатии, а также клиническим проявлениям, сходными с таковыми при болезни Мошковица (тромбоцитопения, гемолитическая анемия, неврологические симптомы, лихорадка и нарушение функции почек). Помимо потребления ADAMTS-13 при ССВО возможны также ингибирование транскрипции ADAMTS-13 и непосредственная блокада активности фермента. Более низкая базовая активность ADAMTS-13 выявляется у лиц старше 65 лет и у новорожденных в возрасте до 6 мес. Дефицит ADAMTS-13 описан при беременности, онкологических заболеваниях, сепсисе, в послеоперационном периоде, аутоиммунных заболеваниях, гепарининдуцированной тромбоцитопении, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, циррозе печени, а также на фоне применения тиклопидина, клопидогрела, хинина и при ряде других состояний, связанных с полиорганными поражениями и острофазовыми реакциями [25]. Было показано, что дефицит ADAMTS-13 коррелирует с исходами у пациентов с сепсисом и полиорганной недостаточностью [26].

Основным источником ADAMTS-13 является свежемороженая плазма. Соответственно, у пациентов с тяжелым синдромом системного воспалительного ответа, гемолитической анемией и признаками тромботической микроангиопатии свежемороженая плазма может восполнять дефицит этого фермента и наряду с антикоагулянтной терапией улучшать состояние микроциркуляторного кровотока. Более того, изучается роль рекомбинантной ADAMTS-13 в лечении тромботической тромбоцитопенической пурпуры и других протромботических состояний, связанных с дефицитом ADAMTS-13.

Среди множества участников иммунного ответа в процессе воспалительной реакции нейтрофилы занимают одно из самых важных мест. Они первыми направляются в очаг воспаления в ответ на выделение сигнальных молекул поврежденными тканями [27]. Связь нейтрофилов с «тромбовоспалением» впервые была выявлена 70 лет назад. Гранулоциты были описаны как основной компонент сгустков крови у пациентов с активной формой системной красной волчанки [28]. В последующие годы в ряде исследований было показано накопление нейтрофилов

в участках формирования тромба, однако их вклад в развитие тромботических состояний оставался неизученным. Ситуация изменилась, когда выяснилось, что нейтрофилы являются первичным источником тканевого фактора — основного активатора внешнего пути свертывания [29]. Позже в лабораторных исследованиях была доказана большая роль нейтрофилов в развитии тромбоза и тромботических осложнений воспалительных процессов. Исследования на мышах показали, что при венозных и артериальных тромбозах происходит привлечение и активация нейтрофилов в участке повреждения сосудистой стенки с самых ранних стадий формирования тромба. Искусственно вызванная в исследованиях нейтропения препятствовала развитию как артериальных, так и венозных тромбозов [30, 31]. Синдром системного воспалительного ответа развивается при участии макрофагальных и лейкоцитарных медиаторов, которые вызывают повреждение органов-мишеней в ответ на инфекционный процесс. Важнейшими игроками этого порочного круга нарушений являются эндотелий и NETs [29]. NETs представляют собой внеклеточные структуры, подобные сетям из нитей хроматина, высланных высокоактивными протеазами и белками ядерного, цитозольного и гранулярного происхождения. Выделение NETs активированными нейтрофилами было описано в 2004 г. как механизм, способный захватить и инактивировать большое количество патогенов [32]. Этот процесс, как было показано позже, лежит в основе таких многочисленных неинфекционных воспалительных процессов, как при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, аутоиммунном васкулите, язвенном колите, тромбозе и др. Процесс образования NETs называется нетозом (от англ. NETosis) и может быть вызван различными индукторами — микроорганизмами, бактериальными компонентами, активированными тромбоцитами, комплементарными пептидами, аутоантителами, IL8 и т.д. После контакта индуктора с рецепторами на мембране клетки активируется молекулярный каскад, который приводит к выходу кальция из эндоплазматического ретикулума, что в свою очередь вызывает повышение активности цитоплазматической деаминазы PAD-4. Наряду с этим уменьшается конденсация хроматина [32]. Через некоторое время нейтрофилы теряют гетерохроматические области ядра, в результате чего ядра расширяются и становятся круглыми. Ядерная оболочка распадается на везикулы, мембраны гранул и митохондрий разрушаются, что приводит к смешению цитоплазмы, кариоплазмы и антибактериальных пептидов. Белки гранул адсорбируются на отрицательно заряженных фибриллах деконденсированного хроматина, который служит скелетом для ловушки. В конечном итоге, клеточная мембрана разрывается, содержимое клетки выбрасывается наружу и разворачивается в пространстве, образуя сеть. Описанный механизм называется суицидальным нетозом (suicidal NETosis) [32, 33]. Однако известно, что нейтрофилы могут продуцировать NET, выделяя часть ядра или ядро целиком, и не нарушать целостность клеточной мембраны. Такой механизм получил название витального нетоза (vital NETosis) [33]. Эти две формы одного и того же процесса имеют существенные различия. Во-первых, суицидальный нетоз вызывается в основном химической стимуляцией гранулоцитов и требует несколько часов для продукции NET, в то время как витальный нетоз активируется при раздражении нейтрофилов бактериальными агентами и занимает меньшее время. Во-вторых, витальный нетоз не приводит к лизированию клетки, и она сохраняет способность к хемотаксису и фагоцитозу. Третье

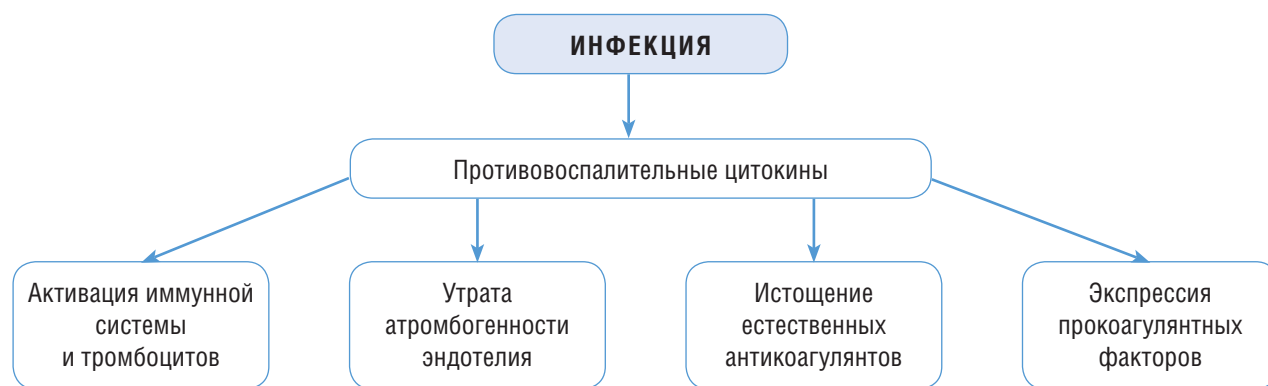


Рис. 1. Воспаление и активация системы гемостаза

отличие заключается в механизме выпуска ловушек. Как было описано выше, при суицидальном нетозе происходит деконденсация хроматина, растворение ядерной оболочки и выброс содержимого клетки через перфорацию в плазматической мембране. Во время витального нетоза происходит перенос ДНК из ядра во внеклеточное пространство с помощью везикул. Везикулы с ДНК, отделившиеся от ядра, проходят через цитоплазму и сливаются с клеточной мембраной, тем самым выбрасывая NET из клетки без перфорации мембраны [33].

Активированные тромбоциты инициируют мощный выброс NETs нейтрофилами, обеспечивая тем самым создание каркаса для отложения фибрина и стабилизации тромба [34, 35]. Попадая в участок повреждения, NETs привлекают с собой ряд белков, а также факторы свертывания, участвующие в тромбообразовании, такие как фактор Виллебранда, XII фактор, фибриноген и фибронектин. Кроме этого, NETs способны индуцировать активацию эндотелия, активацию и агрегацию тромбоцитов и генерацию тромбина (рис. 1). До сих пор до конца не понятны молекулярные маркеры, запускающие выделение NET. Было показано, что регулируют выработку NET ряд независимых факторов как микробного, так и неинфекционного происхождения, такие как цитокины, хемокины, иммунные комплексы, кристаллические и неорганические полифосфаты или амфотерин (белок из группы ядерных негистоновых белков), выделяемые активированными тромбоцитами. Стимулы от различных активаторов могут суммироваться. Таким образом, для стимуляции выработки NET тромбоцитами необходима синхронная стимуляция нейтрофилов выделяемыми из тромбоцитов хемокинами CXCL4 и CCL5, а также интегрином Mac-1 [34, 35]. Чрезмерная непропорциональная выработка NET может приводить к повреждению ткани. Регуляторными механизмами являются противовоспалительные механизмы, такие как разрушение NET с помощью ДНКазы-1, фагоцитоз остатков NET макрофагами и, возможно, другие механизмы.

NETs и тромбоз

Не только при неинфекционных воспалительных заболеваниях, но и при тяжелых инфекциях и сепсисе системный воспалительный ответ сопровождается выработкой большого количества NETs с последующим повреждением эндотелия, внутрисосудистым свертыванием и органной дисфункцией [36]. У септических пациентов сформированные NETs несут функционально активный тканевый фактор. Следствием этого являются высокая частота диссеминированного внутрисосудистого свертывания, повышенный риск венозной тромбоэмболии,

а также дефекты фибринолиза у пациентов с сепсисом [30, 31]. В эксперименте на мышах вслед за повреждением и активацией эндотелия происходило привлечение нейтрофилов и запуск тромбоцитарных реакций путем формирования NETs и доставки активированного тканевого фактора и протеаз нейтрофилов, таких как эластаза NE и катепсин G (CG). У мышей с генетическими дефектами и отсутствием NE и CG повреждение сонной артерии приводило к меньшему формированию фибрина, образованию более мелких и нестабильных тромбов и, как следствие, их более быстрой реканализации, возможно, в связи с поврежденным тканевым фактором путем ингибитора деградации из NET связанных NE и CG. Внеклеточные гистоны — необходимый компонент NET — также усугубляют ишемическое повреждение на мышечных моделях с временной окклюзией и реперфузией средней церебральной артерии. Их введение в фазу реперфузии приводит к крупным инфарктам. Эффект от этого воздействия значительно снижается при введении гистоннейтрализующих антител или рекомбинантной человеческой ДНКазы I [37].

Аналогичные изменения выявлены при повреждении миокарда. Лигирование и реперфузия левой передней нисходящей артерии у крыс с последующим введением ДНКазы I и рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (tPA) снижали ишемическое повреждение, улучшали отдаленные последствия на работу сердечной мышцы по сравнению с контрольной группой без введения компонентов либо с введением одного из них. В моделях экспериментального атеросклероза у мышей было показано, что внеклеточный гистон H4, полученный из NET, запускает лизис гладкомышечных клеток, приводя к дестабилизации бляшки, в то время как нейтрализация гистона H4 препятствует гибели гладкомышечных клеток и стабилизирует участки атеросклероза (рис. 2).

Помимо влияния на структуры тромба и его стабилизацию, внеклеточная ДНК и NETs также принимают участие в процессах лизиса тромба. В эксперименте на моделях обезьян было показано, что искусственное снижение лейкоцитарной инфильтрации при тромбозе глубоких вен приводило к нестабильности тромба. NETs непосредственно запускают деградацию фибрина посредством NET-связанных NE и CG, в то время как гистон H2B выступает в роли рецептора для плазминогена, привлекая плазминоген из плазмы крови. Нейтрализация NET-зависимых протеаз антипротеазами плазмы *in vivo* приводила к снижению влияния NET на лизис тромба [38]. Добавление ДНК и гистонов к плазме приводило к утолщению нитей фибрина. Было показано, что у пациентов с инфарктом миокарда со спонтанным

АКТИВИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ, АКТИВИРОВАННЫЕ ТРОМБОЦИТЫ
 цитокины, хемокины (CXCL4, CCL5), иммунные комплексы, полифосфаты, амфотерин, интегрины...

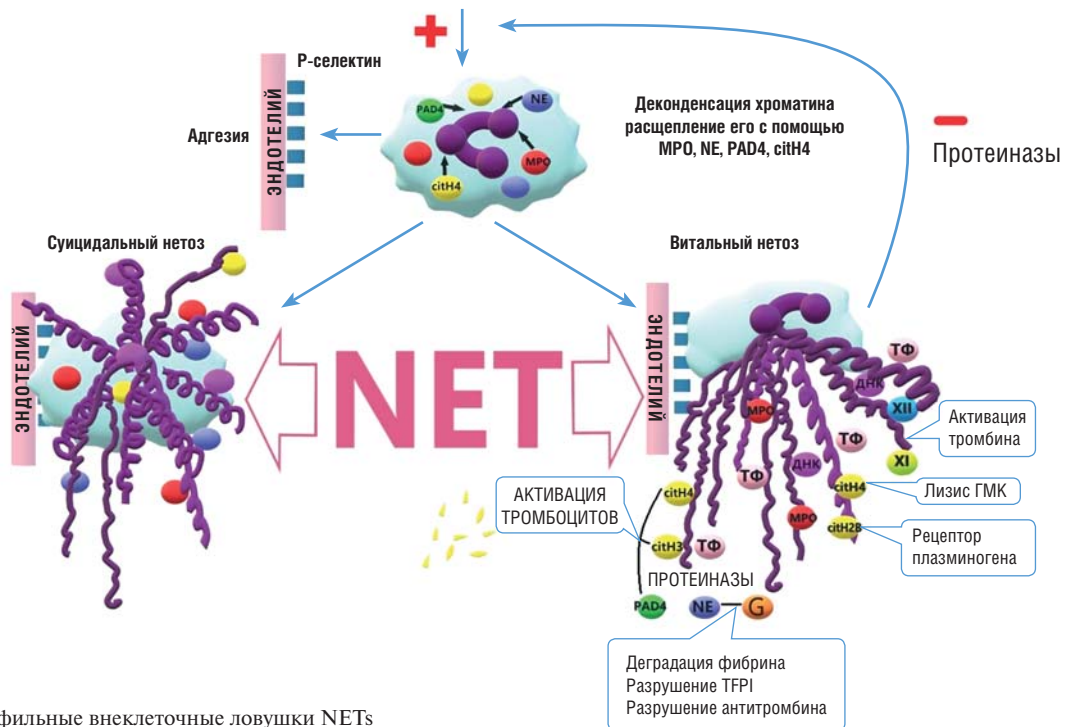


Рис. 2. Нейтрофильные внеклеточные ловушки NETs

лизисом тромба в тромбах отсутствовали несущие NET-нейтрофилы и сами NET. Все эти исследования свидетельствуют о том, что NET необходимы для стабилизации тромба и защиты его от лизиса.

Известно, что формирование NETs способствует развитию аутоиммунных реакций [39, 40]. Повышенная частота развития тромботических осложнений у пациентов с системными воспалительными заболеваниями, особенно в периоды обострения, может быть объяснена, в том числе, и NET-зависимой активацией системы свертывания. Ключевая роль NETs в патогенезе тромбоза при аутоиммунных состояниях впервые была продемонстрирована при васкулитах на фоне циркуляции антинейтрофил-цитоплазматических антител. У пациентов, умерших от данного состояния, при аутопсии в легочных и венозных тромбах было выявлено большое количество NETs.

Прошло 13 лет с тех пор, как было показано, что иммуноглобулин G, полученный от пациентов с антифосфолипидным синдромом, способен запускать экспрессию тканевого фактора нейтрофилами человека и активировать систему комплемента. По последним экспериментальным и клиническим данным, формирование NET и регуляция их выработки представляет собой новый патогенетический механизм развития таких тромботических аутоиммунных состояний, как антифосфолипидный синдром, гепарининдуцированные тромбоцитопения/тромбоз, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, еще раз подтверждая важнейшую роль нейтрофилов в иммуно тромбозе [31].

Помимо тканевого фактора в активации свертывания при клиническом обострении аутоиммунных воспалительных заболеваний активное участие принимают гистоны и другие производные нейтрофилов и NET, такие как фосфатидилсеринположительные микрочастицы (microparticles, MPs) или аутоантигены. В последнее время активно изучаются взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов в процессе повреждения сосудистой стенки.

Белок 1 высокомолекулярной группы HMGB1 (high-mobility group protein B1, HMGB1) на тромбоцитарных MPs является основным активатором аутофагосредованного выделения NET у пациентов с системной склеродермией, что означает вовлеченность нейтрофильных аутофагов и NET в процессы повреждения сосудистой стенки и микротромбозы. Формирование NETs является связующим звеном между процессами воспаления и атеротромбоза у пациентов с хроническими ревматическими заболеваниями, такими как системная красная волчанка и ревматоидный артрит. Было показано, что подавление синтеза NET при использовании ингибитора PAD4 у мышей с волчанкой значительно улучшало ситуацию с эндотелиальной дисфункцией и снижало риск тромбозов.

Хотя точный патофизиологический механизм, лежащий в основе повреждения миокарда, вызванного COVID-19, до конца не изучен, предыдущие исследования показали, что у 35% пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией и развитием острого атипичного респираторного синдрома геном SARS-CoV был обнаружен в сердце [41], что повышает вероятность прямого повреждения кардиомиоцитов вирусом. SARS-CoV-2 может иметь тот же механизм, что и SARS-CoV, поскольку оба вируса имеют высокомолекулярные геномы. В то же самое время уровень тропонина T в плазме крови больных SARS-CoV достоверно положительно линейно коррелировал с уровнями высокочувствительного С-реактивного белка в плазме крови, что указывает на возможно тесную связь повреждения миокарда с воспалительным патогенезом во время прогрессирования заболевания. Вирусные частицы распространяются через слизистую оболочку дыхательных путей и одновременно инфицируют другие клетки, что может вызвать цитокиновый шторм и ряд иммунных реакций. С. Huang и соавт. [42] подтвердили, что у пациентов с COVID-19 дисбаланс Т-хелперов 1 и 2 приводит к цитокиновому шторму, который может способствовать повреждению миокарда.

Неконтролируемый выброс провоспалительных цитокинов после инфицирования может вызвать снижение коронарного кровотока и, соответственно, снабжения кислородом, дестабилизацию коронарной бляшки (если таковые имеются) и микротромбогенез. Ведущую роль в патогенезе депрессии функции миокарда и развития сердечной недостаточности в условиях септического шока играют провоспалительные цитокины TNF α и IL1. Под их воздействием происходит увеличение конечного диастолического объема и снижение фракции выброса. Нарушения метаболизма оксида азота (NO) при септическом шоке во многом определяют развитие рефрактерности рецепторов к эндогенным катехоламинам и экзогенным вазопрессорам. Медиаторы воспаления могут повреждать симпатический вазомоторный тонус, что ведет к нарушению вазоконстрикции в ответ на симпатическую стимуляцию. Сочетание повышенной проницаемости сосудистой стенки с практически полным отсутствием тонуса гладкой мускулатуры способствует развитию рефрактерной гипотензии. Нарушение дыхания с формированием острого респираторного дистресс-синдрома легких во многом обусловлено прямым эффектом вируса на эпителий нижних дыхательных путей и альвеол и активацией нейтрофилов с повышением продукции и высвобождения лизосомальных ферментов и токсических агентов — свободных радикалов (супероксидных, гидроксильных и пероксидных). Стимуляция нейтрофилов компонентами активированного комплемента также вызывает секрецию лейкотриенов, которые усугубляют нарушения капиллярной проницаемости и кровотока. Активация комплемента наряду с микротромбообразованием и отложением фибрина ведут, в итоге, к расстройству перфузии и формированию «шокового легкого».

Заключение

Таким образом, коморбидность в развитии синдрома системного воспалительного ответа и септического шока играет огромную роль, поскольку целый ряд заболеваний (аутоиммунные, системные заболевания соединительной ткани, антифосфолипидный синдром, сердечно-сосудистые заболевания и т.д.) сопровождается активацией NETs, системы комплемента и, таким образом, повышенной готовностью к генерализации предсуществующего провоспалительного статуса и развитию тяжелых нарушений микроциркуляции и полиорганной дисфункции (острый респираторный дистресс-синдром легких «шоковые легкие», синдром Уотерхауса–Фридериксена при нарушении работы надпочечников) почек, печени, сердца других систем в условиях высоковирусной инфекции. Именно пациенты с тяжелыми коморбидными состояниями и люди пожилого возраста в условиях инфицирования COVID-19 составляют основную статистику летальных исходов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

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

Участие авторов. Все авторы внесли равноценный вклад в поисково-аналитическую работу и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020;e204783. doi: 10.1001/jama.2020.4783.
- Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;1–34. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.
- Макасария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О., и др. Септический шок в акушерстве: новый взгляд на патогенез // *Практическая медицина*. — 2012. — №9. — С. 11–23. [Makatsariya AD, Akinshina SV, Bitsadze VO, et al. Septic shock in obstetrics: a new look at the pathogenesis. *Practical medicine*. 2012;(9):11–23. (In Russ).]
- Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис-3: Обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. — 2016. — Т.13. — №4. — С. 4–11. [Rudnov VA, Kulabukhov VV. Sepsis-3: updated main definitions, potential problems and next practical steps. *Messenger of Anesthesiology and resuscitation*. 2016;13(4):4–11. (In Russ).] doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11.
- Sanarelli G. De la pathogenie du cholera. Le cholera experimental. *Ann Inst Pasteur*. 1924;38:11–72.
- Shwartzman G. Studies on bacillus typhosus toxic substances. I. Phenomenon of local skin reactivity to b. typhosus culture filtrate. *J Exp Med*. 1928;48(2):247–268. doi: 10.1084/jem.48.2.247.
- Chahin AB, Opal JM, Opal SM. Whatever happened to the Shwartzman phenomenon? *Innate Immunity*. 2018;24(8):466–479. doi: 10.1177/1753425918808008.
- Seegers WH. Blood clotting mechanisms: three basic reactions. *Annual Review of Physiology*. 1969;31(1):269–294. doi: 10.1146/annurev.ph.31.030169.001413.
- McKay DG. Disseminated Intravascular Coagulation: an intermediary mechanism of disease. New York: Hoeber Medical Division, Harper and Row; 1965. 493 p.
- Levi M, van der Poll T. A short contemporary history of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(8):874–880. doi: 10.1055/s-0034-1395155.
- Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol*. 2018;40(Suppl 1):15–20. doi: 10.1111/ijlh.12830.
- Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 1999;341(8):586–592. doi: 10.1056/NEJM199908193410807.
- Levi M, ten Cate H, van der Poll T, et al. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA*. 1993;270(8):975–979.
- Douglas GW, Beckman EM. Clinical management of septic abortion complicated by hypotension. *AJOG*. 1966;96(5):633–641. doi: 10.1016/0002-9378(66)90412-1.
- Bridwell RE, Carius BM, Long B, et al. Sepsis in pregnancy: recognition and resuscitation. *West J Emerg Med*. 2019;20(5):822–832. doi: 10.5811/westjem.2019.6.43369.
- Bone R, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *CHEST*. 1997;112(1):235–243. doi: 10.1378/chest.112.1.235.
- Balk R, Roger C, Bone, MD and the evolving paradigms of sepsis. *Contrib Microbiol*. 2011;17:1–11. doi: 10.1159/000323970.
- Rangel-Fausto MS, Piltet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995;273(2):117–123.
- Iscra F. Prognostic value of IL-6, TNF and CRP in sepsis. SIRS patients. *Intensive Care Med*. 1997;23(8):78.

20. Damas P, Ledoux D, Nys M, et al. Cytokine serum level during severe sepsis: human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg.* 1992;215(4):356–362. doi: 10.1097/0000658-199204000-00009.
21. Levi M, Keller TT, van Gorp E, ten Cate H. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res.* 2003;60(10):26–39. doi: 10.1016/s0008-6363(02)00857-x.
22. Hack CE, Aarden LA, Thijs LG. Role of cytokines in sepsis. *Adv Immunol.* 1997;66:101–195. doi: 10.1016/s0065-2776(08)60597-0.
23. Grimaldi D, Turcott EW, Taccone FS. IL-1 receptor antagonist in sepsis: new findings with old data? *J Thorac Dis.* 2016;8(9):2379–2382. doi: 10.21037/jtd.2016.08.51.
24. Хизроева Д.Х., Михайлиди И.А., Стулёва Н.С. Значение определения протеина С в акушерской практике // *Практическая медицина.* — 2013. — №7. — С. 52–57. [Khizroeva JKh, Mikhaylidi IA, Stuleva NS. Significance of protein C determination in obstetric practice. *Practical medicine.* 2013;(7):52–57. (In Russ).]
25. Franchini M, Mannucci PM. Advantages and limits of ADAMTS13 testing in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Transfus.* 2008;6(3):127–135. doi: 10.2450/2008.0056-07.
26. Nguyen TC, Liu A, Liu L, et al. Acquired ADAMTS-13 deficiency in pediatric patients with severe sepsis. *Haematologica.* 2007;92(1):121–124. doi: 10.3324/haematol.10262.
27. Ruf W, Ruggeri Z. Neutrophils release brakes of coagulation. *Nat Med.* 2010;16:851–852. doi: 10.1038/nm0810-851.
28. Kaplan MJ. Neutrophils in the pathogenesis and manifestations of SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(12):691–699. doi: 10.1038/nrrheum.2011.132.
29. Badimon L, Vilahur G. Neutrophil extracellular traps: a new source of tissue factor in atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2015;36(22):1364–1366. doi: 10.1093/eurheartj/ehv105.
30. Kapoor S, Opneja A, Nayak L. The role of neutrophils in thrombosis. *Thromb Res.* 2018;170:87–96. doi: 10.1016/j.thromb.2018.08.005.
31. Kimball AS, Obi AT, Diaz JA, Henke PK. The emerging role of NETs in venous thrombosis and immunothrombosis. *Front Immunol.* 2016;7:236. doi: 10.3389/fimmu.2016.00236.
32. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol.* 2012;189(6):2689–2695. doi: 10.4049/jimmunol.1201719.
33. Delgado-Rizo V, Martínez-Guzmán MA, Iñiguez-Gutiérrez L, et al. Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: an overview. *Front Immunol.* 2017;8:81. doi: 10.3389/fimmu.2017.00081.
34. Zucoloto AZ, Jenne CN. Platelet-neutrophil interplay: insights into neutrophil extracellular trap (NET)-driven coagulation in infection. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:85. doi: 10.3389/fcvm.2019.00085.
35. Kim S-J, Jenne CN. Role of platelets in neutrophil extracellular trap (NET) production and tissue injury. *Semin Immunol.* 2016;28(6):546–554. doi: 10.1016/j.smim.2016.10.013.
36. Li RH, Tablin F. A comparative review of neutrophil extracellular traps in sepsis. *Front Vet Sci.* 2018;5:291. doi: 10.3389/fvets.2018.00291.
37. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(36):15880–15885. doi: 10.1073/pnas.1005743107.
38. Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS, et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost.* 2012;10(1):136–144. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x.
39. He Y, Yang FY, Sun EW. Neutrophil extracellular traps in autoimmune diseases. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(13):1513–1519. doi: 10.4103/0366-6999.235122.
40. Lee KH, Kronbichler A, Park DD-Y, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(11):1160–1173. doi: 10.1016/j.autrev.2017.09.012.
41. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;e201017. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
42. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бицадзе Виктория Омаровна, д.м.н., профессор [Victoria Bitsadze, MD, PhD, Professor]; **адрес:** Россия, 119991, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8-2 [address: Trubetskaya str. 8-2, 119991 Moscow, Russia]; **e-mail:** vikabits@mail.ru, **eLibrary SPIN:** 5930-0859, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>

Хизроева Джамия Хизриевна, д.м.н., профессор [Jamilya Khizroeva, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** jamatotu@gmail.com, **eLibrary SPIN:** 8225-4976, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>

Макацария Александр Давидович, д.м.н., академик РАН [Alexander Makatsariya, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** gemostasis@mail.ru, **eLibrary SPIN:** 7538-2966, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>

Слуханчук Екатерина Викторовна, к.м.н., доцент [Ekaterina Slukhanchuk, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** beloborodova@rambler.ru, **eLibrary SPIN:** 7423-8944, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>

Третьякова Мария Владимировна, к.м.н., доцент [Maria Tretyakova, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** tretyakova777@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>

Риццо Джузеппе, д.м.н., профессор [Giuseppe Rizzo, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** giuseppe.rizzo@uniroma2.it, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>

Грис Жан-Кристоф, д.м.н., профессор [Jean-Christophe Gris, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** jean.christophe.gris@chu-nimes.fr, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>

Элалами Исмаил, д.м.н., профессор [Ismail Elalamy, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** ismail.elalamy@aphp.fr, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>

Серов Владимир Николаевич, д.м.н., академик РАН [Vladimir Serov, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** v_serov@oparina4.ru, **eLibrary SPIN:** 77295, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2976-7128>

Шкода Андрей Сергеевич, д.м.н. [Andrei Shkoda, MD, PhD]; **e-mail:** 67gkb@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>

Самбурова Наталия Викторовна, к.м.н., доцент [Natalia Samburova, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** nsamburova@bk.ru, **eLibrary SPIN:** 9084-7676, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>

В.А. Терновой¹, А.В. Гладышева¹, А.О. Семенцова¹,
А.В. Зайковская¹, А.С. Волюнкина², Е.С. Котенев²,
А.П. Агафонов¹, В.Б. Локтев¹

¹ Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора,
Новосибирская область, р.п. Кольцово, Российская Федерация

² Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Российская Федерация

Обнаружение РНК нового многокомпонентного вируса у больных Крымской-Конго геморрагической лихорадкой на юге России

Обоснование. Недавно был описан новый многокомпонентный РНК-содержащий вирус, получивший название *Jingmen tick virus (JMTV)*, предположительно относящийся к флавивирусам. Вирус состоит из четырех вирусных частиц и был впервые выделен из клещей в Китае. **Цель исследования** — детекция генетического материала вируса *JMTV*, секвенирование и анализ фрагментов вирусного генома *JMTV* у пациентов с Крымской-Конго геморрагической лихорадкой (ККГЛ) на юге европейской части России. **Методы.** Панель из 20 сывороток от пациентов с клинически и лабораторно подтвержденным диагнозом ККГЛ, собранных в 2016 г., была исследована на наличие генетического материала вирусов *JMTV* и ККГЛ. Детекцию проводили методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией с экспериментальными праймерами, последующим секвенированием выделенных фрагментов вирусных геномов и проведением филогенетического анализа. **Результаты.** В сыворотках крови 4 пациентов было выявлено одновременное наличие РНК вируса ККГЛ и вируса *JMTV*. Секвенирование фрагмента S-сегмента позволило установить принадлежность РНК изолятов вируса ККГЛ к генетической линии Европа 1. Нуклеотидные последовательности сегмента 2 (гликопротеин) обнаруженных изолятов *JMTV*-вируса при проведении филогенетического анализа кластеризовались вместе. Уровень гомологии нуклеотидной последовательности для вновь обнаруженных изолятов *JMTV* составлял всего около 81–82% при сравнении с ранее известными европейскими вариантами (Косово) этого вируса. **Заключение.** Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что в сыворотке крови пациентов с ККГЛ обнаружены РНК вируса ККГЛ и РНК нового многокомпонентного флавивируса *JMTV*.

Ключевые слова: *Jingmen tick virus*, Крымская-Конго геморрагическая лихорадка, флавивирусы.

(Для цитирования: Терновой В.А., Гладышева А.В., Семенцова А.О., Зайковская А.В., Волюнкина А.С., Котенев Е.С., Агафонов А.П., Локтев В.Б. Обнаружение РНК нового многокомпонентного вируса у больных Крымской-Конго геморрагической лихорадкой на юге России. *Вестник РАМН*. 2020;75(2):129–134. doi: 10.15690/vramn1192)

129

V.A. Ternovoi¹, A.V. Gladysheva¹, A.O. Sementsova¹, A.V. Zaykovskaya¹, A.S. Volynkina²,
E.S. Kotenev², A.P. Agafonov¹, V.B. Loktev¹

¹ State Research Center for Virology and Biotechnology “Vector” Rosпотребнадзор, Novosibirsk region,
Koltsovo, Russian Federation

² Stavropol Anti-plague Institute, Rosпотребнадзор, Stavropol, Russian Federation

Detection of the RNA for New Multicomponent Virus in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Southern Russia

Background. Recently, a new multicomponent RNA-containing virus was described and called as *Jingmen tick virus (JMTV)* supposedly belonging to flaviviruses. A virus contains of four viral particles and *JMTV* was firstly isolated from ticks in China. **Aims.** Detection viral RNA specific for *JMTV* complex, sequencing genome fragments and taxonomy identification novel virus from *JMTV* complex in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) from southern European part of Russia. **Methods.** Panel of 20 randomly selected sera from patients with confirmed Crimean-Congo hemorrhagic fever was collected in 2016 and was used for detection *JMTV* and CCHF viral RNA by PCR with experimental primers. Subsequent sequencing of isolated fragments of viral genomes was used for identification *JMTV* and CCHF virus genetic materials and phylogenetic analyses. **Results.** The RNA of the CCHF virus and *JMTV* were detected in sera of four patients. Sequencing of the PCR fragments from S segment CCHF virus were identifying these isolates as members of Europa 1 clade. The nucleotide sequences of segment 2 (GP glycoprotein) of novel *JMTV* isolates clustered together by phylogenetic analysis. The level nucleotide identity for discovered *JMTV* isolates was only about 81–82% with comparison to the previously described European variants (Kosovo) of *JMTV*. **Conclusions.** The results allow us to conclude that in CCHF patients the RNA of the CCHF virus and RNA of the novel multicomponent *JMTV* flavivirus were detected in serum.

Keywords: *Jingmen tick virus*, Crimean-Congo hemorrhagic fever, flaviviruses.

(For citation: Ternovoi VA, Gladysheva AV, Sementsova AO, Zaykovskaya AV, Volynkina AS, Kotenev ES, Agafonov AP, Loktev VB. Detection of the RNA for New Multicomponent Virus in Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Southern Russia. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(2):129–134. doi: 10.15690/vramn1192)

Обоснование

В различных видах клещей, собранных в китайских провинциях Hubei и Zhejiang, был впервые обнаружен новый многокомпонентный РНК-содержащий вирус, получивший название Jingmen tick virus (JMTV) [1]. Наиболее часто JMTV обнаруживался в клещах *Rhipicephalus microplus*, собранных с собак и коров. Геном JMTV разделен на 4 сегмента, размер которых колеблется от 2751 до 3072 нуклеотидов. Общий размер генома составляет 11 401 нуклеотид. Каждый РНК-сегмент упакован в отдельную вирусную частицу, сегмент 1 кодирует белок, схожий с NS5 белком флавивирусов, а сегмент 3 — NS2b-NS3-подобные белки флавивирусов. Сегменты 2 и 4 кодируют структурные вирусные белки VP1, VP2 и VP3. Схожесть неструктурных белков с известными неструктурными белками флавивирусов, а именно с РНК-зависимой РНК полимеразой (NS5) и двухкомпонентной сериновой протеазой (NS2b-NS3), позволила отнести JMTV к неклассифицированным сегментированным флавивирусам. Структурные белки не имели известных аналогов среди известных вирусных белков. Для успешной репликации вируса необходимо участие всех 4 вирусных частиц, содержащих соответствующие сегменты генома JMTV.

130

В Бразилии из клещей *R. microplus* был выделен вирус Mogiana tick virus (MGTV) [2]. Секвенирование полного генома MGTV позволило отнести его к вирусу JMTV [3]. Пятикомпонентные комариные вирусы Guaiço *Culex virus* со схожей стратегией реализации генетической информации и с последовательностями, гомологичными с неструктурными белками флавивирусов, были также обнаружены в ряде стран Центральной и Южной Америки [4]. Позднее сообщалось об обнаружении вируса JMTV в Уганде, Гвинее, Европе и в граничащих с Россией провинциях на севере Китая [5, 6]. Обнаружение генетического материала вируса JMTV в различных видах комаров, клещей, млекопитающих, включая приматов, позволило высказать предположение, что многокомпонентные флавивирусы способны преодолевать видовой барьер и инфицировать млекопитающих. Обнаружение MGTV в слюнных железах клещей *R. microplus*, как у личинок, так и у взрослых особей, свидетельствовало о том, что клещи *R. microplus* могут служить вектором для передачи MGTV различным животным, включая человека [2, 7]. Недавно было выявлено 86 случаев нового лихорадочного заболевания человека после укусов таежного клеща на севере Китая, вызванного многокомпонентным вирусом Alongshan группы Jingmen tick virus [8]. Также РНК JMTV была впервые обнаружена в образцах сыворотки крови трех пациентов с Крымской-Конго геморрагической лихорадкой (ККГЛ) в Косово [5]. Это позволило предположить, что вирусы JMTV и Alongshan могут успешно реплицироваться в тканях человека и участвовать в патогенезе развития различных клещевых вирусных инфекций после укуса клеща.

ККГЛ является одной из наиболее распространенных и важных, с медицинской точки зрения, клещевых вирусных инфекций с высоким уровнем летальности [9]. Вирус ККГЛ обычно передается человеку через укус клещей рода *Nyalomta*. Косово считается одной из немногих европейских стран, эндемичных по ККГЛ. В этой стране с середины 90-х годов XX века случаи заболевания людей ККГЛ регистрируются ежегодно со средним уровнем летальности ~25% [10–12].

Цель исследования — обнаружение РНК вируса JMTV в сыворотке крови людей, больных ККГЛ, на юге России с последующим филогенетическим анализом фрагментов вирусного генома.

Методы

Дизайн исследования

Наблюдательное одноцентровое выборочное неконтролируемое одномоментное исследование.

Продолжительность исследования

Образцы были собраны в течение мая-июля 2016 г.

Описание медицинского вмешательства

Однократно проводился забор 1 мл венозной крови. Сыворотка крови в количестве 200 мкл хранилась при температуре -30°C. В дальнейшем сыворотка крови транспортировалась с соблюдением холодовой цепи.

Критерии соответствия

В исследование были включены сыворотки крови от людей из медицинских учреждений Ростовской области с лабораторно подтвержденным диагнозом ККГЛ. Сыворотки крови были переданы в Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, где было лабораторно получено подтверждение наличия в образцах РНК вируса ККГЛ.

Образцы сывороток, содержащие РНК вируса ККГЛ, были переданы в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, где были проведены исследования на наличие в образцах многокомпонентных РНК-содержащих вирусов.

Исходы исследования

В результате проведенных исследований в сыворотках крови, содержащих РНК вируса ККГЛ, в четырех образцах из двадцати была обнаружена РНК JMTV вируса, изолятам которой было присвоено имя Manuch по месту обнаружения.

Методы регистрации исходов

Для проведения генетической диагностики суммарную РНК экстрагировали с помощью Trizol реагента (Life Technologies Corp/ThermoFisher Scientific, США) согласно инструкции производителя. Синтез кДНК проводили с помощью набора «Реверта-L» (ИнтерЛаб-Сервис, Россия). Наличие РНК вируса ККГЛ в сыворотках подтверждали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием набора реагентов для выявления РНК вируса ККГЛ «АмплиСенс ССНФV-FL» (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Для секвенирования S-сегмента вируса ККГЛ длиной 1450 пар нуклеотидов были использованы праймеры, согласно Е. Вакаловой и соавт. [13], по программе амплификации: 95°C 5 сек, 50°C 10 сек, 72°C 30 сек, 40 циклов.

Обнаружение генетического материала JMTV проводилось методом ПЦР (БиоМастер LR HS-ПЦР, ООО «Биолабмикс», Россия) с использованием специфических праймеров к сегменту 2 (ген гликопротеина GP) вируса JMTV. Были использованы следующие олигонуклеотиды: F327 (СТТГСТАСГТССГГГСТСАТГ) и R540 (СГТССТССГСАГАТССГСАСА), амплификация фрагмента 213 пар нуклеотидов проводилась по следующей программе: 95°C 5 сек, 55°C 10 сек, 72°C 30 сек, 40 циклов.

Продукты ПЦР визуализировались путем электрофореза в 2% агарозном геле, окрашенном бромистым этидием, с использованием системы для фотодокументации гелей (Universal Hood II, Bio-Rad, США). Полученные фрагменты ДНК очищали с использованием набора для элюции ДНК из агарозного геля (БиоСилика, Россия) и секвенировали на приборе ABI-Prism 3500 с использованием наборов реагентов BigDye Terminator v3.1 (ThermoFisher Scientific, США).

Этическая экспертиза

Забор крови у пациентов для диагностики возбудителей инфекционных заболеваний проводился в медицинских учреждениях Ростовской области в соответствии с их информированными согласиями, оформленными в медицинских учреждениях. Исследования в Ставропольском противочумном институте Роспотребнадзора и в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора проводились по прямому распоряжению Правительства РФ № 88 от 17.03.2008 и в соответствии с Приказом Роспотребнадзора № 1116 от 01.12.2017.

Методы анализа данных

Для анализа нуклеотидных последовательностей была использована программа Lasergene 9 (DNASTAR Inc. Madison, WI, США). Филогенетический анализ проводился с использованием статистического метода наибольшего правдоподобия (Maximum likelihood), дерево было построено по методу ближайших соседей (Neighbor-joining)

с использованием двухпараметрической модели Кимуры-2 (Kimura-2 parameter с Bootstrap), поддержкой 1000, с помощью программы Tree Explorer MEGA 7 [14]. Для сравнения были использованы нуклеотидные последовательности различных штаммов вирусов ККГЛ и JMTV, взятые из базы данных GenBank.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Образцы обезличенных сывороток крови от пациентов, которые были госпитализированы в разгар заболевания. Диагноз ККГЛ у пациентов был подтвержден методом ПЦР с обратной транскрипцией.

Основные результаты исследования

Методом ПЦР в реальном времени с использованием коммерческого набора реагентов, а также с использованием экспериментальных праймеров к S-сегменту генома вируса ККГЛ нами было обнаружено наличие генетического материала вируса ККГЛ в сыворотках от пациентов из Ростовской области. Фрагменты комплементарных ДНК были секвенированы, и было подтверждено наличие в этих пробах генетического материала вируса ККГЛ. Анализ фрагмента нуклеотидной последовательности S-сегмента вируса ККГЛ длиной 1450 пар оснований показал, что все последовательности вируса кластеризуются в группе, относящейся к генотипу Европа 1 (рис. 1).

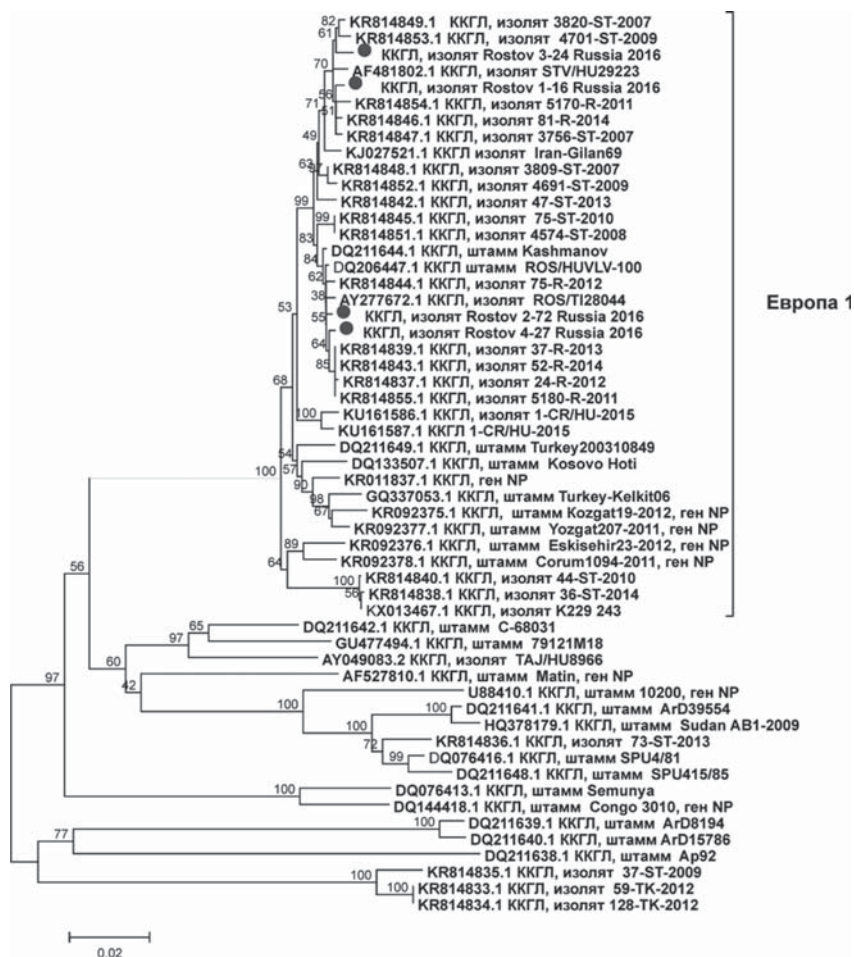


Рис. 1. Филогенетический анализ вируса ККГЛ на основе S-сегмента (1450 пар нуклеотидов). Анализ проведен методом Neighbor-joining с использованием двухпараметрической модели Кимуры. Значимость построенного дерева была оценена с помощью бутстреп-анализа с 1000 повторами.

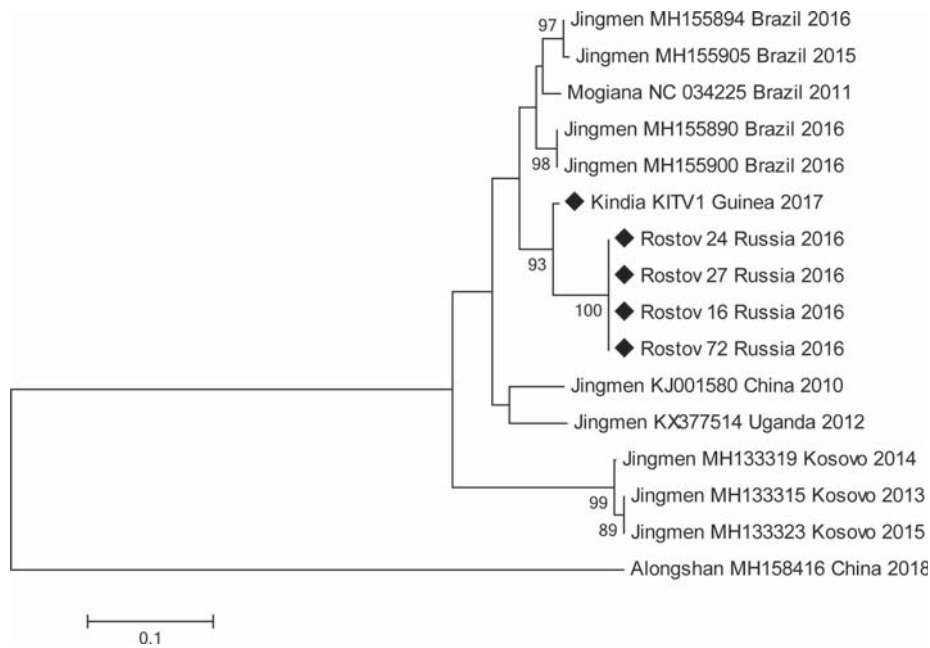


Рис. 2. Филогенетическое дерево группы JMTV, построенное на основе известных нуклеотидных последовательностей. Анализ проведен методом Neighbor-joining с использованием двухпараметрической модели Кимуры. Приведены оригинальные названия штаммов, депонированных в GenBank. Последовательность вируса Alongshan (MH158416) использовалась как внешняя группа. Значимость построенного дерева была оценена с помощью бутстреп-анализа с 1000 повторами.

132

Дополнительно в четырех образцах был обнаружен генетический материал JMTV. Проведенный анализ с другими последовательностями MGTV и JMTV выявил, что нуклеотидные последовательности образцов из Ростова были ближе к последовательностям JMTV вируса, циркулирующего в Китае и Бразилии (уровень гомологии 94,4%) и к последовательностям Kindia tick virus, выделенным нами ранее из клещей *Rhipicephalus geigy* в районе г. Киндия, Гвинея (GenBank, MK673133–MK673136). Последовательности образцов JMTV от больных ККГЛ, ранее обнаруженные в Европе (Косово), имели уровень гомологии 81,8–82,2% с ростовскими изолятами. Анализ полученных нами нуклеотидных последовательностей JMTV показал, что во фрагменте гена *GP сегмента 2*, состоящем из 173 нуклеотидов, при сравнении с изолятом JMTV AYV61026, выделенным в 2016 г. в Бразилии, было найдено 12 нуклеотидных замен. В четырех случаях нуклеотидные замены приводили к аминокислотным заменам.

На рис. 2 представлен филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей изолятов JMTV Rostov 16 Russia 2016, Rostov 24 Russia 2016, Rostov 27 Russia 2016 и Rostov 72 Russia 2016. Все ростовские изоляты JMTV кластеризовались вместе и при сравнении с известными последовательностями вирусов JMTV формировали отдельную филогенетическую ветвь. Уровень генетических отличий выделенных нами изолятов JMTV от вариантов, ранее обнаруженных в Бразилии, Китае, Косово и Африке, показывает выраженное генетическое разнообразие этой группы вирусов [15]. При этом российские изоляты JMTV, выделенные от человека, существенно отличаются от изолятов JMTV, выделенных от человека в Европе (Косово), и образуют отдельную филогенетическую группу.

Нуклеотидные последовательности идентифицированных РНК изолятов Rostov 16 Russia 2016, Rostov 24 Russia 2016, Rostov 27 Russia 2016 и Rostov 72 Russia 2016 JMTV вируса и изолятов Rostov 1-16 Russia 2016, Ros-

tov 3-24 Russia 2016, Rostov 4-27 Russia 2016 и Rostov 2-72 Russia 2016 вируса ККГЛ были депонированы в GenBank, номера депонированных последовательностей — MN218697, MN218698 и MN218693–MN218696 соответственно.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В сыворотках крови пациентов с клиническим диагнозом ККГЛ выявлено одновременное наличие РНК вируса ККГЛ и РНК многокомпонентного JMTV. Полученные результаты позволили заключить, что на юге России у людей с клиническими проявлениями заболевания, характерными для ККГЛ, встречается вирусная инфекция, ассоциированная также с многокомпонентным JMTV.

Обсуждение основного результата исследования

JMTV был впервые обнаружен в слюнных железах клещей *R. microplus*, как у личинок, так и у взрослых особей [1, 2], что свидетельствовало о том, что клещи могут служить вектором для передачи JMTV и MGTV различным теплокровным животным. Обнаружение изолята RC27 JMTV в крови маргашек (род *Piliocolobus*) в Уганде подтвердило это предположение [4]. В 2018 г. в образцах сывороток, собранных от пациентов с ККГЛ в Косово, был обнаружен генетический материал JMTV, и были определены нуклеотидные последовательности всех 4 сегментов многокомпонентного флавивируса [5]. По всей вероятности, JMTV был передан человеку через укус клеща рода *Hyalomma*, который является основным вектором, обеспечивающим инфицирование человека вирусом ККГЛ [9]. Возможность вызывать у человека моноинфекцию вирусами комплекса JMTV была описана для вируса Alongshan в 2019 г. [8]. Авторам удалось описать 86 случаев нового лихорадочного заболевания человека после укусов таежного клеща на севере Китая,

вызванного вирусом Alongshan. Моноинфекция вирусом JMTV также была описана в Китае [7].

Исследованные нами сыворотки крови пациентов были забраны в разгар проявления клинических симптомов заболевания ККГЛ. По всей вероятности, пациенты были инфицированы через укус клеща, что привело к развитию заболевания. Выявление одновременно двух вирусов в крови пациентов в разгар проявления клинических симптомов заболевания говорит о наличии вирусной микст-инфекции у этих пациентов. Полученные данные позволяют высказать предположение, что циркулирующие на юге России варианты JMTV вируса способны эффективно реплицироваться в организме человека совместно с вирусом ККГЛ. Это дополнительно подтверждает ранее высказанную гипотезу, что различные вирусы группы Jingmen tick virus, обнаруживаемые в клещах, способны адаптироваться к широкому кругу клещей-переносчиков и эффективно реплицироваться в теплокровных животных, включая приматов и человека, вызывая при этом новые инфекционные заболевания человека [4, 7].

Нуклеотидные последовательности изолятов JMTV кластеризовались вместе и формировали отдельную филогенетическую ветвь при сравнении с ранее известными последовательностями JMTV вируса. Уровень гомологии нуклеотидной последовательности обнаруженных новых вариантов JMTV на юге России составлял всего 81–82% с европейскими изолятами из Косово, которые были описаны в 2018 г. Это свидетельствует о широком распространении вируса JMTV в Европе и его значительном генетическом разнообразии в различных географических регионах. Определенные геномные нуклеотидные последовательности были депонированы в GenBank под названием Manuch virus. Филогенетический анализ показывает, что выделенные изоляты Manuch virus наиболее близки к африканским изолятам Kindia tick virus, что говорит о возможности заноса вирусов комплекса JMTV из Африки на территорию юга России.

Ограничения исследования

К сожалению, существующие данные по генетическому разнообразию и таксономии вирусов комплекса JMTV пока очень ограничены. Это не позволяет более детально провести оценку особенностей филогеографии этих вирусов. Но даже имеющиеся данные показывают фактически глобальное распространение Jingmen tick virus.

Заключение

Таким образом, в сыворотках крови четырех пациентов из Ростовской области с клиническим диагнозом ККГЛ выявлено одновременное наличие РНК вируса ККГЛ и РНК многокомпонентного вируса JMTV. Секвенирование фрагмента S-сегмента ККГЛ позволило генотипировать вирус ККГЛ как геновариант Европа 1.

Полученные результаты позволили заключить, что на юге России впервые у людей обнаружен многокомпонентный флавивирус JMTV. По всей вероятности, JMTV Manuch virus совместно с вирусом ККГЛ способен вызывать вирусную инфекцию у человека с клиническими проявлениями, характерными для ККГЛ.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования поддержаны Российской федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Государственные задания: № 141-00171-17-00, № 141-00022-19-01 и № 141-00069-18-01).

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

Участие авторов. В.А. Терновой — проведение экспериментов с генетическим материалом вирусов ККГЛ и Manuch, анализ геномных последовательностей и подготовка статьи, А.В. Гладышева — проведение экспериментов с генетическим материалом вируса Manuch, А.О. Семенцова — проведение экспериментов с генетическим материалом вируса ККГЛ, А.В. Зайковская — проведение экспериментов с вирусом ККГЛ, А.С. Волынкина — сбор образцов, проведение экспериментов с вирусом ККГЛ, анализ геномных последовательностей, Е.С. Котенев — сбор образцов, проведение экспериментов с вирусом ККГЛ, А.П. Агафонов — организационное сопровождение работ и написание статьи, В.Б. Локтев — организационное сопровождение работ, обработка экспериментальных материалов и написание статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Qin X-C, Shi M, Tian J-H, Lin X-D, et al. A tick-borne segmented RNA virus contains genome segments derived from unsegmented viral ancestors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(18):6744–6749. doi: 10.1073/pnas.1324194111.
- Maruyama SR, Castro-Jorge LA, Ribeiro JM, et al. Characterisation of divergent flavivirus NS3 and NS5 protein sequences detected in Rhipicephalus microplus ticks from Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(1):38–50. doi: 10.1590/0074-0276130166.
- Villa EC, Maruyama SR, de Miranda-Santos IKF, et al. Complete coding genome sequence for Mogiana tick virus, a Jingmenvirus isolated from ticks in Brazil. *Genome Announc*. 2017;5(18):e00232-17. doi: 10.1128/genomeA.00232-17.
- Ladner JT, Wiley MR, Beitzel B, et al. A multicomponent animal virus isolated from mosquitoes. *Cell Host Microbe*. 2016;20(3):357–367. doi: 10.1016/j.chom.2016.07.011.
- Emmerich P, Jakupi X, von Possel R, et al. Viral metagenomics, genetic and evolutionary characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever orthonairovirus in humans, Kosovo. *Infect Genet Evol*. 2018;65:6–11. doi: 10.1016/j.meegid.2018.07.010.
- Meng F, Ding M, Tan Z, et al. Virome analysis of tick-borne viruses in Heilongjiang Province, China. *Ticks Tick Borne Dis*. 2019;10(2):412–420. doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.12.002.
- Na Jia, Hong-Bo Liu, Xue-Bing Ni, et al. Emergence of human infection with Jingmen tick virus in China: A retrospective study. *EBio Medicine*. 2019;43:317–324. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.04.004.
- Wang ZD, Wang B, Wei F, et al. New segmented virus associated with human febrile illness in China. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2116–2125. doi: 10.1056/NEJMoa1805068.
- Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res*. 2014;64(3):145–160. doi: 10.1016/j.antiviral.2004.08.001.
- Fajls L, Jakupi X, Ahmeti S, et al. Molecular epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Kosovo. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(1):e2647.

11. Fajš L, Humolli I, Saksida A, et al. Prevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in healthy population, livestock and ticks in Kosovo. *PLoS One*. 2014;9(11):e110982. doi: 10.1371/journal.pone.0110982.
12. Sherifi K, Cadar D, Muji S, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus clades V and VI (Europe 1 and 2) in ticks in Kosovo, 2012. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(10):e3168. eCollection. doi: 10.1371/journal.pntd.0003168.
13. Вакалова Е.В., Волюнкина А.С., Котенев Е.С., и др. Детекция и генетическая характеристика РНК-изолятов вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки, выделенных из клещей *Hyalomma marginatum* в Астраханской области (2016 г.) // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2017. — Т.22. — №5. — С. 248–253. [Vakalova EV, Volynkina AS, Korenev ES, et al. Detection and genetic characteristics of RNA isolates of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus from the *Hyalomma marginatum* ticks collected in the Astrakhan region (2016). *Epidemiology and infectious diseases*. 2017;22(5):248–253. (In Russ.)] doi: 10.1882/1560-9529-2017-22-5-248-253.
14. 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.
15. Morovvati A, Ghalyanchi-Langeroudi A, Soleimani M, et al. Emergence of a new genotype of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Iran. *Iranian J Virol*. 2012;6(3):24–29.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Терновой Владимир Александрович, к. биол. н. [*Vladimir A. Ternovoi*, Ph. D. in Biology]; адрес: 630559, Россия, Новосибирская обл., п. Кольцово [address: Koltsovo village, 630559 Novosibirsk region, Russia]; тел.: +7 (383) 363-47-00 доп. 26-26, e-mail: tern@vector.nsc.ru, SPIN-код: 1328-5960, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1275-171X>

Гладышева Анастасия Витальевна [*Anastasia V. Gladysheva*]; e-mail: Nastya95.ru@list.ru, SPIN-код: 5214-3421, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7396-3954>

Семенцова Александра Олеговна [*Alexandra O. Sementsova*]; e-mail: sementsova_ao@vector.nsc.ru, SPIN-код: 3387-9642, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7188-5948>

Зайковская Анна Владимировна, к. биол. н., ст. науч. сотр. [*Anna V. Zaykovskaya*, Ph. D. in Biology]; e-mail: zaykovskaya_av@vector.nsc.ru, SPIN-код: 9339-6505, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0450-5212>

Волюнкина Анна Сергеевна, к. биол. н., науч. сотр. лаборатории природно-очаговых инфекций [*Anna S. Volynkina*, Ph. D. in Biology]; e-mail: volyn444@mail.ru, SPIN-код: 3387-4340, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5554-5882>

Котенев Егор Сергеевич, к. биол. н. [*Egor S. Kotenev*, Ph. D. in Biology]; e-mail: egor_kotenev@mail.ru, SPIN-код: 1562-9580, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8036-8926>

Агафонов Александр Петрович, д. биол. н. [*Alexander P. Agafonov*, Doct. of Biology]; e-mail: agafonov@vector.nsc.ru, SPIN-код: 2112-2920, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2577-0434>

Локтев Валерий Борисович, д. биол. н., профессор [*Valeriy B. Loktev*, Doct. of biology Professor], e-mail: valeryloktev@gmail.com, SPIN-код: 3496-8857, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0229-321X>

Е.П. Попова¹, О.Т. Богова², С.А. Чандирли²,
А.А. Шуэб², С.Н. Пузин², Д.А. Сычѐв², В.П. Фисенко¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, Российская Федерация

Спектральный анализ variability сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне применения соталолола и бисопролола

Обоснование. Фибрилляция предсердий — одна из наиболее распространенных форм нарушений ритма сокращений сердца. Несмотря на неоднозначное отношение к фармакотерапии фибрилляции предсердий, проблема подбора адекватной антиаритмической терапии для профилактики и лечения персистирующей формы заболевания остается актуальной и вызывает значительный интерес. Для эффективного подбора лекарственных препаратов при аритмиях можно использовать метод спектрального анализа variability сердечного ритма. **Цель исследования** — изучение влияния антиаритмического препарата соталолола и β -адреноблокатора бисопролола на спектральные показатели variability сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий. **Методы.** Обследовано 167 пациентов с фибрилляцией предсердий обоего пола в возрасте от 46 до 94 лет. В исследование были включены пациенты как с впервые выявленной фибрилляцией предсердий, так и имеющие давность заболевания от 6 мес до 8 лет (персистирующая форма). У всех пациентов в качестве сопутствующего заболевания отмечена гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск 4. Также у пациентов диагностирована ишемическая болезнь сердца с/без инфаркта миокарда в анамнезе. Изучены спектральные характеристики variability сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий. В качестве антиаритмических средств применяли соталолол (в дозе 40–80 мг 2 раза в день, внутрь) и бисопролол (по 2,5–5 мг 1 раз в день, внутрь). **Результаты.** На фоне приема соталолола при сравнении спектров variability сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной и персистирующей формой фибрилляции предсердий были получены следующие результаты: доля очень низкой частоты (very low frequency, VLF) в группе с впервые выявленной фибрилляцией предсердий составляет более половины спектра, тогда как в группе с персистирующей формой — 18%, доля низкой частоты (low frequency, LF) выше у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий, однако коэффициент LF/HF в этой группе в 2 раза ниже, чем в группе сравнения. При сравнении спектров variability сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне бисопролола показано, что доля LF у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий в 2 раза ниже, а доля высокой частоты (high frequency, HF) в 2 раза выше, чем у пациентов с персистирующей формой заболевания. **Заключение.** На фоне соталолола у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий значительную роль сохраняют гуморальные факторы, роль блуждающего нерва минимальна, тогда как на фоне бисопролола преобладает влияние парасимпатической нервной системы. У пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий на фоне соталолола и бисопролола наблюдается повышение активности симпатической нервной системы.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, персистирующая форма фибрилляции предсердий, спектральный анализ variability сердечного ритма, соталолол, бисопролол.

(Для цитирования: Попова Е.П., Богова О.Т., Чандирли С.А., Шуэб А.А., Пузин С.Н., Сычѐв Д.А., Фисенко В.П. Спектральный анализ variability сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне применения соталолола и бисопролола. Вестник РАМН. 2020;75(2):135–143. doi: 10.15690/vramn1102)

Обоснование

Фибрилляция предсердий (ФП) — одна из наиболее распространенных форм нарушения сокращений сердца [1, 2]. К факторам, способствующим увеличению распространенности ФП, относят возраст и наличие сопутствующих заболеваний, таких как сердечная недостаточность [3]. Для ФП характерно хаотическое сокращение предсердий. Одним из главных признаков фибрилляции предсердий является отсутствие волн Р на электрокардиограмме, которая является необходимым методом диагностики этого состояния. Патогенез ФП обусловлен динамическим взаимодействием нескольких факторов, в том числе триггерной активностью и риентри. Применение антиаритмических препаратов IA, IC, III, а также II класса (бета-адреноблокаторов) [4] с целью поддержания синусового ритма при ФП имеет ограниченный успех. Одновременно

антиаритмические препараты обладают аритмогенным действием. Результаты некоторых исследований показали, что антиаритмические препараты, широко применяемые в клинической практике (дизопирамид, хинидин и соталолол), могут увеличивать смертность [5]. В других исследованиях установлено, что антиаритмическая лекарственная терапия улучшает качество жизни пациентов и толерантность к физической нагрузке [6]. Несмотря на смещение фокуса разработки лекарственных средств, применяемых при ФП, в сторону антикоагулянтов с целью эффективной тромбопрофилактики [7, 8], а также на развитие новых технологий картирования и катетерной абляции, которые сделали способы хирургического лечения ФП безопаснее и эффективнее [9], проблема подбора адекватной антиаритмической терапии для профилактики и лечения персистирующей формы ФП остается актуальной и вызывает значительный интерес [10–12].

Для эффективного подбора лекарственных препаратов при аритмии можно использовать метод спектрального анализа variability сердечного ритма, который в последнее время получил широкое распространение. Метод анализа спектральных показателей variability сердечного ритма основан на оценке временных и частотных характеристик изменчивости сердечного цикла. Этот метод основан на анализе медленных колебательных циклов, постоянно происходящих в организме человека, которые развиваются согласно закономерностям автоволновых процессов. Спектральный анализ variability сердечного ритма может дать представление о регулирующем влиянии различных систем организма на деятельность сердца. Этот метод позволяет оценить роль вегетативной нервной системы (симпатического и парасимпатического отделов), а также гуморальных, эндокринных и иммунных механизмов в осуществлении хронотропной функции сердца [13].

Цель исследования — изучить влияние антиаритмического препарата III класса соталолола и β-адреноблокатора бисопролола на спектральные показатели variability сердечного ритма у пациентов с ФП с целью выявления изменений в разных отделах вегетативной нервной системы, преимущественно участвующих в хронотропной функции сердца.

Методы

Дизайн исследования

Проведенное исследование является наблюдательным (наблюдательным), одноцентровым, одномоментным (поперечное), выборочным, неконтролируемым и не-

ослепленным. В ходе исследования проанализированы данные электрокардиограмм пациентов с фибрилляцией предсердий.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты с впервые выявленной ФП и имеющие давность заболевания от 6 мес до 8 лет (персистирующая форма), а также пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда (в анамнезе), сахарный диабет 2-го типа.

Критерии невключения: острый инфаркт миокарда.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе кардиологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы».

Продолжительность исследования

Начало исследования — декабрь 2018 г., окончание исследования — сентябрь 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

В ходе исследования были проанализированы результаты электрокардиограмм пациентов с фибрилляцией предсердий, находившихся на лечении в кардиологическом отделении: использование метода электрокардиографии предусмотрено стандартным протоколом лечения; дополнительных процедур, необходимых для исследования, не проводилось. Диагностические процедуры также были предусмотрены стандартным протоколом лечения пациента (в исследовании использованы сведения из медицинских карт пациентов).

E.P. Popova¹, O.T. Bogova², S.A. Chandirli², A.A. Shueb², S.N. Puzin², D.A. Sychev², V.P. Fisenko¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Spectral Analysis of Heart Rhythm Variability in Atrial fibrillation Patients Using Sotalol and Bisoprolol

Background. Atrial Fibrillation is one of the most common arrhythmias. Despite the different attitude to the pharmacotherapy of Atrial Fibrillation, the problem of selection of adequate antiarrhythmic therapy for the prevention and treatment of persistent Atrial Fibrillation remains relevant and is of great interest to researchers. For the effective selection of drugs in the treatment of arrhythmia can be successfully used the method of spectral analysis of heart rhythm variability. **Aims:** to study the effect of antiarrhythmic drug Sotalol and β-adrenoblocker Bisoprolol on the spectral parameters of heart rhythm variability in patients with Atrial Fibrillation. **Methods.** 167 patients with Atrial Fibrillation of both sexes aged 46 to 94 years were examined. The study included patients with the first diagnosed Atrial Fibrillation, and with persistent Atrial Fibrillation during of 6 months to 8 years. Arterial hypertension has diagnosed in all patients. Also, patients were diagnosed with coronary heart disease with a history of myocardial infarction and without myocardial infarction. Spectral analysis of heart rhythm variability was conducted in patients with Atrial Fibrillation. Therapy in patients was performed with the antiarrhythmic drug Sotalol (80–160 mg, orally) and Bisoprolol (2.5–5 mg, orally). **Results.** Spectral analysis of heart rhythm variability in patients Atrial Fibrillation using Sotalol showed that the proportion of VLF in patients with the first diagnosed Atrial Fibrillation is more than half of the spectrum, whereas in patients with persistent Atrial Fibrillation this parameter is 18%, the proportion of LF is higher in patients with persistent Atrial Fibrillation. The coefficient LF/HF in patients with persistent Atrial Fibrillation is two times lower than in patients with the first diagnosed Atrial Fibrillation. Spectral analysis of heart rhythm variability in patients Atrial Fibrillation using Bisoprolol, it was shown that the proportion of LF in patients with the first diagnosed Atrial Fibrillation was 2 times lower, and the proportion of HF was twice higher than in patients with persistent Atrial Fibrillation. **Conclusions.** In this study, a spectral analysis of heart rate variability in patients with Atrial Fibrillation, who receive antiarrhythmic drug therapy with sotalol and bisoprolol, was carried out. It was found that humoral factors play a significant role in patients with the first diagnosed Atrial Fibrillation during sotalol therapy, the role of the vagus in this group of patients is minimal, while in patients with bisoprolol therapy the vagus has a dominant effect on the activity of the heart.

Keywords: atrial fibrillation, sotalol, bisoprolol.

(For citation: Popova EP, Bogova OT, Chandirli SA, Shueb AA, Puzin SN, Sychev DA, Fisenko VP. Spectral Analysis of Heart Rhythm Variability in Atrial fibrillation Patients Using Sotalol and Bisoprolol. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(2):135–143. doi: 10.15690/vramn1102)

Исходы исследования

Основной исход исследования

Конечной точкой исследования является определение вегетативного баланса пациента, о котором авторы судят по значению коэффициента LF/HF.

Анализ в подгруппах

Критерием выделения 8 подгрупп было наличие у пациента с ФП сопутствующих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца с инфарктом миокарда и без инфаркта миокарда в анамнезе:

- 1) группа С-1.1 (на фоне соталола, пациенты с впервые выявленной фибрилляцией предсердий без сопутствующих заболеваний);
- 2) группа С-1.2 (на фоне соталола, пациенты с впервые выявленной фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе);
- 3) группа С-2.1 (на фоне соталола, пациенты с персистирующей формой фибрилляции предсердий без сопутствующих заболеваний);
- 4) группа С-2.2 (на фоне соталола, пациенты с персистирующей формой фибрилляции предсердий, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе, сахарным диабетом 2-го типа);
- 5) группа Б-1.1 (на фоне бисопролола, пациенты с впервые выявленной фибрилляцией предсердий без сопутствующих заболеваний);
- 6) группа Б-1.2 (на фоне бисопролола, пациенты с впервые выявленной фибрилляцией предсердий, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе, сахарным диабетом 2-го типа);
- 7) группа Б-2.1 (на фоне бисопролола, пациенты с персистирующей формой фибрилляции предсердий без сопутствующих заболеваний);
- 8) группа Б-2.2 (на фоне бисопролола, пациенты с персистирующей формой фибрилляции предсердий, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе).

Методы регистрации исходов

Вариабельность сердечного ритма изучали с помощью компьютерного комплекса Astrocord (Россия) в соответствии с требованиями рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [14] на пятиминутных интервалах электрокардиограмм. Электрокардиограммы регистрировали у пациентов после восстановления синусового ритма и назначения в качестве антиаритмической терапии для предотвращения возобновления ФП соталола или бисопролола. При развитии устойчивого антиаритмического эффекта (не ранее чем через 3 сут от начала приема препарата) проводили регистрацию электрокардиограмм для анализа вариабельности сердечного ритма, данные заносили в память компьютера и математически обрабатывали с помощью метода быстрого преобразования Фурье, позволяющего оценить степень влияния отделов вегетативной нервной системы (симпатического и парасимпатического) на хронотропную функцию сердца.

Оценивались спектральные показатели вариабельности сердечного ритма [14]:

- Т — общая мощность спектра колебаний интервалов RR, мс²;
- VLF (very low frequency — очень низкая частота) — мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот 0,04–0,003 Гц (25–333 сек), мс²;

- LF (low frequency — низкая частота) — мощность спектра интервалов RR в области низких частот 0,15–0,04 Гц (6,5–25 сек), мс²;
- HF (high frequency — высокая частота) — мощность спектра интервалов RR в области высоких частот 0,4–0,15 Гц (2,5–6,5 сек), мс²;
- %VLF — процент колебаний очень низких частот в общей мощности спектра;
- %LF — процент колебаний низких частот в общей мощности спектра;
- %HF — процент колебаний высоких частот в общей мощности спектра;
- LF/HF — симпто-вагальный индекс, отражающий баланс симпатических и парасимпатических регуляторных влияний на сердце.

Этическая экспертиза

Протокол исследования прошел этическую экспертизу Локального этического комитета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 10-18 от 05.12.2018.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Результаты обрабатывали статистическим методом дисперсионного анализа, достоверными считали результаты при $p < 0,05$, расчет проводили с помощью компьютерной программы BioStat LE 6.5.0.0 (разработчик: AnalystSoft Inc. и Exel), данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Обследовано 167 пациентов обоего пола в возрасте от 46 до 94 лет с ФП, имеющих в качестве сопутствующего заболевания гипертоническую болезнь III стадии (отечественная классификация стадий гипертонической болезни), 3-й степени (классификация степеней артериальной гипертензии АСС/АНА от 2017 г.), риск 4. Кроме гипертонической болезни, у пациентов отмечены ишемическая болезнь сердца с/без инфаркта миокарда в анамнезе, сахарный диабет 2-го типа.

Всем пациентам согласно стандартам обследования проводили лабораторные (общеклинические, гематологические, биохимические) и инструментальные (рентгенография грудной клетки, эхокардиография, электрокардиография) исследования.

Изучены спектральные характеристики вариабельности сердечного ритма, записи электрокардиограмм больных ФП, поступивших в отделение кардиореанимации. В первой группе ($n = 80$) пациенты получали соталол (в дозе 40–80 мг 2 раза в день, внутрь), во второй ($n = 87$) — бисопролол (по 2,5–5 мг 1 раз в день, внутрь).

У всех пациентов, в протоколе лечения которых использован соталол, была диагностирована гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск 4. По наличию других сопутствующих заболеваний пациенты были разделены на 4 подгруппы, которые представлены в табл. 1.

Таблица 1. Группы пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих соталол и бисопролол

Параметры	Впервые выявленная ФП		Персистирующая форма ФП	
	<i>n</i> = 80: соталол (40–80 мг 2 раза в день, внутрь)			
	Группа С-1 (<i>n</i> = 40)		Группа С-2 (<i>n</i> = 40)	
Номер группы	С-1.1	С-1.2	С-2.1	С-2.2
Количество пациентов	21	19	24	16
Гипертоническая болезнь	+	+	+	+
Ишемическая болезнь сердца		+		+
Инфаркт миокарда		+		+
Сахарный диабет 2-го типа				+
	<i>n</i> = 87: бисопролол (2,5–5 мг 1 раз в день, внутрь)			
	Группа Б-1 (<i>n</i> = 41)		Группа Б-2 (<i>n</i> = 46)	
Номер группы	Б-1.1	Б-1.2	Б-2.1	Б-2.2
Количество пациентов	21	20	24	22
Гипертоническая болезнь	+	+	+	+
Ишемическая болезнь сердца		+		+
Инфаркт миокарда		+		+
Сахарный диабет 2-го типа		+		

Основные результаты исследования

1. Изучение спектральных показателей variability сердечного ритма у пациентов с ФП на фоне соталола

При сравнении спектров variability сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной и персистирующей формой ФП были получены следующие результаты: доля VLF в группе с впервые выявленной ФП (группа С-1.1) составляет более половины спектра, тогда как в группе с персистирующей формой ФП (группа С-2.1) — 18%, доля LF выше в группе С-2.1, однако коэффициент LF/HF в этой группе в 2 раза ниже, чем в группе С-1.1, из-за того что доля HF в последней группе составляет около 10%, тогда как в группе сравнения — 33% (табл. 2).

Таким образом, в обеих исследуемых группах преобладают симпатические влияния на сердце, однако в группе с впервые выявленной ФП (С-1.1) значительную роль сохраняют гуморальные факторы. Кроме того, в группе С-1.1 роль блуждающего нерва была минимальна.

При спектральном анализе для пациентов с впервые выявленной ФП и ишемической болезнью сердца с инфарктом миокарда в анамнезе (группа С-1.2) было показано, что достоверных отличий с группой сравнения (группа С-1.1) по интенсивности VLF и LF нет, доля HF снижена в 2 раза, в результате коэффициент LF/HF превышает аналогичный показатель в группе сравнения в 2 раза (см. табл. 2). Таким образом, у пациентов с впервые выявленной ФП и ишемической болезнью сердца с инфарктом миокарда в анамнезе возрастают симпатические влияния на миокард.

Был проведен спектральный анализ variability сердечного ритма в группе пациентов с персистирующей формой ФП и ишемической болезнью сердца с инфарктом миокарда в анамнезе, сахарным диабетом 2-го типа (группа С-2.2). Показано, что доля VLF в группе С-2.2 превышает аналогичный показатель в группе сравнения (группа С-2.1) в 2,5 раза, доля LF ниже в 2 раза, а доля HF существенно не изменяется (см. табл. 2). Коэффициент

Таблица 2. Спектральные показатели variability сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне соталола в дозе 40–80 мг 2 раза в день внутрь (*n* = 80)

Параметры	Пациенты с впервые выявленной фибрилляцией предсердий		Пациенты с персистирующей формой фибрилляции предсердий	
	Группа С-1.1: без сопутствующих заболеваний (1)	Группа С-1.2: ИБС + ИМ (2)	Группа С-2.1: без сопутствующих заболеваний (3)	Группа С-2.2: ИБС + ИМ + СД (4)
VLF, %	59,49 ± 12,5 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,0001	60,27 ± 12,93	18 ± 5,23 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,0001	45,29 ± 12,04
LF, %	30,27 ± 10,65 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,0002	32,58 ± 12,34	49,3 ± 12,31 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,0002	21,37 ± 6,07
HF, %	9,54 ± 4,15 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,0049 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,0001	4,29 ± 1,82	34,85 ± 8,1	30,09 ± 11,29
LF/HF, %	3,35 ± 0,91 <i>p</i> ₁₋₂ = 0,0008 <i>p</i> ₁₋₃ = 0,0001	7,66 ± 2,95	1,47 ± 0,47 <i>p</i> ₃₋₄ = 0,0001	0,71 ± 0,25

Примечание: здесь и в табл. 3: VLF — доля очень медленных частот в спектре, %; LF — доля медленных частот в спектре, %; HF — доля быстрых частот в спектре, %; *p* — статистически значимые различия между параметрами. ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет.

Таблица 3. Спектральные показатели variability сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне бисопролола в дозе 2,5–5 мг 1 раз в день внутрь ($n = 87$)

Параметры	Пациенты с впервые выявленной фибрилляцией предсердий		Пациенты с персистирующей формой фибрилляции предсердий	
	Группа Б-1.1: без сопутствующих заболеваний (1)	Группа Б-1.2: ИБС + ИМ + СД (2)	Группа Б-2.1: без сопутствующих заболеваний (3)	Группа Б-2.2: ИБС + ИМ (4)
VLF, %	32,63 ± 7,53 $p_{1-2} = 0,0036$	47,00 ± 8,48	35,83 ± 8,23 $p_{3-4} = 0,0001$	74,06 ± 8,23
LF, %	29,13 ± 8,14 $p_{1-3} = 0,0018$	37,52 ± 10,21	47,70 ± 4,72 $p_{3-4} = 0,0002$	20,63 ± 4,75
HF, %	39,59 ± 8,24 $p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$	14,90 ± 4,38	18,02 ± 4,32 $p_{3-4} = 0,0001$	7,19 ± 2,90
LF/HF, %	0,77 ± 0,27 $p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$	2,89 ± 0,94	2,76 ± 0,64	2,22 ± 0,91

LF/HF в группе С-2.2 меньше единицы, что свидетельствует о преобладающем влиянии блуждающего нерва на хронотропную функцию сердца, кроме того, значительную роль играют гуморальные факторы. В группе пациентов с персистирующей формой ФП без сопутствующих заболеваний на фоне соталола преобладающее влияние на деятельность сердца сохраняет симпатическая нервная система.

2. Изучение спектральных показателей variability сердечного ритма у пациентов с ФП на фоне бисопролола

При сравнении спектров variability сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной (группа Б-1.1) и персистирующей формой ФП (группа Б-2.1) без сопутствующих заболеваний на фоне бисопролола показано, что доля LF в группе Б-1.1 почти в 2 раза ниже, а доля HF в 2 раза выше, чем в группе Б-2.1, доли VLF в обеих группах достоверно не различаются (табл. 3). Коэффициент LF/HF в группе Б-1.1 меньше единицы, что свидетельствует о преобладающем влиянии блуждающего нерва на деятельность сердца на фоне бисопролола, тогда как у пациентов с персистирующей формой ФП преобладающая роль отведена симпатической нервной системе.

Был проведен сравнительный анализ спектральных показателей variability сердечного ритма в исследуемых группах пациентов с впервые выявленной ФП без сопутствующих заболеваний (группа Б-1.1) и с сопутствующими заболеваниями — ишемической болезнью сердца с инфарктом миокарда в анамнезе, а также с сахарным диабетом 2-го типа (группа Б-1.2). Показано, что доли VLF и LF в группе Б-1.2 выше аналогичного показателя в группе сравнения (Б-1.1), доля HF в 3 раза ниже, чем в группе Б-1.1 (см. табл. 3). Коэффициент LF/HF в группе Б-1.2 превышает указанный параметр в группе сравнения в 5 раз, что свидетельствует о преобладающей роли симпатической нервной системы на хронотропную функцию сердца у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Влияние гуморальных факторов на фоне бисопролола в регуляции сердечной деятельности значительно не отличаются, хотя в одной группе, несомненно, имеют место гормональные нарушения в связи с развитием сахарного диабета 2-го типа.

Проведен сравнительный анализ групп пациентов с персистирующей формой ФП с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда (группа Б-2.2) в анамнезе и без сопутствующих заболеваний (группа Б-2.1). Установлено, что доля VLF возрастает, а доли LF и HF

снижаются в группе Б-2.2. Однако коэффициент L/H достоверно не изменяется. Таким образом, на фоне бисопролола в обеих исследуемых группах наблюдается преобладающее влияние симпатической нервной системы на хронотропную функцию сердца. Роль гуморальных факторов значительно выражена у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

При сравнении эффектов соталола и бисопролола на спектральные показатели variability сердечного ритма у пациентов с впервые выявленной и персистирующей формой ФП без сопутствующих заболеваний установлено, что в группе пациентов с впервые выявленной ФП (группы С-1.1 и Б-1.1) на фоне соталола в структуре спектра variability сердечного ритма преобладают VLF (рис. 1). Доля VLF на фоне соталола (группа С-1.1) достоверно выше, чем в группе бисопролола (группа Б-1.1), тогда как доля HF в несколько раз ниже аналогичного показателя в группе сравнения (группа Б-1.1). Доли LF достоверно не различаются. Коэффициент LF/HF в группе С-1.1 на фоне соталола превышает данный показатель в группе Б-1.1 (на фоне бисопролола) в 4 раза (рис. 2). Таким образом, на фоне соталола у пациентов с впервые выявленной ФП роль блуждающего нерва в регуляции деятельности сердца снижена, тогда как на фоне бисопролола — возрастает. На фоне соталола выраженное влияние на хронотропную функцию сердца оказывают гуморальные факторы.

При анализе спектров variability сердечного ритма у пациентов с персистирующей формой ФП наблюдаются противоположные эффекты. На фоне соталола роль гуморальных факторов значительно снижается. В группе пациентов с персистирующей формой ФП на фоне соталола (С-2.1) доля VLF достоверно ниже, чем аналогичного показателя на фоне бисопролола (Б-2.1) (см. рис. 1). Кроме того, доля HF выше на фоне соталола. Коэффициент LF/HF, отражающий симпато-вагальный баланс, в группе бисопролола (Б-2.1) выше в 2 раза по сравнению с группой соталола (С-2.1) (см. рис. 2).

Таким образом, у пациентов с персистирующей формой ФП на фоне соталола наблюдается преобладающее влияние блуждающего нерва, а роль гуморальных факторов снижена по сравнению с бисопрололом.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений, возникших в ходе проведения исследования и связанных с ним, не возникло.

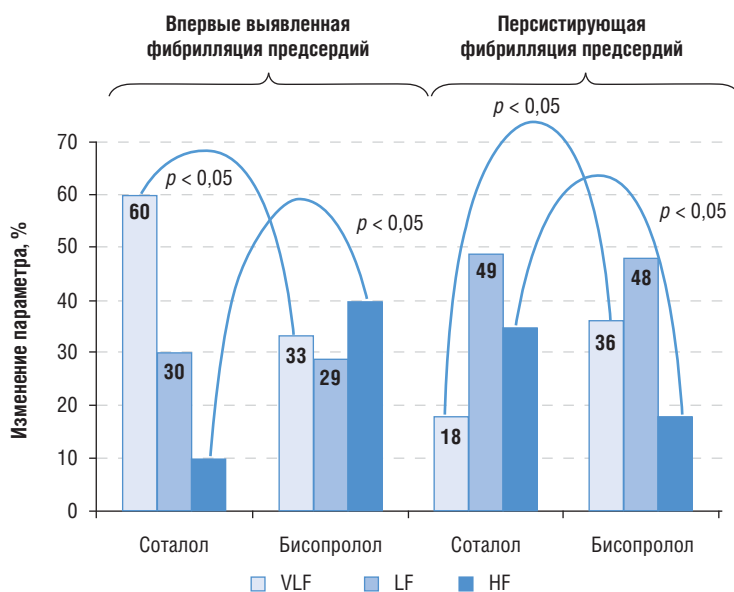


Рис. 1. Влияние соталола и бисопролола на структуру спектра variability сердечного ритма у пациентов с разными формами фибрилляции предсердий

Примечание. VLF — мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот (0,04–0,003 Гц); LF — мощность спектра интервалов RR в области низких частот (0,15–0,04 Гц); HF — мощность спектра интервалов RR в области высоких частот (0,4–0,15 Гц).

140

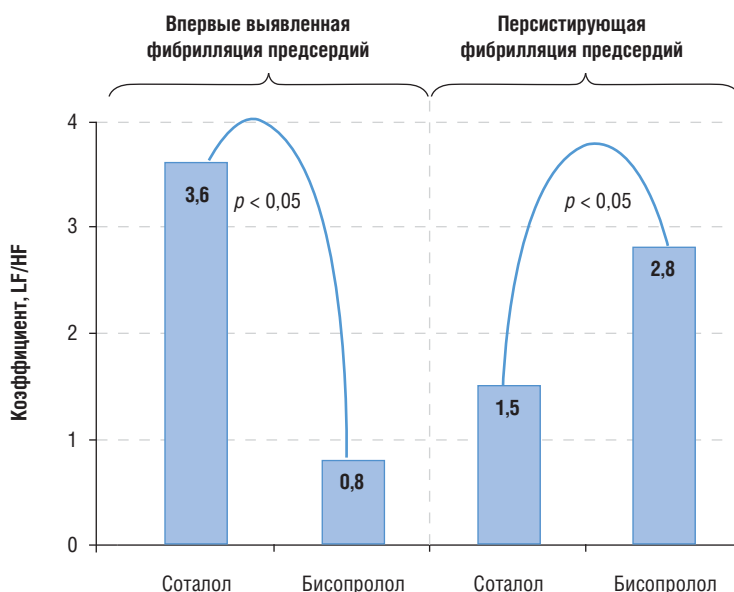


Рис. 2. Влияние соталола и бисопролола на коэффициент LF/HF у пациентов с разными формами фибрилляции предсердий

Примечание. LF/HF — симпато-вагальный индекс.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что патофизиологические процессы, отвечающие за провоцирование и поддержание ФП у пациентов с персистирующей формой заболевания, отличаются от таковых у пациентов с впервые выявленной ФП. Эти результаты согласуются с литературными данными [15]. На различия в ионных токах, отвечающих за формирование механизмов и приводящих к развитию ФП, указывают многие авторы [16]. Кроме того, ионные токи, принимающие участие в патогенезе ФП, зависят от длительности заболевания. Несомненно, необходимо учитывать эти особенности в фармакологических подходах при терапии разных форм ФП. Учитывая сведения об электрофизиологических механизмах, лежащих в основе ФП,

с точки зрения «сицилианского гамбита» [17], критическим компонентом и уязвимым параметром ФП можно считать продолжительность эффективного рефрактерного периода предсердий и скорость анизотропного проведения возбуждения по предсердиям. Молекулярными мишенями для воздействия антиаритмическими препаратами служат K^+ - и Na^+ -токи. Логично предположить, что в терапии ФП наиболее эффективными должны быть препараты, антиаритмическое действие которых связано с замедлением скорости внутрипредсердного проведения, а также препараты, увеличивающие эффективный рефрактерный период предсердий, либо сочетающие эти эффекты, т.е. антиаритмические средства, относящиеся к III классу. Среди них лидером является амиодарон. Его эффективность при купировании пароксизмальной ФП достигает 76–81% [18]. Разочаровывающие резуль-

таты были получены при использовании d,l-соталола, эффективность которого оказалась ниже, чем плацебо, частота восстановления синусового ритма не превышала 25% [19].

При купировании персистирующей ФП наиболее эффективным (60–80%) является амиодарон [20]. Результаты применения d,l-соталола для купирования устойчивой ФП оказались такими же неутешительными, как и при пароксизмальной форме. Частота восстановления синусового ритма при назначении d,l-соталола в дозе 160–480 мг/сут не превышала 25% [21]. Еще более сложной задачей, чем купирование приступа ФП, представляется лекарственная профилактика рецидивов ФП после восстановления синусового ритма. Это связано с необходимостью постоянного приема антиаритмических препаратов, что требует оценки соотношения пользы и риска. Прием препаратов для лечения аритмии является опасным у больных с ФП и органическими поражениями сердца. О наличии аритмогенного действия у антиаритмических препаратов III класса свидетельствуют результаты многих исследований [22]. Одним из способов решения этой проблемы является назначение β -адреноблокаторов. Также следует учитывать, что у 25% больных синусовый ритм после лечения сохраняется в течение 6–12 мес на фоне приема плацебо [23].

Использование антиаритмических препаратов III класса для профилактики рецидивов ФП сопровождается существенным недостатком: при тахикардии их способность удлинять реполяризацию существенно ослабевает, и таким образом снижается их антиаритмический эффект. Эффективность амиодарона в дозе 200–400 мг/сут приближается к 80% [17]. В дозе от 160 до 960 мг/сут d,l-соталол предупреждает возникновение рецидивов ФП у 50–55% больных [19, 24]. Аритмогенное действие препаратов зависит от наличия и тяжести структурных изменений миокарда. По результатам клинических исследований, назначение соталола рекомендовано для пациентов с ишемической болезнью сердца и выраженной дисфункцией миокарда.

У больных с постоянной формой ФП следует контролировать частоту сокращений желудочков. Для этого часто используют комбинарованную терапию, включающую сердечные гликозиды, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов. К сожалению, на сегодняшний день лекарственная антиаритмическая терапия ФП не является эффективной. Для решения этой проблемы необходимо оценивать эффективность терапии ФП с учетом патогенеза. Целесообразно принимать во внимание форму и длительность существования ФП, характер и тяжесть органических поражений сердца [25]. Кроме того, важно оценивать вегетативную регуляцию деятельности сердца и влияние вегетативной нервной системы на эффективность антиаритмических препаратов.

По результатам спектрального анализа вариабельности сердечного ритма установлено, что на фоне соталола у всех пациентов с ФП, независимо от длительности заболевания, преобладают симпатические влияния на сердце, однако в группе с впервые выявленной ФП значительную роль сохраняют гуморальные факторы. Кроме того, в указанной группе роль блуждающего нерва минимальна.

Бисопролол вызывает противоположное действие на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма в отличие от соталола. На фоне бисопролола у пациентов с впервые выявленной ФП превалирующее влия-

ние на деятельность сердца принадлежит блуждающему нерву, тогда как в группе пациентов с персистирующей формой ФП преобладающая роль была отведена симпатической нервной системе.

Полученные данные свидетельствуют о важной роли блуждающего нерва в развитии и поддержании ФП, что свидетельствует о необходимости дифференциального подхода к лекарственной терапии у пациентов с разной длительностью заболевания.

Резюме основного результата исследования

Полученные результаты свидетельствуют о влиянии лекарственных препаратов, в том числе антиаритмических, на вегетативную регуляцию деятельности сердца. Это обстоятельство необходимо учитывать при подборе лекарственной терапии у пациентов с ФП. Простым и эффективным способом, позволяющим оценить вегетативный статус пациента и предложить адекватную терапию, является спектральный анализ вариабельности сердечного ритма. Кроме того, спектральный анализ вариабельности сердечного ритма можно использовать при изучении патогенеза ФП.

Обсуждение основного результата исследования

Результаты исследования согласуются с данными, широко представленными в литературе [10, 11], и подтверждают возможность использования спектрального анализа вариабельности сердечного ритма при изучении механизмов [13, 17], лежащих в основе патогенеза различных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь и др. Следует отметить важное практическое значение данного метода при подборе терапии ФП у пациентов с разной длительностью заболевания. Эти результаты согласуются с данными других исследователей [12], которые свидетельствуют о зависимости эффективности препаратов от вегетативного статуса пациента и необходимости учитывать эти обстоятельства при подборе адекватной терапии.

Ограничения исследования

Расчет выборки заранее не проводился, что обусловило неравномерное распределение пациентов в группах. Наименьшее количество пациентов в группе — 16 человек, что позволяет использовать параметрические методы статистической обработки данных. По мнению авторов, выборка является репрезентативной, поскольку включала пациентов с фибрилляцией предсердий широкой возрастной группы и с сопутствующими заболеваниями, что отражает характеристики генеральной совокупности.

Заключение

По результатам проведенного исследования установлено, что антиаритмические препараты влияют на спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий и, следовательно, оказывают воздействие на активность разных отделов вегетативной нервной системы, участвующей в регуляции деятельности сердца. Продемонстрировано разнонаправленное действие соталола и бисопролола на спектральные характеристики вариабельности сердечного ритма у пациентов с впервые диагностированным заболеванием.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено при поддержке ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.

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

Участие авторов. Е.П. Попова, О.Т. Богова — сбор данных, их обработка, написание статьи и подготовка материалов; С.А. Чандири — написание статьи и подготовка

материалов; А.А. Шуэб — сбор данных; С.Н. Пузин, Д.А. Сычёв — подготовка статьи и консультирование; В.П. Фисенко — обработка данных, подготовка статьи и консультирование. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Выражение признательности. Авторы выражают благодарность коллективу ГБУЗ «ГКБ 24 ДЗМ» (отделение кардиорепериментации).

ЛИТЕРАТУРА

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(8):837–847. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
2. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res*. 2014;114(9):1483–1499. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302226.
3. Sardar MR, Saeed W, Kowey PR. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Heart Fail Clin*. 2016;12(2):205–221. doi: 10.1016/j.hfc.2015.08.017.
4. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2011;12(10):1360–1420. doi: 10.1093/europace/euq350.
5. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD005049. doi: 10.1002/14651858.CD005049.pub4.
6. Halsey C, Chugh A. Rate versus rhythm control for atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 2014;32(4):521–531. doi: 10.1016/j.ccl.2014.07.011.
7. Kirchhof P, Breithardt G, Bax J, et al. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network. European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2016;18(1):37–50. doi: 10.1093/europace/euv304.
8. Patel PA, Ali N, Hogarth A, Tayebjee MH. Management strategies for atrial fibrillation. *J R Soc Med*. 2017;110(1):13–22. doi: 10.1177/0141076816677857.
9. Matsuo S, Lim KT, Haissaguerre M. Ablation of chronic atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007;4(11):1461–1463. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.07.016.
10. Camm AJ, Camm CF, Savelieva I. Medical treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2012;13(2):97–107. doi: 10.2459/JCM.0b013e32834f23e1.
11. Hanley CM, Robinson VM, Kowey PR. Status of antiarrhythmic drug development for atrial fibrillation: new drugs and new molecular mechanisms. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(3):1–9. doi: 10.1161/CIRCEP.115.002479.
12. Kanagaratnam L, Kowey P, Whalley D. Pharmacological therapy for rate and rhythm control for atrial fibrillation in 2017. *Heart Lung Circ*. 2017;26(9):926–933. doi: 10.1016/j.hlc.2017.05.134.
13. Баевский Р.М., Иванов И.И., Чирейкин Л.В., и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // *Вестник аритмологии*. — 2002. — №24. — С. 65–87. [Baevsky RM, Ivanov II, Chireikin LV, et al. Analysis variability of heart rate rhythm at use of different electrocardiographic systems (methodical recommendations). *Vestnik aritmologii*. 2002;(24):65–87. (In Russ).]
14. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043–1065. doi: 10.1161/01.cir.93.5.1043.
15. Hohendanner F, Heinzel FR, Blaschke F, et al. Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2018;23(1):27–36. doi: 10.1007/s10741-017-9657-9.
16. Martins RP, Kaur K, Hwang E, et al. Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129(14):1472–1482. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004742.
17. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. Members of the Sicilian gambit: antiarrhythmic therapy: a pathophysiologic approach. Armonk, N.Y., Futura Publishing Co., Inc.; 1994.
18. Bellandi F, Cantini F, Pedone T, et al. [The efficacy of intravenous propafenone and amiodarone in the conversion of recent onset atrial fibrillation. All year follow up with oral treatment. (In Italian)]. *G Ital Cardiol*. 1993;23(3):261–271.
19. Kalusche D, Stockinger J, Betz P, Roskamm H. [Sotalol and quinidine/verapamil (Cordichin) in chronic atrial fibrillation — conversion and 12-month follow-up—a randomized comparison. (In German)]. *Z Kardiol*. 1994;83 Suppl 5:109–116..
20. Reimold SC, Cantillon CC, Friedman PL, et al. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1993;71(7):558–563. doi: 10.1016/0002-9149(93)90511-a.
21. Coplen SE, Anman EM, Berlin JA, et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: a meta-analysis of randomized control trials. *Circulation*. 1990;82(4):1106–1116. doi: 10.1161/01.cir.82.4.1106.
22. Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, et al. Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy. A multi-center, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Circulation*. 1989;80(6):1557–1570. doi: 10.1161/01.cir.80.6.1557.
23. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, et al. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(3):527–532. doi: 10.1016/0735-1097(92)90003-6.
24. Juun-Moller S, Edvardson N, Rehnqvist-Ahlberg N. Sotalol direct quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation. *Circulation*. 1990;82(6):1932–1939. doi: 10.1161/01.cir.82.6.1932.
25. Искендеров Б.Г., Рахматуллово Ф.К. Структурные и электрофизиологические показатели функции сердца при пароксизмальной мерцательной аритмии // *Терапевтический архив*. — 2001. — Т.73. — №12. — С. 52–56. [Iskenderov BG, Rakhmatullovo FK. Strukturnyye i elektrofiziologicheskiye pokazateli funktsii serdtsa pri paroksizmal'noy mertsatel'noy aritmii. *Ter arkh*. 2001;73(12):52–56. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Попова Екатерина Петровна, к. биол. н., доцент кафедры фармакологии [*Ekaterina P. Popova*, candidate of biological Sciences, Associate Professor]; **адрес:** 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[address: 8/2 Trubetskaya str., 119991 Moscow, Russia]; **e-mail:** kispo-pharm@mail.ru, **SPIN-код:** 5789-0451, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1717-730X>

Богова Ольга Таймуразовна, д.м.н., профессор кафедры [*Olga T. Bogova*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** bogova.olga@yandex.ru, **SPIN-код:** 6116-0120, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5406-7225>

Чандирли Севда Айдыновна, к.м.н., доцент кафедры РАН [*Sevda A. Chandirli*, MD, PhD]; **e-mail:** cha-seva2@yandex.ru, **SPIN-код:** 8633-9570, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1869-0869>

Шуэб Айшат Ахмедовна [*Ayshat A. Shueb*]; **e-mail:** Maritta40@mail.ru, **SPIN-код:** 2775-0367, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4451-5893>

Пузин Сергей Никифорович, д.м.н., профессор, академик РАН РАН [*Sergey N. Puzin*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** s.puzin2012@yandex.ru, **SPIN-код:** 2206-0700, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1030-8319>

Сычёв Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор РАН [*Dmitry A. Sychev*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** dimasychev@mail.ru, **SPIN-код:** 4525-7556, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Фисенко Владимир Петрович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vladimir P. Fisenko*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** vpfisenko@mail.ru, **SPIN-код:** 5187-6425, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9080-5763>

Х.П. Тахчиди¹, М.А. Грачева², А.А. Казакова^{1, 2},
А.В. Стрижебок¹, Н.Н. Васильева²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, Москва, Российская Федерация

Роль современных информационных технологий в реализации образовательных программ для детей с нормальным состоянием зрительных функций и с офтальмопатологией

На сегодняшний день в образовательном процессе привычные бумажные источники информации все больше уступают место электронным устройствам — смартфонам, планшетах, ридерам и мониторам компьютеров. Широкие возможности в использовании обучающих интерактивных программ, положительное влияние на когнитивные функции учащихся, повышение концентрации активного внимания на учебном материале, усиление мотивированности к обучению являются важными преимуществами электронных устройств. Особое значение современные электронные устройства имеют для слабовидящих учащихся, позволяя им получать образование, полностью соответствующее образованию учащихся, не имеющих ограничений по возможностям здоровья. В обзоре приведено описание существующих типов дисплеев, перечислены основные их характеристики, которые могут влиять на состояние зрительных функций и зрительную работоспособность. Приведены действующие на сегодняшний день санитарно-гигиенические требования к зрительной работе учащихся как с нормальным состоянием зрительных функций, так и с тяжелой офтальмопатологией, содержащие основные положения, но не учитывающие, однако, всего разнообразия используемых сейчас и появляющихся новых электронных устройств. В связи с этим подчеркивается перспективность исследований в области влияния современных технических средств на зрительную систему и разработки соответствующих рекомендаций к их использованию в организации образовательного процесса.

Ключевые слова: эргономика зрения, слабовидение, электронные учебники, инклюзивное образование.

(Для цитирования): Тахчиди Х.П., Грачева М.А., Казакова А.А., Стрижебок А.В., Васильева Н.Н. Роль современных информационных технологий в реализации образовательных программ для детей с нормальным состоянием зрительных функций и с офтальмопатологией. *Вестник РАМН.* 2020;75(2):144–153. doi: 10.15690/vramn1186

H.P. Tahchidi¹, M.A. Gracheva², A.A. Kazakova^{1, 2}, A.V. Strizhebok¹, N.N. Vasilyeva²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Institute for Information Transmission Problems (Kharkevich Institute) Russian Academy of Sciences,
Moscow, Russian Federation

The Role of Modern Information Technologies in the Educational Programs for Children with Normal Visual Functions and with Ophthalmopathy

Today, in the educational process, the usual paper sources of information are increasingly giving way to electronic devices: smartphones, tablets, E-readers and computer monitors. Currently, in the field of cognitive activity continues active development in the field of cognitive science. Extensive opportunities in the use of interactive training programs, a positive impact on the cognitive functions of students, increasing the concentration of active attention on educational material, increasing motivation for learning are important advantages of electronic devices. Of particular importance are modern electronic devices for visually impaired students, allowing them to receive an education that is fully consistent with the education of students who do not have restrictions on health opportunities. The review describes the existing types of displays, lists their main characteristics that can affect the state of visual functions and visual performance. The current sanitary and hygienic requirements for the visual work of students with normal visual functions, and with severe ophthalmopathy, containing the basic provisions, but not taking into account, however, the diversity of currently used and emerging new electronic devices. In this regard, it emphasizes the prospects of research in the field of the impact of modern technology on the visual system and the development of appropriate recommendations for their use in the organization of the educational process.

Keywords: visual ergonomics, low vision, e-books, inclusive education.

(For citation): Tahchidi HP, Gracheva MA, Kazakova AA, Strizhebok AV, Vasilyeva NN. The Role of Modern Information Technologies in the Educational Programs for Children with Normal Visual Functions and with Ophthalmopathy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(2):144–153. doi: 10.15690/vramn1186

Введение

На современном этапе развития и совершенствования системы образования одним из актуальных направлений медицинских и педагогических исследований во всем мире является поиск путей оптимизации учебного процесса для достижения наибольшей эффективности обучения при условии выполнения мер, направленных на сохранение здоровья учащихся, в частности на сохранение зрительных функций.

Специфика влияния нагрузок на орган зрения в электронной среде недостаточно изучена, так как такой стремительный рост числа электронных средств не имел места в предыдущие периоды. В то же время известно, что электронные средства способствуют удержанию внимания учащихся на экране монитора, повышению зрительной концентрации, тем самым существенно увеличивая длительность работы органа зрения. В процессе внедрения электронных образовательных ресурсов в учреждениях образования важно уделить внимание проведению наблюдений и исследований, посвященных тому, как они могут влиять на изменение рефракции глаза, с целью обсуждения правил безопасного использования электронных устройств и нормирования контакта с электронными ресурсами. Важность рассмотрения данного круга вопросов возрастает в связи с расширением современных представлений о факторах риска развития близорукости у детей. Так, в современной теории патогенеза миопии интенсивная длительная работа на близком расстоянии (как с электронным, так и с бумажным источником информации) может быть одним из определяющих факторов развития и прогрессирования заболевания [1, 2]. При этом контроль за использованием электронных устройств снижает риск развития миопии более чем в два раза.

Информационные компьютерные технологии в последнее время стали одним из наиболее популярных средств обучения. Это связано не только с активным развитием данной отрасли, но и с высокой эффективностью применения электронных обучающих устройств в психолого-педагогическом сопровождении детей.

Новое направление в педагогике — когнитивное обучение — базируется на достижениях в области когнитивной психологии, включающей процессы получения информации о мире, ее хранения в памяти и влияния полученных знаний на внимание и поведение. Современные исследования в области когнитивного обучения направлены на изучение возможностей совершенствования когнитивной деятельности учащихся при использовании особых программ образования. При этом основная цель методов когнитивного обучения заключается в развитии всей совокупности интеллектуальных способностей и стратегий. Когнитивное обучение направлено на развитие внимания, памяти, восприятия, мыслительной способности и воли [3].

Большое значение когнитивное обучение имеет для успешного получения знаний детьми с ограниченными возможностями здоровья, например слабовидящими. Для успешного обучения и воспитания слабовидящих детей необходимо учитывать глубину зрительных нарушений, особенности развития, офтальмогигиенические требования к условиям обучения, развивать функциональные возможности зрения, осязания, слуха [4]. В этой связи информационные инструменты и технологии открывают новые перспективы специальной поддержки и создания обходных путей помощи ребенку, стимулирования его когнитивного развития, формирования навыков взаимо-

действия с внешним миром, развития жизненной компетенции и социальной состоятельности [5].

Современные достижения в области разработки электронных развивающих и образовательных технологий открыли широкие возможности их применения при реализации образовательных программ для детей с нормальным состоянием зрительных функций и с офтальмопатологией. В то же время наряду с их бесспорными достоинствами в плане интерактивности, многовариантности, индивидуализированности процесса обучения, возможности непрерывного обновления информационного материала возникают вопросы обеспечения эргономических условий эффективного и безопасного применения средств, физиологичности дисплея для восприятия информации, функционального комфорта, возрастной доступности и соответствия психофизиологическим возможностям детей разного возраста, предупреждения негативных эффектов в зрительной системе при использовании электронных образовательных ресурсов.

Таким образом, становится очевидной важность поиска путей создания оптимальных условий обучения на основе информационных технологий детей не только с нормальным состоянием зрительных функций, но и с офтальмопатологией различной степени тяжести как важного фактора реализации их особых образовательных потребностей.

Общие преимущества использования современных технических средств в обучении

Использование информационных и коммуникационных технологий в образовательном учреждении направлено, прежде всего, на повышение качества и эффективности образовательной деятельности. Даже на начальных этапах образования, в частности при обучении чтению, в настоящее время предлагается более широко использовать обучающие компьютерные программы и мобильные устройства — планшеты, электронные книги и т.д. Огромное значение навыка чтения в современной жизни побуждает многих исследователей искать наиболее эффективные подходы к созданию программ, помогающих ребенку научиться читать и анализировать прочитанное [6].

Мультимедийность, многовариантность, возможность непрерывного обновления информационного материала, интерактивная система взаимодействия и обеспечение эмоционального комфорта являются тем преимуществом, благодаря которому электронные ресурсы стали широко применяться в организации образовательного процесса. В то же время специфика взаимодействия с компьютером и другими электронными устройствами отличается от традиционных форм, предполагает формирование особой функциональной системы и требует дополнительной мобилизации функциональных возможностей организма детей и подростков.

В связи с этим актуальными являются вопросы влияния компьютерных технологий на развитие детей и функциональное состояние их организма, а также выявление преимуществ использования современных технических средств в обучении.

В работах показано, что современные информационные технологии обладают необходимым потенциалом, обеспечивающим психофизиологическое развитие ребенка. Так, работа за компьютером предполагает одновременный анализ полимодальной информации, что

в свою очередь способствует тренировке зрительных функций, развитию более координированных моторных действий, зрительно-моторной координации, удержанию в памяти значимых стимулов. У детей, использующих технические средства, были выявлены более высокие показатели внимания, активного зрительного восприятия, мышления [7].

Исследование психофизиологической структуры интеллекта, зрительного и зрительно-пространственного гнозиса подростков с разным опытом работы за компьютером показало, что на отдельные компоненты когнитивного развития влияет возраст начала взаимодействия с компьютером. Установлено, что ранний опыт работы за компьютером (ранее 8 лет) формирует определенную стратегию когнитивной деятельности и оказывает стимулирующее влияние на показатели когнитивного развития. У подростков 15–16 лет, которые начали работу за компьютером ранее 8 лет, значимо более высокие показатели выполнения математических и вербальных заданий по сравнению с подростками, которые начали взаимодействие с компьютером после 10 лет. Начало работы за компьютером в 9–10 лет оказывает стимулирующее влияние на формирование зрительно-пространственного гнозиса и зрительной памяти детей, что может быть связано с созреванием к этому возрасту механизмов регуляции мозга и контроля деятельности [8].

В рамках анализируемого вопроса имеются также публикации, в которых отмечается отсутствие позитивного влияния компьютера на когнитивное развитие детей [9, 10].

Существование полярных позиций и анализ проведенных исследований дает основание утверждать, что при оценке влияния современных технических средств на функциональное состояние и развитие детей не всегда учитывались продолжительность взаимодействия ребенка с компьютером, суммарное время, потраченное на компьютер, наличие динамических пауз. В случае четкого регламентирования данного вида деятельности, соответствия процедур санитарно-гигиеническим требованиям и правилам изучаемые показатели находились в пределах возрастных норм.

Некоторые авторы отмечают, что вместе с технологическими достижениями последнего десятилетия изменилось и поведение при чтении: одним из примеров является широкое использование мобильных устройств для обучения. Переход от печатных учебных материалов к электронным книгам оказывает влияние на различные аспекты образовательной практики, и многие исследователи отмечают преимущества использования электронных книг в обучающем процессе [11–13].

Исследователи, занимающиеся проблемами чтения у детей, считают, что в усвоении этого навыка важное значение имеет поведение ребенка во время чтения. В связи с этим была разработана система записи поведения ребенка в процессе чтения и оценивающая беглость чтения, встроенная в электронную книгу. Авторы предлагают более широко использовать электронные учебники в процессе обучения чтению, а также подчеркивают, что электронные книги имеют некоторые функции, которые бумажные учебники не могут предложить, и которые можно эффективно использовать в обучении (включая фотографирование, запись видео или возможность добавления ссылок и комментариев [12, 14–16].

Исследования влияния эмоций на процесс обучения указывают, что негативные эмоции отрицательно коррелируют с внутренней мотивацией и эффективностью

обучения, тогда как положительные эмоции могут обнаружить положительную корреляцию. Следовательно, можно предположить наличие связи между эмоциями и поведением студентов в процессе чтения, и эти аспекты нужно учитывать при разработке обучающих технологий [17, 18].

В образовании мотивация рассматривается как один из важнейших факторов, ведущих к успеху в учебе. Исследователи и практики активно разрабатывают способы мотивировать учащихся, и одним из таких методов является *геймификация* — использование в неигровых контекстах элементов дизайна из игр, таких как значки и рейтинги. При этом исследователи отмечают, что мотивация является неоднородным понятием, состоящим из различных мотивационных типов, и дизайн обучающих программ должен их максимально учитывать. Кроме того, подчеркивается индивидуальная природа мотиваций, в связи с чем большое значение имеют личностные характеристики учащихся [19–21].

В недавнем исследовании была показана эффективность разработанных для электронных книг программ, содержащих в доступной для младших школьников форме информацию об экстремальных ситуациях и обучающих правильно действовать в различных обстоятельствах [22]. В другой работе, посвященной изучению эффективности использования электронных учебников у школьников, были показаны преимущества технологии дополненной реальности в изучении энтомологии. Использование множества фотографий и игровых элементов повышало интерес детей к изучаемой теме и дополнительно мотивировало их к дальнейшему изучению предмета [23].

Преимущества использования современных технических средств в обучении слабовидящих

Наряду с общими преимуществами электронных устройств в образовательном процессе особенно перспективными представляются их возможности в осуществлении инклюзивного образования детей с ограниченными возможностями здоровья, в частности детей с офтальмопатологией различной степени тяжести. К настоящему времени во всем мире около 19 млн детей имеют различные нарушения зрения, из них примерно 7 млн относятся к слабовидящим, а 1,4 млн детей являются необратимо слепыми. Всемирная организация здравоохранения определила и выделила в качестве приоритетной задачи предоставление детям с пониженным зрением специальных вспомогательных устройств и обучение их использованию [24, 25].

Современные мультимедийные учебники и пособия представляют собой обучающую среду, выполняющую не только информационную, обучающую, контролирующую, но и коррекционно-педагогическую функцию. В настоящее время стало очевидным, что решение вопросов, связанных с реализацией дифференциального подхода в комплексном медико-психолого-педагогическом сопровождении детей с нарушениями зрения, построением индивидуальных программ обучения, использованием специфических методов, приемов и средств обучения, невозможно без применения электронных технических средств.

В решение основных проблем охраны зрения детей, коррекции функциональных зрительных расстройств и развития зрительного восприятия определяющий вклад

вносят компьютерные технологии. Возможности современных компьютерных устройств ввода-вывода информации приближаются к функциональным возможностям сенсорного и моторного аппарата человека, а организация активного сенсорно-моторного взаимодействия человека с виртуальной реальностью, анализирующей особенности его зрительной системы и адаптирующей к ним, может помочь автоматизировать процессы тестирования и значительно повысить информативность диагностических методов. Использование компьютерных программ в офтальмологической и тифлопедагогической (от греч. *typhlos* — *слепой*) практике как самостоятельно, так и в комплексе с другими методами демонстрирует хороший положительный результат. Опыт применения сотрудниками Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН таких программ, как «Клинок», «ЧИБИС», «Цветок», в работе с детьми, имеющими функциональные зрительные нарушения, показал, что данные модули позволяют существенно увеличить эффективность лечения и коррекционной работы, сделать результат более стойким [26, 27]. Это связано с широкой вариативностью пространственно-временных параметров изображений путем создания условий для селективной стимуляции разных зрительных механизмов и индивидуальной оптимизации воздействия. Для детей наиболее существенно то, что большинство интерактивных компьютерных программ позволяет превратить процесс коррекции в игру. Компьютерные тренировки и упражнения, с одной стороны, достаточно жестко регламентируют действия ребенка, дисциплинируя его и побуждая к оптимизации ориентировочно-поисковой деятельности, с другой — позволяют индивидуально регулировать параметры процедур в соответствии с особенностями ребенка, гарантируя ему успех, повышая уверенность в собственных силах и создавая стимул для дальнейших занятий. Это способствует тренировке не только зрительных функций, но и внимания, умственных способностей, памяти, эмоционально-волевых качеств.

С тех пор как планшеты, компьютеры и электронные книги стали широко доступными они все больше включаются в школьное обучение и все чаще находят применение у слабовидящих учащихся, позволяя увеличивать любой текст и изображение без дополнительных оптических устройств и улучшая показатели скорости, точности и понимания текста [28–31]. В исследовании, посвященном возможностям iPad в качестве средства помощи слабовидящим, было обнаружено, что его использование повышает уровень коммуникативности и дает чувство большей уверенности и независимости [29]. Использование увеличительных устройств или книг с крупным шрифтом многими слабовидящими воспринимается негативно, так как это открытая демонстрация их зрительного нарушения. Электронные устройства с аналогичными функциями помогают слабовидящим чувствовать себя не оторванными от социума, а, наоборот, включенными в него, потому что iPad или электронная книга сами по себе не ассоциируются с ограниченными возможностями здоровья, при этом устройство может увеличивать скорость чтения и уменьшать число ошибок [29, 31, 32].

Несмотря на то, что оптические приборы могут помочь детям со слабовидением в процессе обучения, существуют также проблемы и ограничения в связи с трудностями в использовании (особенно пациентами с узким полем зрения и с нецентральной фиксацией), давлением со стороны сверстников, страхом выделиться и отсутствием пользы для выполнения поставленных задач.

Учитывая это, некоторые устройства могут никогда не использоваться, а некоторые — использоваться не в полной мере [33].

Отмечается, что при тестировании испытуемых без выраженных зрительных нарушений скорость чтения с бумажного источника выше, чем при использовании iPad [23]. При сравнении эффективности чтения с бумаги и с электронной книги у слабовидящих показана обратная зависимость [31]. При этом число ошибок было меньше при использовании электронного ресурса, чем при чтении с бумаги. Авторы подчеркивают, что при использовании устройства для чтения испытуемые могли индивидуально контролировать параметры текста — размер, шрифт, цвет, полярность (что важно для детей с повышенной светочувствительностью) и другие, что является большим преимуществом для адаптации детей с разным уровнем зрительных способностей — не только слабовидящих, но и с небольшими зрительными аномалиями.

В связи с растущей популярностью современных электронных технических средств в реабилитации слабовидящих в настоящее время идет активный поиск путей оптимизации возможностей устройств для обучения детей с серьезными зрительными нарушениями. Широко используются функции анализаторов речи (голосовые команды), аудиокниги, возможности настройки контраста и величины изображения и т.д. При этом выбор электронного устройства зависит от характера нарушения. Так, например, для пациентов, желающих читать визуально, важным будет большой размер экрана, который показывает больше текста; для пациента, использующего в большей степени звуковую обратную связь, более удобными будут устройства, которые занимают меньше места; а для пациентов с нарушениями контрастной чувствительности наиболее значимыми будут возможности настройки контраста изображения. Необходимо также учитывать цели пациента, требования к обучению, что будет способствовать успешному использованию конкретного устройства. Например, при чтении электронной книги пациенты могут только увеличивать текст и изменять стиль шрифта на экране. Планшеты являются более универсальными устройствами, чем электронные книги, но более дорогостоящими. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, какие функции электронных устройств наиболее значимы для обучения детей с офтальмопатологией, принимая во внимание их центральную остроту зрения, поле зрения и состояние контрастной чувствительности [34].

Компьютерный зрительный синдром

Несмотря на преимущества современных технологий в процессе образования, нужно учитывать и негативное влияние их использования без соблюдения определенных гигиенических требований. Набор симптомов, возникновение которых принято ассоциировать с негативным влиянием использования дисплеев при зрительной работе, объединяют под термином «компьютерный зрительный синдром». Компьютерный зрительный синдром — это ухудшение зрения, вызванное излишне проведенным за компьютером временем, стойкие астероидические явления, головные боли, снижение остроты зрения, боль в глазах, ощущение инородного тела [35, 36]. Компьютерный зрительный синдром признан актуальной проблемой во всем мире, хотя основные причины и физиологические механизмы его возникновения

до сих пор не выяснены. Симптомы синдрома принято делить на четыре группы [37]:

- 1) зрительные (visual);
- 2) экстраокулярные (externalocular);
- 3) интраокулярные (internalocular);
- 4) скелетно-мышечные (musculoskeletal).

К зрительным симптомам относят двоение, нечеткое изображение, трудности с фокусировкой; к экстраокулярным — сухой глаз, раздражение глаз, жжение; к интраокулярным — боль в глазах, напряжение; к скелетно-мышечным — напряжение и боль в шее, спине, кистях и плечах.

По данным разных авторов, от 65 до 70% взрослых пользователей персонального компьютера имеют симптомы компьютерного зрительного синдрома. Признаки стойкого зрительного утомления отмечаются также у младших школьников при длительной продолжительности компьютерных занятий [35, 38].

В исследовании, проведенном при участии студентов, утверждается, что активное внедрение компьютерных технологий в учебный процесс создает для обучающегося ряд проблем офтальмоэргонимического характера, связанных со спецификой изображения на дисплее. Так, у молодых людей 18–24 лет, работающих более 2,5 ч в день с электронными учебниками, в 65% случаев развиваются симптомы компьютерного зрительного синдрома независимо от типа электронного учебника, у 65% молодых людей уже имеются его признаки [39].

Основные факторы, влияющие на возникновение компьютерного зрительного синдрома, делят на средовые и внутренние. К факторам среды относят плохое освещение, неудачное положение дисплея и расстояние при работе с устройством, слишком маленький размер шрифта; к внутренним факторам принято относить состояние зрения пациента: отсутствие оптимальной коррекции аметропии, нарушения движений глаз, нарушения аккомодации и вергенции, трудности с фокусировкой объектов, качество слезной пленки. При этом компьютерный зрительный синдром может быть обусловлен как одним, так и несколькими факторами [37].

Актуальным вопросом является возможность предупреждения и преодоления симптомов компьютерного зрительного синдрома. Е. Ефимова и соавт. [39] исследовали возможность медикаментозной коррекции жалоб зрительного профиля с помощью препарата Мидримакс. Показано, что после инстилляций препарата у всех пациентов с компьютерным синдромом уменьшались частота и степень выраженности проявлений астенопии, повышались острота зрения и объем абсолютной аккомодации, отмечались объективное снижение напряжения аккомодации, а также положительная динамика основных параметров аккомодограммы [39].

Специалистами предлагаются следующие направления в предупреждении и устранении явлений компьютерного синдрома: оптимальная коррекция аметропии, коррекция гетерофории, тренировки фузии, контроль частоты морганий, тренировки аккомодации, использование увлажняющих глазных капель, правильный подбор комфортных контактных линз и правильная организация рабочего места. Соблюдение этих рекомендаций способствует созданию эргономичных условий зрительной работы. Однако при разработке рекомендаций по работе с электронными устройствами необходимо учитывать особенности каждого из существующих в настоящее время устройств.

Электронные устройства

Краткое описание существующих типов дисплеев

Современные устройства для чтения делятся на следующие типы:

- электронные ридеры (несветящиеся устройства, использующие технологию электронных чернил; в англоязычной литературе обычно упоминаются как E-ink, E-reader или electroforetic reader);
- смартфоны, планшеты (liquid crystal display — жидкокристаллические мониторы, LCD; AMOLED — светящиеся дисплеи, используемые на близком — 30–40 см — расстоянии, как книга);
- мониторы компьютеров и ноутбуков (LCD, дисплеи на основе электронно-лучевой трубки и другие светящиеся дисплеи, используемые на расстоянии 50–70 см).

При анализе сравнительной литературы по зрительной нагрузке очень важно учитывать тип использованного в эксперименте дисплея, так как они значительно различаются по ключевым параметрам.

Считается, что основными факторами, влияющими на усталость при чтении с дисплеев, могут быть:

- светимость экрана;
- спектральный состав света дисплея;
- мерцание экрана (частота обновления);
- высота дисплея (чем выше расположен дисплей, тем больше площадь открытой поверхности глаза и, соответственно, интенсивнее испарение слезной влаги).

Анализ публикаций по сравнению влияния типов дисплеев

Для оценки влияния типов дисплеев на зрительную систему используют различные методики, например, регистрацию электроэнцефалограммы, оценку критической частоты слияния мельканий, частоты морганий, удобочитаемости (эффективности чтения), а также субъективные анкетирования.

Критическая частота слияния мельканий — это показатель временной контрастной чувствительности, соответствующий частоте, при которой отдельные мелькания стимула сливаются и воспринимаются как постоянно светящийся стимул. Этот показатель часто используется для оценки зрительной усталости в отечественных и зарубежных работах.

В ряде работ, посвященных оценке показателя критической частоты слияния мельканий при работе с разными электронными устройствами, не было получено значимых различий [23, 40]. При этом показано достоверное снижение критической частоты слияния мельканий после продолжительного чтения как с электронного устройства (независимо от типа), так и с бумаги [40]. Однако в одной из работ все же было показано достоверно более выраженное снижение критической частоты слияния мельканий при чтении с LCD-дисплея, чем при чтении с бумаги [41]. Можно заключить, что напряженная зрительная работа с любым источником информации (в том числе и с обычными печатными) снижает показатель критической частоты слияния мельканий, однако для получения достоверных данных о различиях этого влияния между разными типами устройств и бумажными носителями требуются дополнительные исследования.

Для оценки утомления испытуемых при различных видах деятельности часто используется метод электроэнцефалографии. В недавней работе, посвященной сравне-

нию ридера, компьютерного дисплея и бумажного текста, авторы использовали интересную методику чтения алогичного текста для того, чтобы испытуемые внимательнее вчитывались в текст (из-за отсутствия логических связей читающий должен именно анализировать читаемое, а не предугадывать сюжет) [42]. Оценивали показатели электроэнцефалограммы, электрокардиограммы, электроокулограммы и самочувствие по субъективной шкале самочувствия до и после чтения текста объемом 4000 знаков. По результатам анализа электроэнцефалограммы авторы делают вывод о большей утомляемости испытуемых при чтении с ридера и монитора в сравнении с чтением с бумаги. При оценке электроокулограммы было показано большее число прогрессивных саккад (от фр. *saccade* — *рывок, толчок*) при чтении с листа, что, по гипотезе авторов, может объясняться привычкой к предварительному сканированию строки при чтении с бумаги. Результаты анализа электрокардиограммы не показывают достоверных закономерностей.

Для оценки зрительной работоспособности в настоящее время используется такой показатель, как *удобочитаемость* (в зарубежных публикациях — *readability*). Обычно под этим термином понимают производную зрительной работоспособности в задачах чтения: испытуемым даются для прочтения отрывки текста, учитывается скорость прочтения и/или число сделанных ошибок, в некоторых работах к этому добавляют регрессивные движения глаз (возвраты в начало уже прочитанной строки). Однако следует отметить, что такие параметры очень сильно зависят от квалификации читателя, возраста читателя, объема текста, типа шрифта и т.д. [43].

Важной характеристикой работы зрительного анализатора при работе с электронными устройствами является частота морганий, которая может снижаться при напряженной зрительной работе, особенно при использовании устройств с задней подсветкой дисплея, что негативно сказывается на формировании слезной пленки и других процессах функционирования органа зрения [44, 45].

Показано, что частота морганий достоверно более низкая при использовании LCD-устройства (планшета) по сравнению с бумажным носителем и электронными чернилами, что согласуется с работами о снижении частоты морганий при работе с устройствами с задней подсветкой дисплея [40]. Некоторые авторы также считают, что работа с монитором компьютера снижает частоту морганий в сравнении с печатными источниками [46]. Однако, по мнению других авторов, в предыдущих исследованиях не всегда сравнивались одинаковые по напряженности (когнитивной нагрузке) зрительные задачи (расслабленное чтение или внимательное чтение) [47]. Очевидно, что сама степень когнитивной нагрузки существенно сказывается на частоте морганий, что важно учитывать при постановке эксперимента и критическом анализе публикаций других авторов. В некоторых работах не было обнаружено достоверных различий по частоте морганий при чтении с компьютера и с бумаги, однако было показано, что при чтении с компьютера испытуемые достоверно чаще делали неполные моргания (не до конца закрывали веко), что может приводить к появлению симптомов компьютерного зрительного синдрома [47, 48].

Еще одним часто используемым и достаточно перспективным методом является анкетирование о субъективных ощущениях (например, шкала самочувствия) и субъективном предпочтении типа учебника [40, 42]. Так, например, по шкале субъективного предпочтения школьники (12–14 лет) предпочитали использовать ридер

с электронными чернилами, затем указывались печатный носитель и компьютер [42]. Взрослые испытуемые (средний возраст 27 лет) большее предпочтение отдавали печатному источнику, как и испытуемые-студенты [49].

По оценке субъективного зрительного утомления в работе P. Lin с соавт. не обнаружено различий при чтении с LCD, ридера (E-ink) и бумажного носителя [23]. Однако в другом исследовании был показан достоверно более высокий уровень зрительного утомления при использовании LCD-дисплея, а различий между E-ink и бумагой обнаружено не было [40]. Различия в результатах авторы статьи считают влиянием разной продолжительности чтения.

Эргономические рекомендации для работы с электронными устройствами

Вопросы гигиенического нормирования и разработки здоровьесберегающих технологий взаимодействия ребенка с электронными устройствами находятся в числе приоритетных.

Изучение соматического и психофизиологического статуса современных детей и подростков указывает на наличие определенной тенденции к ухудшению состояния их здоровья, астенизации и невротизации по сравнению с исследованиями такого же контингента детей десятилетней давности [49]. Данную тенденцию нередко связывают не только с возрастающей интеллектуальной нагрузкой на детей, но и с активным использованием в быту и образовательной среде электронных мультимедийных средств и компьютерных игр.

Характер взаимодействия с компьютером или другими электронными устройствами отличается от традиционных учебных занятий и предполагает формирование особого динамического стереотипа и дополнительной мобилизации функциональных возможностей организма детей. Высокая пластичность нервной системы в детском возрасте, гетерохронное созревание различных сенсорных и моторных механизмов обеспечивают постепенное их вовлечение в функциональные системы, обеспечивающие освоение нового вида деятельности, связанного со взаимодействием с электронными ресурсами. В то же время нарушение границ выносливости к воздействию факторов у детей могут приводить к расстройствам функционального характера и отклонениям в состоянии их здоровья. Например, в качестве причин развития миопии ученые все чаще называют влияние окружающей среды и образования на показатели рефракции и аккомодации. Показано, что продолжительность работы на близком расстоянии и интенсивность зрительной нагрузки, что часто имеет место при использовании компьютера или мобильных устройств, может быть одним из определяющих факторов риска развития миопии [1]. В исследованиях, указывающих на возникновение спазма аккомодации, зрительного утомления, раздражения глаз, снижение зрительных функций, появление головных болей, изменение продолжительности и качества сна у детей, подчеркивается корреляция этих функциональных нарушений с чтением в пониженных условиях освещения, снижением физической активности, продолжительностью и интенсивностью использования электронных устройств или другой зрительной работы вблизи, несоблюдением правил дозирования зрительной нагрузки в зависимости от возраста обучающихся. Однако это относится как к электронным, так и к бумажным носителям информации. Показано, что контроль поведенческих факторов развития миопии (время активного пребывания детей на свежем

воздухе, регламентирование длительности и интенсивности зрительной нагрузки вблизи, достаточное время сна, контроль за использованием цифровых технологий) снижает риск ее развития более чем в два раза [1].

Из рассмотренных сравнительных данных видно, что однозначных результатов, говорящих в пользу того или другого типа подачи текстовой информации, пока нет. В связи с активным развитием и совершенствованием различных средств просмотра и типов дисплеев, разумеется, необходимо продолжать работы по оценке их влияния на зрительную систему, как и работы по поиску наиболее чувствительных параметров для оценки такого влияния.

По мнению М. Безруких и Ю. Комкова [7], работа на компьютере — это особый вид когнитивной деятельности, требующей вовлечения значительных интеллектуальных и физических ресурсов организма. При оценке влияния электронных дисплеев на зрительную систему детей и подростков необходимо учитывать, что гетерохронный характер становления и развития физиологических механизмов в период интенсивного морфофункционального созревания организма обуславливает большую индивидуальную вариабельность функциональных показателей как организма в целом, так и зрительной системы в частности. Различные темпы созревания разных зрительных механизмов в условиях нормативного развития, а также недостаточная их зрелость или нарушения развития у слабовидящих детей в условиях зрительной сенсорной депривации определяют необходимость разработки целостной системы контроля за состоянием зрения детей в условиях информатизации непрерывного образования, а также педагогико-эргономических условий эффективного и безопасного применения средств, информационных и коммуникационных технологий в системе непрерывного образования.

В ходе комплексных исследований выделены показатели, необходимые для успешной работы детей на компьютере: функциональная подвижность нервной системы, точность кинестезического анализа, уровень напряжения аккомодационной системы глаза, уровень зрительной и умственной работоспособности, внимание и кратковременная память [50, 51].

Изучение влияния непрерывной 15-минутной работы на компьютере на функциональное состояние центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, лабильность зрительной системы, умственную работоспособность у детей 7–10 лет продемонстрировало повышение устойчивости физиологических систем организма детей с увеличением их возраста к нагрузкам, связанным с работой на компьютере [50]. В возрастном интервале от 7 до 10 лет была установлена благоприятная динамика показателей зрительно-моторной реакции, критической частоты слияния мельканий, скорости реакции, снижение индекса напряжения со стороны сердечно-сосудистой системы, что свидетельствует о возрастании функциональных возможностей и повышении устойчивости к нагрузкам, связанным с работой на компьютере.

Оценка показателей аккомодационной функции глаза в динамике у детей 6 и 7 лет при работе на компьютере указывает на совершенствование функционирования зрительной системы у 7-летних детей по сравнению с 6-летними. Наряду с объемом аккомодации показательным критерием является критическая частота слияния мельканий. Причем характер динамики показателя критической частоты слияния мельканий в процессе работы на компьютере у детей 6 и 7 лет зависит от исходного уровня: при

величине исходного показателя ниже среднего по группе в процессе работы на компьютере он достоверно не изменяется, а при величине исходного в пределах средней величины и выше наблюдается его снижение от начала к концу работы, что свидетельствует о психофизиологическом напряжении и утомлении. Анализ гендерных различий указывает на то, что работа на компьютере требует неодинаковых нервно-эмоциональных затрат у девочек и мальчиков. Более выраженная реактивность организма на работу с компьютером выявлена у девочек 6 и 7 лет по сравнению с мальчиками того же возраста [50].

Исследование функционального состояния организма детей дошкольного возраста выявило их недостаточную готовность к взаимодействию с компьютером и наличие у части детей трудностей адаптации к этому виду деятельности, которые во многом обусловлены внешними причинами, в частности недостатками организации учебного процесса, несоблюдением гигиенических требований, неподходящей методикой обучения, недоучетом возрастных и психофизиологических возможностей детей данного возраста [51].

Таким образом, в организации учебно-воспитательной работы с детьми, активно осваивающими компьютерные технологии, большое значение имеет учет их индивидуальных возрастно-половых особенностей адаптации к работе на компьютере, разработка режимов занятий в соответствии с уровнем их психофизиологического развития и работоспособности.

В ряде работ были исследованы вопросы обеспечения готовности дошкольников к работе с компьютером и преодоления трудностей их общения с информационными технологиями.

В исследовании Л. Леоновой и соавт. [51] была показана эффективность активной функциональной подготовки дошкольников к занятиям на компьютере, включающей комплекс тренировок для целенаправленного развития значимых функций, оказало благоприятное воздействие на общую работоспособность детей на начальном этапе их общения с компьютером. Критериями эффективности служили показатели точности кинестезии руки, кратковременной памяти, зрительной работоспособности, утомления.

На сегодняшний день офтальмология, физиология и психофизиология зрения владеют широким набором методик тонкой оценки зрительных параметров. С точки зрения продолжительной работы с учебным пособием, перспективными могут быть оценка аккомодации, микрофлуктуаций аккомодации, зрительной работоспособности, включающей зрительно-моторную реакцию, а также оценка остроты зрения как интегрального показателя работы зрительной системы и бинокулярной координации.

В действующих на сегодняшний день санитарно-эпидемиологических требованиях к условиям и организации обучения в общеобразовательных учреждениях (СанПиН 2.4.2.2821-10, действующий с 01.09.2011) предусмотрены общие требования к условиям зрительной работы (требования к естественному и искусственному освещению, продолжительности зрительной нагрузки, учебникам и наглядному материалу), а также рекомендован комплекс упражнений для глаз, направленный на предупреждение развития зрительного утомления, улучшение кровообращения, восстановление аккомодации и тренировку наружных глазных мышц (приложение

№ 5 к СанПиН 2.4.2.2821-10). Кроме того, для создания оптимальных условий обучения детей с ограниченными возможностями здоровья в соответствии с приказом Министерства образования и науки РФ (№ 1598 от 19 декабря 2014) разработан Федеральный государственный образовательный стандарт начального общего образования обучающихся с ограниченными возможностями здоровья (в частности для детей со слабовидением), представляющий собой совокупность обязательных требований при реализации адаптированных основных общеобразовательных программ начального общего образования. Для слабовидящих детей, не имеющих задержки психического развития, предусмотрены варианты стандарта образовательной программы 4.1 и 4.2. Вариант 4.1 предполагает, что слабовидящий обучающийся получает образование, полностью соответствующее по итоговым достижениям к моменту завершения обучения образованию обучающихся, не имеющих ограничений по здоровью, в те же сроки обучения (1–4-е классы). Вариант 4.2 предполагает пролонгированные сроки обучения — пять лет (1–5-е классы).

При реализации как того, так и другого варианта стандарта обязательными являются организация и создание образовательной среды с учетом клинической картины офтальмопатологии обучающихся, состояния основных зрительных функций, индивидуального режима зрительных и физических нагрузок; использование приемов, обеспечивающих снятие зрительного напряжения, профилактику зрительного утомления; доступность учебной информации для зрительного восприятия слабовидящими обучающимися; соблюдение регламента зрительных нагрузок в соответствии с глубиной зрительных нарушений и клинических форм зрительных заболеваний; увеличение времени на выполнения практических работ, в том числе итоговых.

Наряду с общими санитарно-гигиеническими требованиями к зрительной работе учащихся необходимо учитывать, что часть факторов, ассоциированных с компьютерным зрительным синдромом, специфична именно для работы с компьютерными устройствами [52].

В научных изданиях по эргономике и зрению активно ведется дискуссия о выработке рекомендаций по работе с компьютерными мониторами и другими электронными устройствами. В основном они отталкиваются от факторов, ассоциированных с возникновением компьютерного зрительного синдрома, и акцентируют внимание на гигиене зрительной работы [35, 53–55].

В Российской Федерации на сегодняшний день действует национальный стандарт «Эргономические требования к работе с визуальными дисплеями, основанными на плоских панелях: ГОСТ Р 52324-2005 (ИСО 13406-2:2001). Данный стандарт предусматривает требования Международной организации по стандартизации (International Organization for Standardization, ISO, ИСО), разработанные в сотрудничестве с Международной электротехнической комиссией по всем вопросам стандартизации в области электротехники. Данный документ содержит требования к таким параметрам, как яркость дисплеев,

цветовая гамма, показатели временной нестабильности (мелькания), качество текста, размеры объектов, яркий баланс.

Соблюдение этих основных требований необходимо. Однако нужно учитывать, что при современном темпе научно-технического прогресса многие рекомендации, разработанные для электронных устройств несколько лет назад, теряют свою актуальность при появлении новых технических средств. Предлагаемые устройства имеют свои технические преимущества перед предыдущими моделями, что обуславливает необходимость пересмотра старых и разработки новых рекомендаций. В частности, на сегодняшний день ощущается недостаток подробных рекомендаций по работе с электронными книгами и подобными устройствами. Создавать их требуется на основе существующих наработок по эргономике зрительной работы, актуальных исследований воздействия данных устройств на зрительную систему и с учетом постоянного прогресса этой техники.

Заключение

Можно заключить, что по своему влиянию на зрительную систему современные устройства для чтения близки к бумажным книгам, но за счет их интерактивности и расширенных возможностей они более привлекательны и могут дольше удерживать сосредоточенное внимание пользователя. С точки зрения применения этих устройств для обучения и развития когнитивных функций, такая особенность является преимуществом: концентрация активного внимания на учебном материале однозначно повышает результативность обучения.

Существующие на сегодняшний день санитарно-гигиенические требования к зрительной работе учащихся как с нормальным состоянием зрительных функций, так и с тяжелой офтальмопатологией содержат основные положения, не учитывающие, однако, всего разнообразия используемых сейчас и появляющихся новых электронных устройств. В связи с этим представляются необходимыми продолжение исследований в области влияния современных технических средств на зрительную систему и разработка соответствующих рекомендаций к их использованию.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа частично выполнена в рамках государственного задания ИППИ РАН (тема № 0061-2019-0004).

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

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А. Анализ факторов риска развития близорукости в дошкольном и раннем школьном возрасте // *Анализ риска здоровью*. — 2019. — №3. — С. 26–33. [Tarutta EP, Proskuri-

na OV, Tarasova NA, Markosyan GA. Analysis of risk factors that cause myopia in pre-school children and primary school students. *Health risk analysis*. 2019;(3):26–33. (In Russ).] doi: 10.21668/health.risk/2019.3.

2. Saw SM, Katz J, Schein OD, et al. Epidemiology of myopia. *Epidemiol Rev.* 1996;18(2):175–187. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a017924.
3. Табаченко Т.С. Проблемы когнитивного обучения в педагогическом образовании // *Среднее специальное образование.* — 2007. — №2. — С. 2–4. [Tabachenko TS. Problemy kognitivnogo obucheniia v pedagogicheskom obrazovanii. *Srednee spetsial'noe obrazovanie.* 2007;(2):2–4. (In Russ).]
4. Денискина В.З. Особые образовательные потребности детей с нарушением зрения // *Дефектология.* — 2012. — №6. — С. 17–24. [Deniskina VZ. Special educational needs of visually impaired children. *Defektologiya.* 2012;(6):17–24. (In Russ).]
5. Кукушкина О.И., Гончарова Е.Л. Компьютерные развивающие и обучающие игры для детей с ограниченными возможностями здоровья — миссия и особенности // *Воспитание и обучение детей с нарушениями развития.* — 2016. — №8. — С. 16–18. [Kukushkina OI, Goncharova EL. Computer developing and teaching games for children with special educational needs — mission and peculiarities. *Vospitanie i obuchenie detei s narusheniami razvitiia.* 2016;(8):16–18. (In Russ).]
6. Jamshidifarsani H, Garbaya S, Lim T, et al. Technology-based reading intervention programs for elementary grades: an analytical review. *Computers Education.* 2019;128:427–451. doi: 10.1016/j.compedu.2018.10.003.
7. Безруких М.М., Комкова Ю.Н. Функциональное состояние организма детей 15–16 лет в зависимости от возраста начала работы за компьютером // *Новые исследования.* — 2012. — №3. — С. 22–31. [Bezrukikh MM, Komkova YuN. The functional state of children aged 15–16 years, depending on the age of the beginning of work at the computer. *Novye issledovaniia.* 2012;(3):22–31. (In Russ).]
8. Безруких М.М., Комкова Ю.Н. Особенности интеллектуального развития детей 15–16 лет с разным опытом работы за компьютером // *Экспериментальная психология.* — 2010. — Т.3. — №3. — С. 110–122. [Bezrukikh MM, Komkova YuN. Features of the intellectual development of 15–16 year old children with different PC work experience. *Eksperimental'naia psikhologiya.* 2010;3(3):110–122. (In Russ).]
9. Dworak M, Schierl T, Bruns T, Strüder HK. Impact of singular excessive computer game and television exposure on sleep patterns and memory performance of school-aged children. *Pediatrics.* 2007;120(5):978–985. doi: 10.1542/peds.2007-0476.
10. Gentile DA. Pathological video — game use among youth 8 to 18: a national study. *Psychol Sci.* 2009;20(5):594–602. doi: 10.1111/j.1467-9280.2009.02340.x.
11. Lai JY, Chang CY. User attitudes toward dedicated e-book readers for reading: the effects of convenience, compatibility and media richness. *Online Inform Rev.* 2011;35(4):558–580. doi: 10.1108/14684521111161936.
12. Huang YM, Liang TH. A technique for tracking the reading rate to identify the e-book reading behaviors and comprehension outcomes of elementary school students. *Brit J Educat Technol.* 2015;46(4):864–876. doi: 10.1111/bjet.12182.
13. Yalman M. Preservice teachers views about e-book and their levels of use of e-books. *Proc Soc Behavi Sci.* 2015;176:255–262. doi: 10.1016/j.sbspro.2015.01.469.
14. Abbott M, Wills H, Miller A, Kaufman J. The relationship of error rate and comprehension in second and third grade oral reading fluency. *Read Psychol.* 2012;33(1–2). doi: 10.1080/02702711.2012.630613.
15. Darby A, Longmire-Avital B, Chenault J, Haglund M. Students motivation in academic service-learning over the course of the semester. *College Student J.* 2013;47(1):185–191.
16. Kim, YS, Park, CH, Wagner RK. Is oral/text reading fluency a «bridge» to reading comprehension? *Read Writ.* 2014;27(1):79–99. doi: 10.1007/s11145-013-9434-7.
17. Pekrun, R, Goetz T, Frenzel AC, et al. Measuring emotions in students' learning and performance: the Achievement Emotions Questionnaire (AEQ). *Contem Educati Psychol.* 2011;36(1):36–48. doi: 10.1016/j.cedpsych.2010.10.002.
18. Ainley M, Hidi S. Interest and enjoyment. In: International Handbook of Emotions in Education. Routledge Handbooks Online; 2014. Pp. 205–227. doi: 10.4324/9780203148211.ch11.
19. Pan Y, Gavain M. The continuity of college students' autonomous learning motivation and its predictors: a three-year longitudinal study. *Learning Individual Differences.* 2012;22(1):92–99. doi: 10.1016/j.lindif.2011.11.010.
20. Abramovich S, Schunn C, Higashi RM. Are badges useful in education? It depends upon the type of badge and expertise of learner. *Education Techn Res Dev.* 2013;61(2):217–232. doi: 10.1007/s11423-013-9289-2.
21. Buckley P, Doyle E. Individualising gamification: an investigation of the impact of learning styles and personality traits on the efficacy of gamification using a prediction market. *Computers Education.* 2017;106:43–55. doi: 10.1016/j.compedu.2016.11.009.
22. Tian FJ, Yu CW, Chen CN. Exploration of application for e-books in elementary school disaster prevention education. *Int J Org Inn.* 2018;10(4):54–69.
23. Lin PH, Su YN, Huang YM. Evaluating reading fluency behavior via reading rates of elementary school students reading e-books. *Computer Human Behavior.* 2019;100:258–265. doi: 10.1016/j.chb.2018.10.004.
24. Kong L, Fry M, Al-Samarraie M, et al. An update on progress and the changing epidemiology of causes of child. *J AAPOS.* 2012;16(6):501–507. doi: 10.1016/j.jaapos.2012.09.004
25. Ahmad FK. Use of assistive technology in inclusive education: making room for diverse learning needs. *Transcience.* 2015;(6):62–77.
26. Рожкова Г.И., Подугольников Т.А., Лешкевич И.А., и др. Компьютерное лечение косоглазия и амблиопии с применением случайно-точечных стереограмм // *Вестник офтальмологии.* — 1998. — Т.114. — №4. — С. 28–32. [Rozhkova GI, Podugol'nikova TA, Leshkevich IA, et al. Komp'yuternoe lechenie kosoglazii i ambliopii s primeneniem sluchaino-tochechnykh stereogramm. *Annals of ophthalmology.* 1998;114(4):28–32. (In Russ).]
27. Подугольникова Т.А., Рожкова Г.И. Зрительная работоспособность дошкольников и первоклассников с нормальным и нарушенным бинокулярным зрением. *Дефектология.* 2001. — №2. — С. 56–61. [Podugol'nikova TA, Rozhkova GI. Visual performance of preschool and first-graders with normal and impaired binocular vision. *Defektologiya.* 2001;(2):56–61. (In Russ).]
28. Barker L, Thomas R, Rubin G, Dahlmann-Noor A. Optical reading aids for children and young people with low vision. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD010987. doi: 10.1002/14651858.Cd010987.pub2.
29. Mednick Z, Jaidka A, Nesdole R, Bona M. Assessing the iPad as a tool for low-vision rehabilitation. *Can J Ophthalmol.* 2017;52(1):13–19. doi: 10.1016/j.jcjo.2016.05.015.
30. Gothwal VK, Thomas R, Crossland M, et al. Randomized trial of tablet computers for education and learning in children and young people with low vision. *Opt Vis Sci.* 2018;95(9):873–882. doi: 10.1097/OPX.0000000000001270.
31. McLaughlin R, Kamei-Hannan, C. Paper or digital text: which reading medium is best for students with visual impairments? *J Visual Impairment Blindness.* 2018;112(4):337–350. doi: 10.1177/0145482x1811200401.
32. Kelly M. Use of assistive technology by students with visual impairments: findings from a national survey. *J Visual Impairment Blindness.* 2009;103(8):470–480. doi: 10.1177/0145482x0910300805.
33. Alves CC, Monteiro GB, Rabello S, et al. Assistive technology applied to education of students with visual impairment. *Rev Salud Publica.* 2009;26(2):148–152. doi: 10.1590/s1020-49892009000800007.
34. Crossland MD, Silva RS, Macedo FF. Smartphone, tablet computer and e-reader use by people with vision impairment. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2014;34(5):552–557. doi: 10.1111/opo.12136.

35. Сайдашева Э.И. *Компьютерный зрительный синдром и школьная близорукость: современные подходы к профилактике и лечению*. Учебное пособие. — СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2013. — 32 с. [Saidasheva EI. *Computer vision syndrome and school myopia: modern approaches to prevention and treatment*. Учебное пособие. Saint Petersburg: Severo-Zapadnyi gosudarstvennyi meditsinskii universitet im. I.I. Mechnikova; 2013. 32 p. (In Russ).]
36. Исакова Е.В. Работа с компьютером и компьютерный зрительный синдром // *Вятский медицинский вестник*. — 2011. — №3-4. — С. 32–35. [Isakova EV. Rabota s komp'yuterom i komp'yuternyi zritel'nyi sindrom. *Medical newsletter of Vyatka*. 2011;(3-4):32–35. (In Russ).]
37. Gowrisankaran S, Sheedy J E. Computer vision syndrome: a review. *Work*. 2015;52(2):303–314. doi: 10.3233/wor-152162.
38. Степанова М.И., Сазанюк З.И., Лапонова Е.Д., Лашнева И.П. Компьютерная занятость как фактор риска нарушения здоровья младших школьников // *Российский педиатрический журнал*. — 2013. — №3. — С. 43–47. [Stepanova MI, Sazanuk ZI, Laropova ED, Lashneva IP. Computer employment as a risk factor for health disorders in small school children. *Russian journal of pediatrics*. 2013;(3):43–47. (In Russ).]
39. Ефимова Е.Л., Бржеский В.В., Александрова А.С. Характеристика зрительных расстройств при использовании электронных учебников // *Российский офтальмологический журнал*. — 2015. — Т.8. — №2. — С. 27–33. [Efimova EL, Brjeskii VV, Aleksandrova AS. Visual disorders caused by using electronic textbooks and prospects of their correction (preliminary report). *Rossiiskii oftal'mologicheskii jurnal*. 2015;8(2):27–33. (In Russ).]
40. Benedetto S, Draai-Zrbib V, Pedrotti M, et al. E-readers and visual fatigue. *PLoS One*. 2013;8(12):e83676. doi: 10.1371/journal.pone.0083676.
41. Kang YY, Wang MJ, Lin R. Usability evaluation of e-books. *Displays*. 2009;30(2):49–52. doi: 10.1016/j.displa.2008.12.002.
42. Кучма В.Р., Текшева Л.М., Вятлева О.А., Курганский А.М. Физиолого-гигиеническая оценка восприятия информации с электронного устройства для чтения (ридера) // *Гигиена и санитария*. — 2013. — Т.92. — №1. — С. 22–26. [Kuchma VR, Teksheva LM, Viyatleva OA, Kurganskii AM. Physiological and hygienic assessment of perception of the information from electronic device for reading (reader). *Gigiena i sanitariia*. 2013;92(1):22–26. (In Russ).]
43. Текшева Л.М., Даданова А.А. Современные подходы при разработке гигиенических требований к предъявлению учебной информации на экранах компьютеров // *Здоровье населения и среда обитания*. — 2007. — №2. — С. 38–41. [Teksheva LM, Dadonova AY. Sovremennye podkhody pri razrabotke gigienicheskikh trebovanii k pred'iavleniiu uchebnoi informatsii na ekranakh komp'yutеров. *Zdorov'e naseleniia i sreda obitaniia*. 2007;(2):38–41. (In Russ).]
44. Tsubota K, Nakamori K. Dry eyes and video display terminals. *N Engl J Med*. 1993;328(8):584. doi: 10.1056/nejm199302253280817.
45. Rosenfield M. Computer vision syndrome: a review of ocular causes and potential treatments. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2011;31(5):502–515. doi: 10.1111/j.1475-1313.2011.00834.x.
46. Blehm C, Vishnu S, Khattak A, et al. Computer vision syndrome: a review. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(3):253–262. doi: 10.1016/j.survophthal.2005.02.008.
47. Chu CA, Rosenfield M, Portello JK. Blink patterns: reading from a computer screen versus hard copy. *Optom Vis Sci*. 2014;91(3):297–302. doi: 10.1097/OPX.0000000000000157.
48. Jansen ME, Begley CG, Himebaugh NH, Port NL. Effect of contact lens wear and a near task on tear film break-up. *Optom Vis Sci*. 2010;87(5):350–357. doi: 10.1097/oxp.0b013e3181d951df.
49. Woody WD, Daniel DB, Baker CA. E-books or textbooks: students prefer textbooks. *Computers Education*. 2010;55(3):945–948. doi: 10.1016/j.compedu.2010.04.005.
50. Макарова Л.В., Лукьянец Г.Н., Параничева Т.М., Тюрина Е.В. Влияние компьютерной нагрузки на состояние физиологических функций у детей 7–10 лет // *Физиология человека*. — 2017. — Т.43. — №2. — С. 66–73. [Makarova LV, Luk'yanets GN, Paranicheva TM, Turina EV. Effect of computer work on the state of physiological functions in children aged 7 to 10 years. *Human physiology*. 2017;43(2):177–183. (In Russ).] doi: 10.7868/S0131164617020126.
51. Леонова Л.А., Каралашвили Е.А., Макарова Л.В., Лукьянец Г.Н. Физиологические предпосылки успешного взаимодействия ребенка с компьютером // *Физиология человека*. — 2010. — Т.36. — №2. — С. 67–71. [Leonova LA, Karadashvili EA, Makarova LV, Luk'yanets GN. Physiological prerequisites for successful interaction between child and computer. *Human physiology*. 2010;36(2):179–183. (In Russ).]
52. Матюхин В.В., Шардакова Е.Г., Ямпольская Е.Г., Елизарова В.В. Обоснование физиолого-эргономических мероприятий по снижению развития зрительного утомления при работе с видеодисплейными терминалами // *Анализ риска здоровью*. — 2017. — №3. — С. 66–75. [Matuchin VV, Shar-dakova EG, Yampol'skaya EG, Elizarova VV. Giving grounds for physiological-ergonomic activities aimed at reducing eye fatigue caused by work with visual display terminals. *Health risk analysis*. 2017;(3):66–75. (In Russ).] doi: 10.21668/health.risk/2017.3.08.
53. Kroemer AD, Kroemer KH. *Office ergonomics. Ease and Efficiency at Work*, Second Edition. Boca Raton, CRC Press; 2017. 300 p.
54. Turgut B. Ocular ergonomics for the computer vision syndrome. *Journal of Eye and Vision*. 2018;1(1-2):1–9.
55. Coles-Brennan C, Sulley A, Young G. Management of digital eye strain. *Clin Exp Optom*. 2019;102(1):18–29. doi: 10.1111/cxo.12798.

153

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Тэхчиди Христо Перклович, д.м.н., профессор [Hristo P. Tahchidi, MD, PhD, Professor];

адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1, Ostrovityanova str., 117997 Moscow, Russia];

тел.: +7 (495) 434-33-44, **e-mail:** takhchidi_hp@rsmu.ru, **SPIN-код:** 7699-5089,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0621-5905>

Грачева Мария Александровна, к.б.н. [Maria A. Gracheva, PhD]; **e-mail:** mg.iitp@gmail.com, **SPIN-код:** 1164-7489,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0196-148X>

Казакова Анна Алексеевна [Anna A. Kazakova]; **e-mail:** AnneKazakova@mail.ru, **SPIN-код:** 2648-5849,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5184-5316>

Стрижебок Алла Владимировна [Alla V. Strizhebok]; **e-mail:** astrizhebok@mail.ru, **SPIN-код:** 3058-8712,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7317-0911>

Васильева Надежда Николаевна, д.б.н. [Nadezhda N. Vasilyeva, PhD]; **e-mail:** nvasilyeva@iitp.ru, **SPIN-код:** 6229-5381,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8919-3069>

Н.М. Краснова¹, Е.А. Алексеева², З.А. Рудых²,
Я.В. Чертовских², Т.М. Климова¹, Е.Н. Ефремова³,
А.Ф. Кравченко³, Н.С. Валь³, О.А. Суворова⁴,
С.Ш. Сулейманов⁵, А.И. Венгерский⁶, Д.А. Сычѳв⁴

¹ Медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»,
Якутск, Российская Федерация

² Центр персонализированной медицины ГАУ Республика Саха (Якутия) «Республиканская клиническая больница
№ 3», Якутск, Российская Федерация

³ Научно-практический центр «Фтизиатрия», Якутск, Российская Федерация

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

⁵ Российско-японский медицинский центр «САИКО», Хабаровск, Российская Федерация

⁶ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

Распространенность полиморфизмов гена N-ацетилтрансферазы 2 среди пациентов якутской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания

154

Обоснование. Результаты лечения туберкулеза могут значительно отличаться у отдельных больных. У одних пациентов противотуберкулезная химиотерапия позволяет достичь желаемого терапевтического эффекта, у других она проявляется недостаточным ответом или его отсутствием, развитием нежелательных побочных реакций. Индивидуальная восприимчивость организма человека к действию изониазида обусловлена мутацией гена N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2). Распределение полиморфных аллелей NAT2 широко варьирует в зависимости от расового, географического и этнического происхождения. В настоящее время отсутствуют сведения о распространенности полиморфных вариантов гена NAT2 и типов ацетилирования у пациентов якутской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. **Цель исследования** — оценить вариабельность гена NAT2 и определить фенотипы ацетилирования изониазида у пациентов якутской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в сравнении с нормальной изменчивостью полиморфных вариантов гена в этнических группах азиатского происхождения. **Методы.** Одномоментное обсервационное выборочное исследование проведено среди пациентов якутской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени исследован ряд однонуклеотидных полиморфизмов NAT2*5 (rs1801280, T341C), NAT2*6 (rs1799930, G590A), NAT2*7 (rs1799931, G857A), NAT2*11 (rs1799929, C481T), NAT2*12 (rs1208, A803G), NAT2*13 (rs1041983, C282T). Генетически детерминированную скорость метаболизма рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора NATpred. **Результаты.** Среди изученных однонуклеотидных полиморфизмов, расположенных в гене NAT2, наиболее частыми для якутов оказались варианты NAT2*6 и NAT2*13 с частотой встречаемости 40,9 и 64,4% соответственно. Для анализируемой выборки якутов показаны статистически значимые различия в частоте встречаемости аллельных вариантов полиморфизмов NAT2*5, *11, *12 в сравнении другими популяциями азиатского происхождения (Китай, Япония, Вьетнам). Установлена большая распространенность промежуточного типа ацетилирования (58,3%) среди этнических якутов. **Заключение.** Особенности распределения аллельных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов гена NAT2 и типов ацетилирования изониазида среди пациентов якутской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания свидетельствуют о невозможности экстраполяции данных других популяций азиатского происхождения на группу якутской национальности. Данные фармакогенетического исследования по определению индивидуальной чувствительности к лекарственным средствам у якутов необходимо учитывать в клинической практике для разработки алгоритмов персонализированного применения изониазида, что позволит повысить эффективность и безопасность лечения туберкулеза.

Ключевые слова: якуты, туберкулез, изониазид, фармакогенетика, полиморфизм, NAT2.

(Для цитирования): Краснова Н.М., Алексеева Е.А., Рудых З.А., Чертовских Я.В., Климова Т.М., Ефремова Е.Н., Кравченко А.Ф., Валь Н.С., Суворова О.А., Сулейманов С.Ш., Венгерский А.И., Сычѳв Д.А. Распространенность полиморфизмов гена N-ацетилтрансферазы 2 среди пациентов якутской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Вестник РАМН. 2020;75(2):154–161. doi: 10.15690/vramn1217)

Обоснование

Туберкулез продолжает оставаться глобальной проблемой общественного здравоохранения, так как является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний в мире. Всемирной организацией здравоохранения разработана стратегия по ликвидации туберкулеза к 2035 г. (<https://www.who.int/tb/strategy/ru/>). Одним из ее базовых элементов является комплексный подход

к диагностике и лечению этого заболевания. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, для лечения впервые выявленного лекарственно-чувствительного туберкулеза органов дыхания применяют комбинацию наиболее эффективных противотуберкулезных средств — изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола.

Результаты лечения туберкулеза зависят от индивидуальных особенностей пациентов: у одних пациентов

противотуберкулезная химиотерапия позволяет достичь желаемого терапевтического эффекта, у других ответ на лечение оказывается недостаточным или отсутствует, развиваются побочные реакции. Противотуберкулезная химиотерапия у всех пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по I–III режимам. Несмотря на это, терапевтический эффект в 2016 г. достигался только у 74,3% пациентов, в 2017 г. — у 71,9% (независимо от результатов бактериоскопии при регистрации), при положительном результате микроскопии мокроты — в 64,3 и 62,0% случаях соответственно [1].

Индивидуальная реакция на лекарственные средства обусловлена мутацией генов-ферментов, ответственных за их биотрансформацию, или генов-транспортеров, участвующих в процессах всасывания, распределения, экскреции лекарств. В настоящее время установлен и хорошо изучен генетический полиморфизм для фермента II фазы биотрансформации — N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2). NAT2 отвечает за ацетилирование более 70% лекарственных средств, в том числе изониазида. Фермент NAT2 локализован в цитоплазме клеток, состоит из 290 аминокислотных остатков с молекулярной массой 33кД, кодируется высокополиморфным геном NAT2, известны более

100 разных аллелей гена. Варианты активности NAT2 зависят от однонуклеотидных замен (single nucleotide polymorphism, SNP) в структурной области кодирующего фермента гена [2–4].

Знания о функциональных последствиях SNP в кодирующих участках в существенной степени обогатились в результате применения методов молекулярного моделирования и кристаллизации ферментов N-ацетилтрансферазы — первоначально прокариотической N-ацетилтрансферазы и белков генов NAT2, выделенных у человека [5].

Установлено влияние некоторых однонуклеотидных полиморфизмов в кодирующей области полиморфного гена NAT2 на структуру и функциональные эффекты фермента. Так, SNP G191A (R64W), T341C (I114T), G499A (E167K), G590A (R197Q) и G857A (G286E) снижают активность фермента NAT2; SNP T341C (I114T), A411T (I137F) и G499A (E167K) уменьшают количество фермента за счет образования менее стабильного белка [5, 6].

Комбинации полиморфизмов гена NAT2 приводят к формированию различных типов ацетилирования. Выделяют пациентов (тип ацетилятора) с быстрым (носители 1 или 2 быстрых аллелей), промежуточным (носители 1

N.M. Krasnova¹, E.A. Alekseeva², Z.A. Rudykh², Ya.V. Chertovskiykh², T.M. Klimova¹, E.N. Efremova³, O.A. Suvorova⁴, A.F. Kravchenko³, N.S. Val³, S.Sh. Suleymanov⁵, A.I. Vengerovsky⁶, D.A. Sychev⁴

¹ M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Medical Institute, Yakutsk, Russian Federation

² Republican Hospital no. 3, Center for Personalized Medicine, Yakutsk, Russian Federation

³ Phthisiatry Research-Practice Center, Yakutsk, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁵ SAIKO Russian-Japanese Medical Center, Khabarovsk, Russian Federation

⁶ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Prevalence of Polymorphisms in N-acetyltransferase 2 Gene Among Patients of Yakut Ethnicity Newly Diagnosed with Pulmonary Tuberculosis

Background. Tuberculosis therapy can lead to considerably dissimilar outcomes among individual patients. Some patients benefit from anti-tuberculosis chemotherapy leading to a desired therapeutic effect, while other patients show insufficient or absent response, or develop adverse side effects. Individual response to isoniazid is affected by mutations in the gene encoding N-acetyltransferase 2 (NAT2). Wide variations were observed in distributions of polymorphic NAT2 alleles in human populations depending on race, ethnicity, or geographical origin. No data are available to date on prevalence of NAT2 gene polymorphic variants and acetylation types in Yakut (Sakha) patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. **Aims:** the frequencies of NAT2 polymorphic SNPs as well isoniazid acetylation phenotypes were evaluated in the patient's cohort of Yakut ethnicity with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (PTB). The comparison with other ethnic groups of Asian origin was done. **Methods.** Cross-sectional study was conducted among Yakut patient cohorts with newly identified pulmonary tuberculosis. Using real-time PCR the following SNPs were explored: NAT2*5 (rs1801280, T341C), NAT2*6 (rs1799930, G590A), NAT2*7 (rs1799931, G857A), NAT2*11 (rs1799929, C481T), NAT2*12 (rs1208, A803G), NAT2*13 (rs1041983, C282T). Genetically determined metabolic rates were calculated using NATpred online tool. **Results.** NAT2 SNPs were assessed, namely *5, *6, *7, *11, *12, and *13. The most frequent in Yakut patients were NAT2*6 and NAT2*13 SNPs (40.9% and 64.4%, respectively). Significant differences were detected in frequencies of NAT2 *5, *11, *12 polymorphisms; all studied NAT2 gene polymorphisms showed meaningful differences in genotype and minor allele prevalence rates after comparison between Yakut population and other Mongoloid ethnic groups (populations of China, Japan, Vietnam). High prevalence of intermediate acetylation type among ethnic Yakuts (58.3%) was established. **Conclusions.** Certain distinct differences in allelic variants of NAT2 gene and acetylation type prevalence in patients of Yakut ethnic origin newly diagnosed with pulmonary tuberculosis let conclude that the existing genotyping and phenotyping data from studies among other Mongoloid populations cannot be implicitly extrapolated on Yakut people. Pharmacogenetic data on individual response to drugs in Yakut patients should be made use of in clinical practice, to develop personalized isoniazid administration algorithms, with a final goal to make treatment more effective and safe.

Keywords: yakut, tuberculosis, isoniazid, pharmacogenetics, single-nucleotide polymorphism, human NAT2 protein.

(For citation: Krasnova NM, Alekseeva EA, Rudykh ZA, Chertovskiykh YaV, Klimova TM, Efremova EN, Suvorova OA, Kravchenko AF, Val NS, Suleymanov SSh, Vengerovsky AI, Sychev DA. Prevalence of Polymorphisms in N-acetyltransferase 2 Gene Among Patients of Yakut Ethnicity Newly Diagnosed with Pulmonary Tuberculosis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(2):154–161. doi: 10.15690/vramn1217)

медленной аллели) и медленным (носители 2 медленных аллелей) типом метаболизма лекарственных средств [7, 8].

Наибольшее клиническое значение для выбора дозы изониазида при туберкулезе имеют полиморфизмы *NAT2**5, *6, *7, *11, *12, *13. Полиморфные варианты гена *NAT2**11, *12 и *13 ассоциированы с повышенной скоростью метаболизма изониазида [6, 9], при аллельных вариантах *NAT2**5, *6, *7 ацелирование изониазида замедляется [3, 7, 10]. Распределение полиморфных аллелей *NAT2* широко варьирует в зависимости от расового, географического и этнического происхождения [11–13].

В Республике Саха (Якутия) отмечается положительная динамика в показателях заболеваемости и смертности от туберкулеза, но эпидемиологическая ситуация по туберкулезу продолжает оставаться напряженной. В 2018 г. заболеваемость туберкулезом в Якутии составила 54,3, смертность от туберкулеза — 4,9 случая на 100 000 населения (по ф. №8, с учетом ведомств) [1]. В связи с этим проблемы повышения эффективности и безопасности лечения туберкулеза в Якутии остаются актуальными.

В настоящее время в доступной научной литературе отсутствуют сведения о распространенности полиморфных вариантов гена *NAT2*, типов ферментативной активности *NAT2* среди пациентов якутской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания.

Цель исследования — оценить вариабельность гена *NAT2* и определить фенотипы ацелирования изониазида у пациентов якутской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в сравнении с нормальной изменчивостью полиморфных вариантов гена в этнических группах азиатского происхождения.

Методы

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное обсервационное выборочное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- впервые в жизни установленный туберкулез органов дыхания;
- возраст 18 лет и старше;
- этническая принадлежность: якуты;
- наличие подписанного информированного согласия.

Критерии не включения. В исследование не включали потомков разноэтнических браков. Этническую принадлежность определяли путем самоидентификации пациентов и их родителей, анализировали родословную до второго поколения. В ранее проводимых исследованиях метод самоидентификации в 99,86% случаев продемонстрировал соответствие микросателлитному анализу этнической принадлежности [14].

Условия проведения

Исследование проводили на базе Государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия», Якутск (далее ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия»). В исследовании участвовали пациенты с впервые установленным туберкулезом органов дыхания, соответствовавшие критериям включения, госпитализированные в терапевтическое отделение в период с 1 октября 2018 по 28 февраля 2019 г. для проведения интенсивной фазы противотуберкулез-

ной химиотерапии. От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Генотипирование проводили в Центре персонализированной медицины Государственного автономного учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская клиническая больница № 3», Якутск (далее ГАУ РС(Я) «РКБ № 3»).

Продолжительность исследования

Сроки проведения исследования: октябрь 2018 г. — февраль 2019 г.

Популяция сравнения

Для сравнительного анализа использовали генетические показатели представителей различных этнических групп азиатского происхождения из Центральной, Восточной и Юго-Восточной Азии: дайцев — тайского народа, жителей юго-запада Китайской народной республики (КНР; Сишунань-Дайский автономный округ провинции Юньнань); ханьцев — жителей Пекина (КНР); южных ханьцев — жителей юга КНР; японцев — жителей Токио (Япония); вьетов — жителей Хошимина (Социалистическая Республика Вьетнам). Группы сравнения формировали по принципу географической близости к Республике Саха (Якутия). Данные о частоте аллелей и генотипов полиморфизмов *NAT2* были получены из базы данных Международного банка образцов генома (The International Genome Sample Resource, IGSR; <https://www.internationalgenome.org/>).

Исходы исследования

Основной исход исследования: частота генотипов полиморфных вариантов гена *NAT2*, фенотипы ацелирования изониазида.

Анализ в подгруппах

Анализ в подгруппах не проводился.

Методы регистрации исходов

Генотипирование

Для генетического исследования осуществляли забор 3–4 мл крови из вены локтевого сгиба в вакуумные пробирки с помощью закрытой вакуумной системы (Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd, Китай). Пробирки имели мелкодисперсное напыление антикоагулянта К3 ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота). Забор крови осуществляли на базе ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия». В течение 1 ч пробирки доставляли в генетическую лабораторию Центра персонализированной медицины ГАУ РС(Я) «РКБ № 3».

Из цельной крови выделяли дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) с помощью наборов реагентов ExtractDNA Blood (ЗАО «Евроген», Россия), предназначенных для выделения и очистки геномной ДНК из цельной крови.

Носительство полиморфных вариантов *NAT2**5 (*rs1801280*, *T341C*), *NAT2**6 (*rs1799930*, *G590A*), *NAT2**7 (*rs1799931*, *G857A*), *NAT2**11 (*rs1799929*, *C481T*), *NAT2**12 (*rs1208*, *A803G*), *NAT2**13 (*rs1041983*, *C282T*) определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad, США) с помощью набора реагентов «ГенТест-М *NAT2*» (ООО «НОМОТЕК», Россия).

Генетически детерминированную скорость метаболизма рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора NATpred с учетом 6 SNP в гене *NAT* (<http://nat2pred.rit.albany.edu/help.html#batch>) [15].

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия» от 26.09.2018 г., протокол № 3.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Исследование было проведено сплошным методом среди пациентов (соответствовавших критериям включения), госпитализированных в период с 1 октября 2018 по 28 февраля 2019 г. для проведения интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии в ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия».

Методы статистического анализа данных

Для статистического анализа данных применяли пакет прикладных программ IBM SPSS Statistics версия 23 (лицензия Северо-Восточного федерального университета) с использованием классического критерия χ^2 Пирсона и его модификации с поправкой Йейтса. Проверку соответствия распределения частоты изученных генотипов закону равновесия Харди–Вайнберга, сравнение частоты аллелей и генотипов между якутами и представителями различных этнических групп азиатского происхождения проводили на калькуляторе «Ген-Эксперт» (http://gen-exp.ru/calculator_or.php) с помощью критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты

Участники исследования

В исследование были включены 132 пациента якутской национальности с впервые установленным туберкулезом органов дыхания (77 женщин, 55 мужчин), госпитализированные в ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия» в период с 1 октября 2018 по 28 февраля 2019 г. Средний возраст участников исследования составил 44,4 (16,9) года.

Основные результаты исследования

Частота генотипов и распределение аллелей изучаемых полиморфизмов гена *NAT2* среди пациентов якутской национальности представлены в табл. 1. Рас-

пределение частоты генотипов соответствовало закону Харди–Вайнберга.

При генотипировании мутации гена *NAT2* отсутствовали в 25 (18,9%) случаях. Наиболее часто встречаемыми полиморфными вариантами среди якутов являлись *NAT2*6*, *NAT2*13* — 40,9 и 64,4% соответственно. Минорный аллель Т полиморфного варианта гена *NAT2*13* (*C282T*) был установлен у 48 (36%) якутов, при других полиморфизмах гена *NAT2* частота обнаружения минорного аллеля варьировала от 16 до 22% (см. табл. 1).

При определении фенотипа ацетилирования установлено, что среди якутов распространен промежуточный тип ацетилирования — 77 (58,3%) пациентов. У 30 (22,7%) якутов определялся медленный тип ацетилирования, у 25 (18,9%) — быстрый тип.

Промежуточные и медленные ацетиляторы чаще являлись носителями однонуклеотидных полиморфизмов *NAT2*13* — 58 (75,3%) и 27 (90,0%) случаев соответственно, *NAT2*6* — 36 (46,8%) и 18 (60,0%) соответственно. Среди медленных ацетиляторов преобладали полиморфизмы гена *NAT2*5* — 21 (70,0%), *NAT2*11* — 21 (70,0%), *NAT2*12* — 21 (70,0%) случаев (табл. 2).

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В результате исследования у пациентов якутской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания установлена частота аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена *NAT2*: *NAT2*5* (*rs1801280*, *T341C*), *NAT2*6* (*rs1799930*, *G590A*), *NAT2*7* (*rs1799931*, *G857A*), *NAT2*11* (*rs1799929*, *C481T*), *NAT2*12* (*rs1208*, *A803G*) и *NAT2*13* (*rs1041983*, *C282T*), ассоциированных с изменением скорости биотрансформации изониазида. Наиболее частыми полиморфными вариантами среди якутов являлись *NAT2*6* (*G590A*) и *NAT2*13* (*C282T*) (40,9 и 64,4%) с частотой минорного аллеля А (*NAT2*6*) и аллеля Т *NAT2*13* 22 и 36% соответственно. Среди якутов превалировал промежуточный тип ацетилирования.

Обсуждение основного результата исследования

В настоящее время установлено, что у представителей азиатской расы, проживающих в различных географических зонах, распределение полиморфных вариантов гена *NAT2* отличается от распределения, выявленного

Таблица 1. Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена *NAT2* у якутов с туберкулезом органов дыхания

Полиморфный маркер	Генотип, n (%)			Аллель, %		χ^2	p^*
	T/T	T/C	C/C	T	C		
<i>NAT2*5</i> (<i>T341C</i>)						1,17	0,558
	91 (68,9)	35 (26,5)	6 (4,6)	0,82	0,18		
<i>NAT2*6</i> (<i>G590A</i>)						0,64	0,727
	78 (59,1)	49 (37,1)	5 (3,8)	0,78	0,22		
<i>NAT2*7</i> (<i>G857A</i>)						0,01	0,993
	94 (71,2)	35 (26,5)	3 (2,3)	0,84	0,16		
<i>NAT2*11</i> (<i>C481T</i>)						0,00	1,000
	90 (68,2)	38 (28,8)	4 (3,0)	0,83	0,17		
<i>NAT2*12</i> (<i>A803G</i>)						0,17	0,916
	91 (68,9)	38 (28,8)	3 (2,3)	0,83	0,17		
<i>NAT2*13</i> (<i>C282T</i>)						5,89	0,052
	47 (35,6)	74 (56,1)	11 (8,3)	0,64	0,36		

Примечание. p^* — достигнутый уровень значимости при проверке соответствия распределения равновесию Харди–Вайнберга.

Таблица 2. Распределение полиморфных вариантов гена *NAT2* у якутов с туберкулезом органов дыхания при разных типах ацелирования

Полиморфный маркер	Генотип	Медленный ацелилятор, n (%)	Промежуточный ацелилятор, n (%)	Быстрый ацелилятор, n (%)
<i>NAT2*5 (T341C)</i>	T/T	9 (30,0)	57 (74,0)	25 (100,0)
	T/C	16 (53,3)	19 (24,7)	0
	C/C	5 (16,7)	1 (1,3)	0
<i>NAT2*6 (G590A)</i>	G/G	12 (40,0)	41 (53,2)	25 (100,0)
	G/A	15 (50,0)	34 (44,2)	0
	A/A	3 (10,0)	2 (2,6)	0
<i>NAT2*7 (G857A)</i>	G/G	16 (53,3)	53 (68,8)	25 (100,0)
	G/A	12 (40,0)	23 (29,9)	0
	A/A	2 (6,7)	1 (1,3)	0
<i>NAT2*11 (C481T)</i>	C/C	9 (30,0)	56 (72,7)	25 (100,0)
	C/T	18 (60,0)	20 (26,0)	0
	T/T	3 (10,0)	1 (1,3)	0
<i>NAT2*12 (A803G)</i>	A/A	9 (30,0)	57 (74,0)	25 (100,0)
	A/G	19 (63,3)	19 (24,7)	0
	G/G	2 (6,7)	1 (1,3)	0
<i>NAT2*13 (C282T)</i>	C/C	3 (10,0)	19 (24,7)	25 (100,0)
	C/T	18 (60,0)	56 (72,7)	0
	T/T	9 (30,0)	2 (2,6)	0

158

у представителей европеоидной расы [10]. Большинство опубликованных работ по изучению полиморфизмов гена *NAT2* среди лиц азиатской расы проведены зарубежными исследователями. Согласно проведенным исследованиям, полиморфизм *NAT2*5 (T341C)* наиболее распространен среди лиц европейской расы (от 35 до 55%) [13, 16] и среди представителей Западной Азии (до 40%) [17].

Полиморфизм *NAT2*6 (G590A)* имеет примерно одинаковую распространенность среди людей азиатской, европеоидной и негроидной рас (41,7–58,7%), а *NAT2*7 (G857A)* широко распространен среди представителей азиатской расы, жителей Центральной, Восточной и Юго-Восточной Азии (до 31,8%) [5, 6].

Республика Саха (Якутия) расположена в северо-восточной части Сибири. Якуты составляют половину населения республики (49,91%) и являются самым крупным коренным народом Сибири в границах Российской Федерации. Якуты принадлежат к центральноазиатскому антропологическому типу североазиатской расы (<https://www.yakutskhistory.net>).

Распространенность шести полиморфных вариантов *NAT2* — 3 медленных (*NAT2*5(T341C)*, *NAT2*6(G590A)*, *NAT2*7(G857A)*) и 3 быстрых (*NAT2*11(C481T)*, *NAT2*12(A803G)*, *NAT2*13(C282T)*) — у якутов ранее не была изучена. В настоящем исследовании установлено, что пациенты якутской национальности в 75% случаев являются носителями полиморфных вариантов гена *NAT2*. Среди якутов наиболее часто регистрировалось носительство аллельных вариантов *NAT2*6 (G590A)* и *NAT2*13 (C282T)* — 40,9 и 64,4% соответственно. Установлена высокая частота носительства *NAT2*5 (T341C)*, *NAT2*11 (C481T)* и *NAT2*12 (A803G)* — 31,1; 31,8 и 31,1%, что не типично для азиатской расы и чаще определяется у лиц европеоидной расы [13].

При анализе комбинаций полиморфных вариантов гена *NAT2* у 1 (0,7%) пациента якутской национальности

регистрировался один полиморфный вариант *NAT2*7*, у 2 (1,5%) пациентов установлены комбинации из четырех полиморфизмов гена — *NAT2*5*, *NAT2*6*, *NAT2*11*, *NAT2*13* и *NAT2*5*, *NAT2*11*, *NAT2*12*, *NAT2*13*.

У 60 (45,4%) якутов определялось носительство двух полиморфных вариантов гена *NAT2*. Комбинация *NAT2*6* и *NAT2*13* регистрировалась у 36 (27,3%) пациентов, *NAT2*7* и *NAT2*13* — у 22 (16,7%), *NAT2*11* и *NAT2*12* — у 1 (0,7%), *NAT2*6* и *NAT2*7* — у 1 (0,7%) пациента.

Одновременное носительство трех аллельных вариантов гена *NAT2* установлено у 24 (18,2%) якутов: так, комбинация *NAT2*5*, *NAT2*11* и *NAT2*12* определялась у 19 (14,4%) пациентов, комбинация *NAT2*6*, *NAT2*7* и *NAT2*13* — у 5 (3,8%). У 20 (15,1%) пациентов определялось сочетание пяти аллельных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов гена *NAT2*: комбинация полиморфизмов *NAT2*5*, *NAT2*7*, *NAT2*11*, *NAT2*12* и *NAT2*13* определялась у 11 (8,3%) пациентов, комбинация *NAT2*5*, *NAT2*7*, *NAT2*11*, *NAT2*12* и *NAT2*13* — у 9 (6,8%).

При проведении сравнительного анализа установлено, что в изучаемой группе (якуты) частота носительства полиморфизмов *NAT2*5*, *NAT2*11* и *NAT2*12* была статистически значимо выше, чем в группах жителей Китая, Японии и Вьетнама ($p < 0,05$) (табл. 3). У якутов имелись статистически значимые различия в частоте встречаемости полиморфного варианта *NAT2*7* по сравнению с дайцами и японцами ($\chi^2 = 4,25$; $p = 0,040$ и $\chi^2 = 4,06$; $p = 0,044$ соответственно) и *NAT2*13* — с вьетами ($\chi^2 = 0,46$; $p = 0,044$). Других различий в распределении генотипов полиморфизмов гена *NAT2* между сравниваемыми группами не установлено.

При сравнении распространенности гомозиготных генотипов по минорным аллелям изучаемых полиморфных вариантов гена *NAT2* установлено, что якуты статистически значимо чаще являлись носителями генотипа

Таблица 3. Распределение генотипов полиморфных вариантов гена *NAT2* среди представителей других популяций азиатского происхождения

Генотип	Якуты, n (%)	Дайцы, n (%)*	Ханьцы, n (%)*	Южные ханьцы, n (%)*	Японцы, n (%)*	Вьеты, n (%)*
<i>NAT2*5 (T341C)</i>						
T/T	91 (68,9)	84 (90,3)	97 (94,2)	97 (92,4)	100 (96,2)	89 (89,9)
T/C	35 (26,5)	9 (9,7)	6 (5,8)	8 (7,6)	4 (3,8)	9 (9,1)
C/C	6 (4,6)	0	0	0	0	1 (1,0)
<i>NAT2*6 (G590A)</i>						
G/G	78 (59,1)	56 (60,2)	67 (65,0)	58 (55,2)	60 (57,7)	45 (45,5)
G/A	49 (37,1)	32 (34,4)	31 (30,1)	41 (39,0)	39 (33,7)	39 (39,4)
A/A	5 (3,8)	5 (5,4)	5 (4,9)	6 (5,7)	9 (8,7)	15 (15,2)
<i>NAT2*7 (G857A)</i>						
G/G	94 (71,2)	53 (57,0)	69 (67,0)	71 (67,6)	86 (82,7)	65 (65,7)
G/A	35 (26,5)	30 (32,3)	34 (33,0)	29 (27,6)	15 (14,4)	31 (31,3)
A/A	3 (2,3)	10 (10,8)	0	5 (4,8)	3 (2,9)	3 (3,0)
<i>NAT2*11 (C481T)</i>						
C/C	90 (68,2)	84 (90,3)	97 (94,2)	97 (92,4)	100 (96,2)	90 (90,9)
C/T	38 (28,8)	97 (9,7)	6 (5,8)	8 (7,6)	4 (3,8)	8 (8,1)
T/T	4 (3,0)	0	0	0	0	1 (1,0)
<i>NAT2*12 (A803G)</i>						
A/A	91 (68,9)	84 (90,3)	97 (94,2)	96 (91,4)	100 (96,2)	88 (88,9)
A/G	38 (28,8)	9 (9,7)	6 (5,8)	9 (8,6)	4 (3,8)	10 (10,1)
G/G	3 (2,3)	0	0	0	0	1 (1,0)
<i>NAT2*13 (C282T)</i>						
C/C	47 (35,6)	28 (30,1)	41 (39,8)	32 (30,5)	47 (45,2)	23 (23,2)
C/T	74 (56,1)	38 (40,9)	49 (47,6)	51 (48,6)	40 (38,5)	45 (45,5)
T/T	11 (8,3)	27 (29,0)	13 (12,6)	22 (21,0)	17 (16,3)	31 (31,3)

Примечание. * — ресурс <https://www.internationalgenome.org/1000-genomes-browsers>.

C/C *NAT2*5 (T341C)*, генотипа T/T *NAT2*11 (C481T)*, генотипа G/G *NAT2*12 (A803G)* по сравнению с другими представителями азиатской расы ($p < 0,05$) (см. табл. 3). Генотип A/A *NAT2*6 (G590A)* среди якутов встречался статистически значимо реже по сравнению с вьетами ($\chi^2 = 10,49$; $p = 0,005$), также якуты реже являлись носителями генотипа A/A *NAT2*7 (G857A)* по сравнению с дайцами ($\chi^2 = 9,10$; $p = 0,013$), генотипа T/T *NAT2*13 (C282T)* по сравнению с дайцами ($\chi^2 = 16,87$; $p < 0,001$), а также южными ханьцами ($\chi^2 = 7,77$; $p = 0,022$), японцами ($\chi^2 = 8,22$; $p = 0,023$) и вьетами ($\chi^2 = 20,52$; $p < 0,001$) (см. табл. 3).

Проведено сравнение частоты носительства аллелей гена *NAT2* у пациентов якутской национальности и представителей других популяций азиатского происхождения. Этнические якуты статистически значимо чаще являлись носителями минорного аллеля C *NAT2*5 (T341C)*, аллеля T *NAT2*11 (C481T)*, аллеля G *NAT2*12 (A803G)* по сравнению с группами сравнения. У якутов статистически значимо реже встречался аллель A *NAT2*6 (G590A)* по сравнению с вьетами, аллель A *NAT2*7 (G857A)* — по сравнению с дайцами, аллель T *NAT2*13 (C282T)* — по сравнению с дайцами и вьетами.

Тип метаболизма у якутов смещен в сторону промежуточного ацетилирования. Отметим, что установленная частота быстрых и медленных ацетиляторов (более 20%) среди якутов не типична для азиатской расы. Фенотип медленного ацетилирования наиболее часто распростра-

нен в популяциях Европы, Ближнего Востока, Центральной и Южной Евразии, Африки (более 60%), реже — в популяциях Восточной Азии и у коренных американцев (около 10%) [18].

В исследованиях полиморфные варианты гена *NAT2* идентифицированы как факторы риска формирования лекарственно-устойчивых микобактерий туберкулеза и лекарственного поражения печени. Генетические исследования необходимы для прогнозирования эффективности и безопасности применения противотуберкулезных средств. В нескольких метаанализах была подтверждена взаимосвязь между медленным фенотипом гена *NAT2* и развитием изониазидиндуцированным поражением печени [19–22]. Быстрый фенотип ассоциирован со сниженной эффективностью стандартной схемы противотуберкулезного лечения изониазидом и риском развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к изониазиду [23, 24]. Результаты генетического анализа позволяют корректировать дозы изониазида. Снижение дозы препарата у медленных ацетиляторов способствует снижению частоты поражения печени, повышение дозы у быстрых ацетиляторов — улучшению эффективности лечения [25].

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются малый размер выборки и отсутствие контрольной группы из той же популяции. Исследование было проведено сплош-

ным методом среди пациентов якутской национальности, получавших стационарное лечение в ГБУ РС(Я) НПЦ «Фтизиатрия» по поводу впервые выявленного туберкулеза органов дыхания. В среднем за год (по данным 2017–2018 гг.) в Республике Саха (Якутия) впервые туберкулезом органов дыхания заболевает 443 (со стандартным отклонением 9) человека в возрасте 18 и старше лет, из них доля представителей якутской национальности составляет 56%. За 5 мес в исследование было включено 132 пациента, что составляет 53% от числа всех лиц с впервые выявленным (в течение 12 мес) туберкулезом органов дыхания, соответствующих критериям включения. Таким образом, можно предположить, что выборочная совокупность достаточно репрезентативна по отношению к генеральной совокупности больных туберкулезом органов дыхания. В то же время распределение частоты генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов в данной группе не следует считать популяционной частотой, характерной для представителей якутского этноса, несмотря на соответствие равновесию Харди–Вайнберга.

Заключение

Установленные особенности распределения полиморфизмов гена *NAT2* (*5, *6, *7, *11, *12, *13), распространенность типов ацетилирования среди пациентов якутской национальности с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания указывают на то, что нельзя экстраполировать на якутов данные генотипирования и фенотипирования, полученные у других групп представителей азиатской расы. Фармакогенетическое исследование с целью определения индивидуальной чувствительности к лекарственным средствам у якутов необходимо включать в клиническую практику для персонализированного применения изониазида с целью повышения эффективности и безопасности лечения туберкулеза. В дальнейшем планируется провести фармакогенетический

анализ с включением фармакокинетического исследования изониазида для более подробного изучения связи фармакогенетических особенностей с эффективностью и безопасностью терапии туберкулеза у лиц якутской национальности.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Фармакогенетическое исследование выполнено при финансовой поддержке ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница № 3» Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия).

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

Участие авторов. Н.М. Краснова — разработка дизайна исследования, набор участников исследования, написание статьи; Е.А. Алексеева — проведение генотипирования; З.А. Рудых — разработка дизайна исследования, проведение фенотипирования; Я.В. Чертовских — идея проведения исследования, проведение генотипирования, проведение фенотипирования; Т.М. Климова — статистическая обработка данных, проверка и редактирование текста статьи; Е.Н. Ефремова — участие в наборе участников исследования, взятие биоматериала; А.Ф. Кравченко — разработка дизайна исследования, участие в наборе участников исследования; проверка и редактирование текста статьи; Н.С. Валь — участие в наборе участников исследования; О.А. Суворова — статистическая обработка данных; С.Ш. Сулейманов — проверка и редактирование текста статьи; А.И. Венгеровский — проверка и редактирование текста статьи; Д.А. Сычёв — идея проведения исследования, разработка дизайна исследования, проверка и редактирование текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

160

ЛИТЕРАТУРА

1. <https://mednet.ru/>. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России [доступ от 08.06.2019]. [https://mednet.ru/Epidemicheskaya_situatsiya_po_tuberkulezu_v_Rossii]. (In Russ.) Доступно по: https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf. Ссылка активна на 15.01.2020.
2. Jarrar YB, Balasme AA, Jarrar W. Sequence analysis of the N-acetyltransferase 2 gene (*NAT2*) among Jordanian volunteers. *Libyan J Med*. 2018;13(1):1408381. doi: 10.1080/19932820.2017.1408381.
3. Khan S, Mandal RK, Elasbali AM, et al. Pharmacogenetic association between gene polymorphisms and isoniazid induced hepatotoxicity: trial sequence meta-analysis as evidence. *Biosci Rep*. 2019;39(1):BSR20180845. doi: 10.1042/BSR20180845.
4. Fuselli S, Gilman RH, Chanock SJ, et al. Analysis of nucleotide diversity of *NAT2* coding region reveals homogeneity across Native American populations and high intra-population diversity. *Pharmacogenomics J*. 2007;7(2):144–152. doi: 10.1038/sj.tpj.6500407.
5. Hein DW. N-acetyltransferase single nucleotide polymorphisms: Emerging concepts serve as a paradigm for understanding complexities of personalized medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5(4):353–366. doi: 10.1517/17425250902877698.
6. Walraven JM, Zang Yu, Trent JO, et al. Structure/function evaluations of single nucleotide polymorphisms in human N-acetyltransferase 2. *Curr Drug Metab*. 2008;9(6):471–486. doi: 10.2174/138920008784892065.
7. Yadav D, Kumar R, Dixit RK, et al. Association of *NAT2* gene polymorphism with antitubercular drug-induced hepatotoxicity in the Eastern Uttar Pradesh population. *Cureus*. 2019;11(4):e4425. doi: 10.7759/cureus.4425.
8. Сналина Н.Е., Сычев Д.А. Генетические предикторы гепатотоксичности изониазида // *Молекулярная медицина*. — 2018. — Т.16. — №2. — С. 31–36. [Snalina NE, Sychev DA. Genetic predictors of isoniazid hepatotoxicity. *Molecular medicine*. 2018;16(2):31–36. (In Russ.)] doi: 10.29296/24999490-2018-02-04.
9. Zhu R, Kiser JJ, Seifart HI, et al. The pharmacogenetics of *NAT2* enzyme maturation in perinatally HIV exposed infants receiving isoniazid. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(4):511–519. doi: 10.1177/0091270011402826.
10. Zabost A, Brzezińska S, Kozińska M, et al. Correlation of N-acetyltransferase 2 genotype with isoniazid acetylation in polish tuberculosis patients. *Biomed Res Int*. 2013;2013:853602. doi: 10.1155/2013/853602.
11. Dursun R, Dursun HG, Zamani AG, et al. *NAT2* gene polymorphisms in Turkish patients with psoriasis vulgaris. *Biomed Res Int*. 2018;3258708. doi: 10.1155/2018/3258708.

12. Birch KE, Yakimov V, Bjorn-Mortensen K, et al. Study of correlation between the NAT2 phenotype and genotype status among Greenlandic Inuit. *EXCLI J*. 2018;17:1043–1053. doi: 10.17179/excli2018-1671.
13. Sabbagh A, Darlu P, Crouau-Roy B, Poloni ES. Arylamine N-acetyltransferase 2 (NAT2) genetic diversity and traditional subsistence: a worldwide population survey. *PLoS One*. 2011;6(4):e18507. doi: 10.1371/journal.pone.0018507.
14. Tang H, Quertermous T, Rodriguez B, et al. Genetic structure, self-identified race/ethnicity, and confounding in case-control association studies. *Amer J Human Genet*. 2005;76(2):268–275. doi: 10.1086/427888.
15. Kuznetsov IB, McDuffie M, Moslehi R. A web-server for inferring the human N-acetyltransferase-2 (NAT2) enzymatic phenotype from NAT2 genotype. *Bioinformatics*. 2009;25(9):1185–1186. doi: 10.1093/bioinformatics/btp121.
16. Hein DW. N-acetyltransferase 2 genetic polymorphism: effects of carcinogen and haplotype on urinary bladder cancer risk. *Oncogene*. 2006;25(11):1649–1658. doi: 10.1038/sj.onc.1209374.
17. Kurose K, Sugiyama E, Saito Y. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in eastern asians and europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2012;27(1):9–54. doi: 10.2133/dmpk.dmpk-11-rv-111.
18. Hemanth Kumar AK, Ramesh K, Kannan T, et al. N-acetyltransferase gene polymorphisms & plasma isoniazid concentrations in patients with tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2017;145(1):118–123. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_2013_15.
19. Shi J, Xie M, Wang J, et al. Susceptibility of N-acetyltransferase 2 slow acetylators to antituberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2015;16(18):2083–2097. doi: 10.2217/pgs.15.144.
20. Suvichapanich S, Fukunaga K, Zahroh H, et al. NAT2 ultra-slow acetylator and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a genotype-based meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2018;28(7):167–176. doi: 10.1097/FPC.0000000000000339.
21. Wang PY, Xie SY, Hao Q, et al. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(5):589–595. doi: 10.5588/ijtld.11.0377.
22. Zhang M, Wang S, Wilffert B, et al. The association between the NAT2 genetic polymorphisms and risk of DILI during anti-TB treatment: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(12):2747–2760. doi: 10.1111/bcp.13722.
23. Donald PR, Sireg FA, Venter A, et al. The influence of human N-acetyltransferase genotype on the early bactericidal activity of isoniazid. *Clin Infect Dis*. 2004;39(10):1425–1430. doi: 10.1086/424999.
24. Weiner M, Burman W, Vernon A, et al. Low isoniazid concentrations and outcome of tuberculosis treatment with once-weekly isoniazid and rifapentine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(10):1341–1347. doi: 10.1164/rccm.200208-951OC.
25. Golka K, Selinski S. NAT2 Genotype and isoniazid medication in children. *EBio Med*. 2016;11:11–12. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.08.040.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Краснова Наталья Михайловна, к.м.н. [*Nataliya M. Krasnova*, MD, PhD]; **адрес:** Россия, 677000, Республика Саха (Якутия), Якутск, ул. Белинского, д. 58 [**address:** 58 Belinskogo street, 677000 Yakutsk, Sakha Republic (Yakutia), Russia]; **тел.:** +7 (914) 109-40-22, **e-mail:** krasnova14@mail.ru, **SPIN-код:** 8703-8169, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4811-7801>

Алексеева Елизавета Александровна [*Elizaveta A. Alekseeva*]; **e-mail:** elizavetaal@mail.ru, **SPIN-код:** 8918-7035, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6116-5720>

Рудых Зоя Александровна [*Zoya A. Rudykh*]; **e-mail:** vitae003@rambler.ru, **SPIN-код:** 4930-4297, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8212-0150>

Чертовских Яна Валерьевна [*Yana V. Chertovskiykh*]; **e-mail:** yana_chertovski@mail.ru, **SPIN-код:** 8485-9530, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0941-8633>

Климова Татьяна Михайловна, к.м.н. [*Tatiana M. Klimova*, MD, PhD]; **e-mail:** biomeddykt@mail.ru, **SPIN-код:** 2635-0865, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2746-0608>

Ефремова Ефросинья Николаевна [*Efrosiniya N. Efremova*]; **e-mail:** efremovaen@tub.ykt.ru, **SPIN-код:** 3688-9742, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6934-2971>

Кравченко Александр Фёдорович, д.м.н. [*Aleksandr F. Kravchenko*, MD, PhD]; **e-mail:** kravchenkoaf@tub.ykt.ru, **SPIN-код:** 3188-6796, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9210-3407>

Валь Наталья Семёновна, к.м.н. [*Natalia S. Val*, MD, PhD]; **e-mail:** yniit@mail.ru, **SPIN-код:** 1440-4729, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2910-1895>

Суворова Ольга Александровна [*Olga A. Suvorova*]; **e-mail:** olga.a.suvorova@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9661-7213>

Сулейманов Салават Шейхович, д.м.н., профессор [*Salavat Sh. Suleymanov*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** suleymanov-sh@mail.ru, **SPIN-код:** 9047-1399, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3176-2716>

Венгеровский Александр Исаакович, д.м.н., профессор [*Aleksandr I. Vengerovsky*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** pharm-sibgmu@rambler.ru, **SPIN-код:** 8818-0543, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5094-3742>

Сычёв Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [*Dmitry A. Sychev*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** dmitrysychevmapo@gmail.com, **SPIN-код:** 4525-7556, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Д.В. Еникеев, Е.А. Лаухтина, М.Р. Аршиев,
М.С. Тараткин, Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт,
П.В. Глыбочко

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

Лазеры в урологии

С момента внедрения лазерных технологий в медицину многие из них заменили хирургам привычный скальпель. Лазеры также нашли свое применение почти во всех направлениях урологии. Особенности физического воздействия лазерного излучения (коагуляция, достаточные гемостаз и режущие свойства) позволяют характеризовать лазерные операции как безопасные для пациента и удобные для врача, поэтому постоянно проводится не только усовершенствование старых лазерных аппаратов, но и разработка и испытание новых. На сегодняшний день наиболее известные аппараты в урологии — это неодимовый лазер (Nd:YAG), зеленый лазер (Greenlight), диодные лазеры, гольмиевый лазер (Ho:YAG), тулиевый лазер (Tm:YAG) и новый отечественный тулиевый волоконный лазер (TFL). Лазерные технологии прочно занимают свое место среди рекомендуемых методов диагностики и лечения различных урологических заболеваний, таких как доброкачественная гиперплазия предстательной железы, мочекаменная болезнь, опухоли мочевого пузыря. Наряду с этим проводятся лабораторные исследования по применению лазеров в области лапароскопической хирургии и фокальной абляции опухоли простаты. Цель нашей работы — рассказать об устройствах, уже занявших свое место в арсенале уролога, и о наиболее интересных разработках в области лазерной хирургии.

Ключевые слова: лазер, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, лазерная энуклеация, литотрипсия, опухоль мочевого пузыря.

(Для цитирования: Еникеев Д.В., Лаухтина Е.А., Аршиев М.Р., Тараткин М.С., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Глыбочко П.В. Лазеры в урологии. Вестник РАМН. Вестник РАМН. 2020;75(2):162–168. doi: 10.15690/vramn1196)

Исторические аспекты

Первое изложение принципа работы лазерного излучения осуществлено в 1917 г. Альбертом Эйнштейном в одном из исследований, посвященных квантовой теории относительности. Знаменитый физик рассматривал его как «феномен сверхфокусированных световых лучей» и установил, что при столкновении фотона света с атомом той же длины волны (в возбужденном состоянии) последний испускает еще один фотон той же длины волны и в том же направлении, откуда пришел фотон света. Эта концепция описана как «вынужденное испускание атомами вещества квантов электромагнитного излучения». Именно этот принцип положен в основу создания лазеров [1].

Изначально был создан MASER (от англ. microwaves amplification by the stimulated emission — усиление микроволн путем стимулирования излучения) — устройство, работающее по описанному выше принципу, но с использованием другого вида излучения. Технология MASER строилась на слегка измененном принципе, описанном

Эйнштейном, при котором частицы вещества стимулировались микроволнами, а не светом. Эта технология создавалась параллельно двумя группами ученых: группой американских физиков под руководством Ч. Townes и А. Schawlow (1954) и независимо от них группой советских физиков во главе с А. Прохоровым и Н. Басовым [1]. Обе группы ученых в 1964 г. получили Нобелевскую премию по физике [2].

Только по прошествии трех лет после появления MASER американский физик G. Gould разработал оптический квантовый генератор, преобразующий энергию накачки в энергию узконаправленного потока излучения, и первым предложил назвать это устройство LASER (от англ. light amplification by stimulated emission of radiation — усиление света, стимулированное эмиссионным излучением) [1]. Первый работающий лазер создан в 1960 г. группой ученых во главе с Т. Мэманом; в качестве активной среды использовался кристалл искусственного рубина.

Все особенности лазера связаны со средой, на базе которой формируется луч, так называемым активным центром лазера. Некоторые активные центры можно сти-

D.V. Enikeev, E.A. Laukhtina, M.R. Arshiev, M.S. Taratkin, Yu.G. Alyaev,
L.M. Rapoport, P.V. Glybochko

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

The Lasers in Urology

A very rapid development of laser technology lead to the fact that many of them have already replaced surgeons with their usual scalpel. Laser technology has taken a place among the methods of treatment of various urological diseases. The features of the physical effect of laser exposure make it possible to characterize laser surgery as safe for the patient and convenient for the doctor. Therefore, along with the improvement of old laser devices, also the development and testing of new ones is constantly carried out. Nowadays the most commonly used lasers in urology are Nd:YAG, Greenlight, diode, Ho:YAG, Tm:YAG lasers and novel thulium fiber laser (TFL). Laser technology is taking place among the recommended methods for the diagnosis and treatment of various urological diseases, such as benign prostatic hyperplasia, urolithiasis, and bladder tumors. The aim of our review was to talk about laser devices that have already taken a place in the arsenal of urologist and about the most interesting developments in the field of laser surgery.

Keywords: lithotripsy, laser, BPH, kidney, bladder.

(For citation: Enikeev DV, Laukhtina EA, Arshiev MR, Taratkin MS, Alyaev YuG, Rapoport LM, Glybochko PV. The Lasers in Urology. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(2):162–168. doi: 10.15690/vramn1196)

мулировать, воздействуя на них излучением множества частот. Но у каждого вещества есть своя специфическая длина волны, которой обладает луч, сформированный на его основе. Так, в качестве активных центров первого поколения лазеров использовались различные газы — азот, углекислый газ, гелий. В конце 1961 г. исследователи А. Javan, W. Bennett и D. Harriot продемонстрировали первый в мире газовый лазер, в котором активной средой являлись гелий и неон [1].

Один из первых лазеров, созданных на основе твердых кристаллов, — неодимовый лазер — создан на основе кристаллов иттрий-алюминиевого граната. Первые данные о его успешном применении опубликованы в 1964 г. [3].

Потенциал лазеров в медицине раскрылся практически моментально, когда стало понятно, с какой легкостью они прорезают ткани. Сегодня лазер используется как для диагностики, так и во многих сферах практической медицины — хирургии, дерматологии, стоматологии. Нашли лазеры свое применение почти во всех направлениях урологии.

Впервые Parsons провел серию экспериментов по изучению действия лазерного излучения на ткани мочевого пузыря собаки (1966). Спустя два года Mulvanу, используя тот же рубиновый лазер в импульсном режиме, попытался впервые фрагментировать конкремент мочевых путей [1].

Первый лазер, работающий через канал эндоскопа (1968) [4], продемонстрировал возможность совмещения работы лазера с технологиями эндоскопии, необходимыми в решении большинства урологических проблем. Именно этот факт явился ключевым моментом к широкому применению лазеров в урологии.

Лазеры в эндоурологии

Хирургия гиперплазии предстательной железы

В хирургии гиперплазии предстательной железы небольшого объема (до 80 см³) трансуретральная резекция простаты, которая дает развитие таких осложнений, как большой объем кровопотери, синдром трансуретральной резекции, является основной методикой. Именно поэтому в течение последних 20 лет ведется активное изучение и внедрение лазерных технологий, при помощи которых возможно устранение негативных последствий такого вмешательства.

Из первого поколения лазерных систем, широко используемых в настоящий момент в хирургии аденомы простаты, неодимовый лазер (Nd:YAG) вызывал глу-

бокий некроз ткани, поэтому в общемировой практике (с 1980-х годов) от его использования отказались [1]. Несмотря на это, российские ученые показали результаты успешного применения неодимового лазера с длиной волны 1,064 мкм [5].

На смену неодимовому лазеру пришли 5 основных групп лазерных систем: лазеры с генерацией излучения на основе титанил-фосфата калия (potassium titanyl phosphate, KTP) и лития бората (borate lithium, LBO), более известного как зеленый лазер (Greenlight); диодные лазеры; гольмиевый лазер Ho:YAG (с иттрий-алюминиевым гранатом); тулиевый лазер Tm:YAG (с иттрий-алюминиевым гранатом) и совсем недавно — новый отечественный тулиевый волоконный лазер (thule fiber laser, TFL) (табл.) [6].

На сегодняшний день возможно выполнение целого ряда методик с использованием лазерного излучения: вапоризация (испарение ткани под действием сверхвысоких температур), резекция, энуклеация и их комбинации — вапоэнуклеация и вапорезекция [7].

Вапоризация — одна из первых лазерных методик, разработанных для удаления гиперплазии простаты. Техника вапоризации (или абляции) применялась с середины 80-х годов XX века, однако только с появлением зеленого лазера (KTP:YAG или LBO:YAG) она стала настоящим безопасной и эффективной, что дало право рассматривать ее как альтернативу трансуретральной резекции [8]. Американская ассоциация урологов рекомендует проведение вапоризации гиперплазии простаты размером не более 80 см³. Следует отметить, что одним из недостатков методики является высокий процент (до 20%) развития рецидива [9]. По данным систематического обзора, проведенного V. Misrai и соавт. [10], методика фотоселективной вапоризации простаты (photoselective vaporization of the prostate, PVP) характеризуется значительным гемостатическим эффектом, что может быть крайне важно для пациентов с высоким риском возникновения кровотечений, например пациентов, принимающих антикоагулянты.

Первую гольмиевую энуклеацию гиперплазии простаты (HoLEP) с последующей морцелляцией (удаление по частям) аденоматозных узлов провели P. Gillling и соавт. в 1998 г. [11]. Широкое распространение техника энуклеации получила именно с появлением этапа морцелляции.

Длина волны гольмиевого лазера, равная 2,1 мкм, приводит к значительному поглощению лазерного излучения молекулами воды (глубина проникновения лазерного излучения в ткани 0,4 мм). Однако установлено, что во время экспериментов на мягких тканях гольмиевый лазер

Таблица. Характеристики различных видов лазеров, используемых в урологии

Вид лазера	Длина волны, мкм	Целевой хромофор	Режимы	Глубина проникновения излучения, мм
KTP/LBO (зеленый лазер)	0,53	Гемоглобин	Полупрерывный	0,8
Diode	0,94; 0,98; 1,3; 1,4	Вода и гемоглобин	Импульсный и непрерывный	0,5–5
Nd:YAG	1,0	Вода и гемоглобин	Импульсный и непрерывный	4–18
Holmium:YAG	2,1	Вода	Импульсный	0,4–0,7
Thulium:YAG	2,0	Вода	Непрерывный	0,4
Tm-fiber	1,9	Вода	Непрерывный	0,15–0,2

(Ho:YAG) преимущественно «разрывает» ткань формирующимися на конце волокна пузырьками воды, создавая тем самым нежелательные глубокие «резы» без достаточной зоны коагуляции [11]. Результаты метаанализов показали, что HoLEP ассоциирована с высокими функциональными результатами и меньшим количеством осложнений [9]. Результаты сравнения HoLEP со стандартной трансуретральной резекцией простаты подтвердили высокую эффективность и безопасность методики в купе с низким риском развития рецидива (менее 3% в сравнении с 10–15% при резекции) [12].

Наряду с HoLEP развивалась и тулиевая энуклеация (Tm:YAG). Физические свойства тулия (длина волны 2,0 μm, что еще ближе к пиковому поглощению воды), а также главная особенность — возможность работы в непрерывном режиме (continuous mode) — позволили хирургам точнее работать с тканью простаты, снизить частоту и выраженность кровотечений [13].

G. Pirola и соавт. [13] сравнили интра- и послеоперационные результаты HoLEP и тулиевой лазерной энуклеации гиперплазии простаты (ThuLEP). В результате сравнения интраоперационных показателей, таких, например, как время проведения непосредственно энуклеации (75,5 мин при использовании HoLEP и 70,5 мин с ThuLEP) и морцеляции (11,5 мин с использованием HoLEP и 10 мин с ThuLEP), можно говорить об их сопоставимости. Контроль эффективности методик проводился по прошествии 3; 6 и 12 мес наблюдения. Обе техники проявили себя как эффективные и сравнимые между собой в отношении их функциональных результатов (IPSS и Qmax).

Выполнение энуклеации возможно и с использованием диодного лазера (1,4 μm). Сравнительный анализ техники диодной энуклеации и плазмокинетической трансуретральной резекции проведен J. Zhang и соавт. [14]; такие показатели, как длительность операции, продолжительность катетеризации и госпитализации у пациентов, прошедших диодную энуклеацию, выше, при этом показатели IPSS, Qmax, QoL в долгосрочной перспективе (после 12 мес наблюдения) сопоставимы.

Новый отечественный тулиевый волоконный хирургический лазер (TFL) имеет длину волны 1,9 μm, что приводит к четырехкратному увеличению поглощения водой и к меньшей глубине проникновения (до 0,15 мм) по сравнению с гольмиевым лазером (Ho:YAG). Во время лабораторных экспериментов на мягких тканях установлено, что Ho:YAG-лазер «разрывает» ткань формирующимися на конце волокна пузырьками воды, создавая тем самым нежелательные глубокие «резы» (до 1,1 мм) без достаточной зоны коагуляции (максимум до 0,1 мм) [15], в то время как лазер TFL позволяет выполнять максимально точные надрезы мягких тканей без «разрывов» и без повреждения подлежащих структур с одновременной эффективной коагуляцией (до 0,5 мм), что в свою очередь позволяет точно выделить аденоматозный узел в пределах хирургической капсулы [16].

Другая принципиальная особенность нового российского лазера — отказ от использования лампы накачки и стандартных кристаллов (yttrium-aluminium-garnet — *иттрий-алюминиевый гранат*, YAG), применяемых в твердотельных лазерах Ho:YAG, Tm:YAG и GreenLight (KTP:YAG). В новом тулиевом волоконном лазере функцию кристаллов выполняет специальное волокно, легированное тулием, эффективнее передающее энергию, а значит, не требующее водяного охлаждения, что позволяет значительно уменьшить размер лазерного аппарата.

При сравнении функциональных показателей оба источника энергии продемонстрировали схожие результаты. Так, при ретроспективной оценке 551 пациента, 202 из которых выполнена тулиевая волоконная лазерная энуклеация гиперплазии простаты (ThuFLEP), 254 — HoLEP, 95 — монополярная энуклеация гиперплазии простаты (monopolar enucleation of the prostate, MEP), выявлены сравнимые послеоперационные функциональные результаты; минимальные отличия — в продолжительности операций в пользу ThuFLEP, которая составила 72; 76 и 86 мин соответственно ($p < 0,01$) [17]. Также ThuFLEP демонстрирует высокую эффективность в лечении рецидива гиперплазии простаты [18].

Лазерная литотрипсия

Впервые лазерная литотрипсия (Nd:YAG) была представлена в конце 80-х годов прошлого столетия [19]. Гольмиевый лазер (Ho:YAG) после успешного использования в хирургии простаты нашел применение и в лечении уролитиаза [20]. Механизм интенсивной вапоризации воды внутри камня, приводящий к дефрагментации [21], — основное достоинство гольмиевого лазера. Метаанализ исследований гибкой уретероскопии с использованием Ho:YAG-лазера и наружной ударно-волновой литотрипсии проведен Y. Mi и соавт. [22]. Так, при проведении гольмиевой литотрипсии наблюдалась значительно большая эффективность в stone-free rate (состояние, свободное от камней), нежели при выполнении ударно-волновой литотрипсии при удалении камней размером 1–2 см; при этом частота осложнений в обеих группах сравнима.

Кроме того, преимуществом Ho:YAG-лазера является возможность удаления камней всех типов и локализаций [23]. Но результаты отечественных научных работ по применению трансуретральной уретеролитотрипсии при камнях верхней трети мочеточника показывают, что данная процедура сопряжена с определенными техническими трудностями ввиду ограничений процедуры уретероскопии и возможного смещения фрагментов камня в чашечно-лоханочную систему почки, что нередко требует выполнения пиелокаликотрипсии и/или литоэкстракции [23]. В других работах показано еще одно преимущество этого лазера — высокая способность к гемостазу вследствие полной коагуляции сосудов небольшого диаметра, что предотвращает возможность вторичного кровотечения [24].

Спектр возможностей Ho:YAG-лазера при литотрипсии не так давно пополнила так называемая Moses technology — излучение двух лазерных импульсов за короткий период времени для максимальной доставки энергии и, как следствие, более эффективная литотрипсия [25]. Первые проведенные эксперименты показывают возможное ускорение литотрипсии в 2–3 раза и снижение при этом ретропульсии (отбрасывание камня под воздействием лазерных импульсов, мешающего операции) [25].

В настоящее время тулиевый волоконный лазер является потенциальной альтернативой гольмиевому лазеру Ho:YAG, широко применяемому при дроблении конкрементов. Как упоминалось ранее, длина волны тулиевого волоконного лазера (1,9 μm) позволяет добиться абсорбции, в 4 раза превышающей абсорбцию, наблюдаемую при работе Ho:YAG-лазера, что приводит к повышению эффективности абляции камня в 4 раза [26].

R. Blackton и соавт. [27] в своем исследовании оценили результаты гольмиевой и тулиевой волоконной литотрипсии. В сравнении с литотрипсией, выполненной

Но:YAG-лазером при одинаковой энергии импульса, литотрипсия, выполненная тулиевым волоконным лазером, характеризуется примерно двух-четырёхкратным уменьшением ретропульсии [28, 29]. Кроме того, тулиевый волоконный лазер (TFL) позволяет работать в широком спектре лазерных параметров: например, частота лазерного излучения может варьироваться от 1 до 2000 Гц, что является оптимальным условием работы в режиме распыления (dusting). Дальнейшая оптимизация параметров лазерного излучения в рамках лабораторных исследований позволит врачам в большей степени использовать потенциал TFL.

Одно из первых клинических исследований лазера TFL проведено О. Тгахер и соавт. [30] на 268 больных: аппарат показал высокую эффективность при литотрипсии конкрементов плотностью до 1960 НУ. Несмотря на отсутствие таких осложнений, как стриктуры или повреждение мочеточника, безопасность TFL нуждается в дальнейшем изучении.

Хирургия опухоли мочевого пузыря

Почти 75% случаев диагностируемого рака мочевого пузыря имеют мышечно-неинвазивную стадию (Ta, T1 или карциному *in situ*) [31]. Для выбора правильной тактики лечения необходима точная верификация диагноза; для этого патоморфолог должен получить качественный образец резецируемой ткани. Однако, зачастую стандартная трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью не позволяет получить гистологический материал с мышечным слоем, что может приводить к ошибочному диагнозу. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, наличие мышечного слоя в макропрепарате является также показателем эффективной резекции опухоли [32]. В связи с этим у пациента, перенесшего трансуретральную резекцию, существует большой риск развития рецидива опухоли [33].

Появление техники en-bloc-резекции (единым блоком) позволило во многом избежать вышеописанных проблем. Лазерную гольмиевую en-bloc-резекцию стенки мочевого пузыря с опухолью при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря стали применять с начала 2000-х годов [34], и она уже показала высокую эффективность.

En-bloc-резекция с Тm:YAG-лазером впервые описана в работе М. Wolters и соавт. [35] (в исследовании участвовало 6 пациентов). Во всех морфологических образцах, полученных в работе, был представлен мышечный слой.

К. Li и соавт. [36] в своем исследовании провели ретроспективный анализ 256 пациентов (136 пациентов после тулиевой en-bloc, 120 — после биполярной трансуретральной резекции). Группы сравнимы по возрасту и характеристикам опухолевого узла. Анализ результатов показал, что продолжительность операции, госпитализации и катетеризации в группе en-bloc-резекции значительно ниже, чем в группе биполярной трансуретральной резекции. Кроме того, образцы, полученные при тулиевой en-bloc-резекции, имели более выраженный мышечный слой, что позволило с большей точностью определить степень инвазии злокачественного образования.

При сравнении эффективности и безопасности en-bloc-резекции, выполненной различными источниками энергии в мультицентровом исследовании М. Kramer и соавт. [37], оценены результаты 221 пациента. В качестве источников энергии выбраны моно- и биполярные электроинструменты (156 пациентов), а также гольмиевый и тулиевый лазеры (65 пациентов). Средний размер

опухоли — 2,1 см. В группе моно- и биполярной en-bloc-резекции частота конверсии составила 26,3% случаев, в то время как в лазерной группе — всего 1,5%. Мышечный слой представлен в 97,3% без статистической разницы между группами. Послеоперационные показатели (периоды катетеризации и госпитализации) практически не отличались. Авторы делают вывод, что en-bloc-резекция стенки мочевого пузыря с опухолью может проводиться как лазерным, так и электрохирургическим источником энергии.

Новые возможности лазерных технологий

Лазеры в лапароскопии

Одна из первых экспериментальных работ по применению лазерного излучения в лапароскопии представлена В. Barzilay и соавт. [38]: 4 пациентам выполнена лазерная резекция опухоли почки CO₂-лазером, при этом отмечены эффективный гемостаз и отличные режущие свойства лазера.

Спустя четыре года Т. Malloy и соавт. [39] представили опыт резекции опухоли почки неодимовым лазером (Nd:YAG) 6 пациентам. Через 28 мес после операции у 3 пациентов, доступных на момент обследования, не было выявлено остаточной опухоли или рецидива заболевания, что может быть объяснено данными отечественных работ, показавших не только отсутствие стимуляции диссеминации опухолевого процесса под воздействием лазера, но и подавление размножения опухолевых клеток [40].

Исследование Y. Lotan и соавт. [41] показало, в свою очередь, эффективность и отличные гемостатические свойства Но:YAG-лазера при резекции опухоли почки у 3 пациентов. Все операции проводились в условиях «нулевой» ишемии.

В одной из последних работ N. Knezevic и соавт. [42] представили использование в лапароскопической хирургии диодного лазера: 17 пациентам была выполнена резекция опухоли почки. Изучение гистологического материала продемонстрировало отсутствие положительного хирургического края, а хирургами отмечены хорошие гемостатические свойства лазера.

В настоящий момент ведутся экспериментальные работы по изучению тулиевого лазера. А. Thomas и соавт. [43] выполнили тулиевую лазерную резекцию опухоли почки в условиях «нулевой» ишемии 15 пациентам. Время операции составило в среднем 168 мин, а средняя кровопотеря — 340 мл. Гистологическое исследование проиллюстрировало наличие отрицательного хирургического края во всех образцах.

Однако все лазерные лапароскопические вмешательства в воздушной среде характеризуются интенсивным дымообразованием и чрезмерной карбонизацией ткани, что значительно ухудшает видимость и качество реза. Решить эти проблемы, возможно, поможет комбинация современных лазерных аппаратов с определенной системой удаления дыма из операционного поля.

Лазерная абляция

Лазерная абляция в последнее время набирает все большую популярность как одна из методик фокальной терапии рака простаты и опухоли почки.

U. Lindner и соавт. [44] оценили эффективность лазерной абляции при лечении рака простаты низкого риска у 12 пациентов, диагноз которых подтвержден биопсией. Для контроля зоны абляции использовались термодатчики, проведенные с помощью решетки для трансперинеальной

биопсии. Оценка онкологической эффективности проводилась при помощи мультипараметрической магнитно-резонансной томографии и биопсии. Авторы отметили высокую безопасность процедуры: осложнений не выявлено ни у одного пациента; 75% пациентов выписаны из стационара спустя несколько часов после процедуры, а оставшиеся 25% — на следующий день; эректильная функция и удержание мочи остались неизменными у всех пациентов.

В работе А. Ото и соавт. [45] контрольная биопсия выполнялась 9 пациентам через 6 мес после проведения лазерной абляции рака простаты (не более 7 баллов по шкале Глисона): у 7 пациентов следов опухоли не обнаружено, у 2 обнаружена остаточная опухоль (6 баллов по шкале Глисона).

Стоит отметить, что фокальная терапия стремительно набирает популярность в лечении рака простаты низкого риска [46]. Лазерная абляция является перспективным методом, обладающим низкой частотой осложнений (недержание мочи, эректильная дисфункция, острая задержка мочи), а более детальное изучение этого метода позволяет подобрать оптимальные параметры для успешного лечения не только предстательной железы, но и опухолей почек [47].

М. de Jode и соавт. [48] сообщили об опыте проведения лазерной абляции опухоли почки под контролем магнитно-резонансной томографии в режиме реального времени. При магнитно-резонансном исследовании в послеоперационном периоде у всех пациентов в месте абляции выявлена зона некроза, что было расценено как успешное лечение. Однако Европейская ассоциация урологов рекомендует проведение лазерной абляции опухоли почки только в рамках клинических исследований ввиду небольшого опыта проведения подобных операций [49].

Заключение

С момента внедрения лазерных технологий в урологию многие из них заменили хирурга привычный для них скальпель. Особенности физического воздействия лазерного излучения (коагуляция, достаточные гемостаз и режущие свойства) позволяют характеризовать лазерные операции как безопасные для пациента и удобные для врача, поэтому постоянно проводится не только усовершенствование старых лазерных аппаратов, но и разработка и испытание новых. Лазерные технологии прочно занимают свое место среди рекомендуемых методик диагностики и лечения различных урологических заболеваний.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Нет

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

Участие авторов. Д.В. Еникеев — написание статьи, анализ данных, редактирование статьи; Е.А. Лаухтина — написание статьи, анализ данных, подготовка финальной версии; М.Р. Аршиев, М.С. Тараткин — написание статьи, сбор данных, подготовка финальной версии; Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, П.В. Глыбочко — анализ данных, редактирование статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Gross AJ, Herrmann TR. History of lasers. *World J Urol.* 2007;25(3):217–220. doi: 10.1007/s00345-007-0173-8.
- Schawlow AL. Facts. Nobel Media AB 2014 [cited 2017 4 Jan 2017]. Available from: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1981/schawlow-facts.html.
- Geusic JE, Marcos HM, van Uitert LG. Laser oscillations in Nd-doped yttrium aluminium, yttrium gallium and gadolinium garnets. *Appl Phys Lett.* 1964;4(10):182–184. doi: 10.1063/1.1753928.
- Mulvaney WP, Beck CW. The laser beam in urology. *J Urol.* 1968;99(1):112–115. doi: 10.1016/s0022-5347(17)62652-1.
- Ашраф Ахмед Али. *Трансуретральная лазерная хирургия при доброкачественной гиперплазии предстательной железы*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 15 с. [Ashraf Akhmed Ali. *Transurethral'naya lazernaya khirurgiya pri dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy zhelezy*. [dissertation abstract] Saint Petersburg; 2003. 15 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002658995>. Ссылка активна на 14.01.2020.
- Teichmann HO, Herrmann TR, Bach T. Technical aspects of lasers in urology. *World J Urol.* 2007;25(3):221–225. doi: 10.1007/s00345-007-0184-5.
- Bach T, Herrmann TR, Ganzer R, et al. RevoLix vaporessection of the prostate: initial results of 54 patients with a 1-year follow-up. *World J Urol.* 2007;25(3):257–262. doi: 10.1007/s00345-007-0171-x.
- Камалов А.А., Осмоловский Б.Е. Трансуретральная фотоселективная лазерная вапоризация в лечении аденомы предстательной железы // Урология. — 2008. — №5. — С. 28–31. [Kamalov AA, Osmolovskiy BE. Transurethral photoselective laser vaporization in the treatment of prostatic adenoma. *Urologiya.* 2008;(5):28–31. (In Russ).]
- Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, et al. A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update. *Eur Urol.* 2015;67(6):1066–1096. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.017.
- Misrai V, Roupret M, Guillotreau J, et al. [Greenlight (R) photoselective vaporisation for benign prostatic hyperplasia: a systematic review. (In French)]. *Prog Urol.* 2013;23(2):77–87. doi: 10.1016/j.purol.2012.10.013.
- Gilling PJ, Cass CB, Malcolm AR, et al. Combination holmium and Nd:YAG laser ablation of the prostate: initial clinical experience. *J Endourol.* 1995;9(2):151–153. doi: 10.1089/end.1995.9.151.
- Gilling PJ, Wilson LC, King CJ, et al. Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years. *BJU Int.* 2012;109(3):408–411. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10359.x.
- Pirola GM, Saredi G, Cudas Duarte R, et al. Holmium laser versus thulium laser enucleation of the prostate: a matched-pair analysis from two centers. *Ther Adv Urol.* 2018;10(8):223–233. doi: 10.1177/1756287218779784.
- Zhang J, Wang X, Zhang Y, et al. 1470 nm Diode laser enucleation vs plasmakinetic resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a randomized study. *J Endourol.* 2018;33(3):211–217. doi: 10.1089/end.2018.0499.
- Teichmann HO, Herrmann TR, Bach T. Technical aspects of lasers in urology. *World J Urol.* 2007;25(3):221–225. doi: 10.1007/s00345-007-0184-5.
- Fried NM, Murray KE. High-power thulium fiber laser ablation of urinary tissues at 1.94 microm. *J Endourol.* 2005;19(1):25–31. doi: 10.1089/end.2005.19.25.
- Enikeev D, Glybochko P, Okhunov Z, et al. Retrospective analysis of short-term outcomes after monopolar versus laser endoscopic

- enucleation of the prostate: a single center experience. *J Endourol.* 2018;32(5):417–423. doi: 10.1089/end.2017.0898.
18. Becker B, Netsch C, Glybochko P, et al. A feasibility study utilizing the thulium and holmium laser in patients for the treatment of recurrent benign prostatic hyperplasia after previous prostatic surgery. *Urol Int.* 2018;101(2):212–218. doi: 10.1159/000489858.
 19. Dretler SP, Watson G, Parrish JA, et al. Pulsed dye laser fragmentation of ureteral calculi: initial clinical experience. *J Urol.* 1987;137(3):386–389. doi: 10.1016/s0022-5347(17)44043-2.
 20. Lee J, Gianduzzo TR. Advances in laser technology in urology. *Urol Clin North Am.* 2009;36(2):189–198. doi: 10.1016/j.ucl.2009.02.004.
 21. Teichman JM, Rao RD, Rogenes VJ, et al. Ureteroscopic management of ureteral calculi: electrohydraulic versus holmium:YAG lithotripsy. *J Urol.* 1997;158(4):1357–1361. doi: 10.1016/s0022-5347(01)64214-9.
 22. Mi Y, Ren K, Pan H, et al. Flexible ureterorenoscopy (F-URS) with holmium laser versus extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) for treatment of renal stone < 2 cm: a meta-analysis. *Urolithiasis.* 2016;44(4):353–365. doi: 10.1007/s00240-015-0832-y.
 23. Гордиенко А.Ю., Мартгов А.Г., Андронов А.С., и др. Перкутанная и трансуретральная эндоскопическая хирургия крупных камней верхней трети мочеточника // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России.* — 2011. — №11-4. — С. 115–127. [Gordienko A, Martov A, Andronov A, et al. Percutaneous and transurethral endoscopic surgery for large proximal ureteral stones. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii.* 2011;(11-4):115–127. (In Russ).]
 24. Попков В.М., Фомкин Р.Н., Понукалин А.Н., Блюмберг Б.И. Современные аспекты лечения уретеролитиаза. Краткая история возникновения и развития контактной литотрипсии // *Саратовский научно-медицинский журнал.* — 2011. — Т.7. — №S2. — С. 66–70. [Popkov VM, Fomkin RN, Ponukalin AN, Blumberg BI. Modern aspects of the treatment of ureterolithiasis. A brief history of the occurrence and development of contact lithotripsy. *Saratov journal of medical scientific research.* 2011;7(S2):66–70. (In Russ).]
 25. Ventimiglia E, Traxer OR. What is moose effect: a historical perspective. *J Endourol.* 2019;33(5):353–357. doi: 10.1089/end.2019.0012.
 26. Traxer OR, Keller EX. Thulium fiber laser: the new player for kidney stone treatment? A comparison with Holmium:YAG laser. *World J Urol.* 2019. doi: 10.1007/s00345-019-02654-5.
 27. Blackmon RL, Fried NM, Irby PB. Comparison of holmium:YAG and thulium fiber laser lithotripsy: ablation thresholds, ablation rates, and retropulsion effects. *J Biomed Opt.* 2011;16(7):1–6. doi: 10.1117/1.3564884.
 28. Hardy LA, Vinnichenko V, Fried NM. High power holmium:YAG versus thulium fiber laser treatment of kidney stones in dusting mode: ablation rate and fragment size studies. *Lasers Surg Med.* 2019;51(6):522–530. doi: 10.1002/lsm.23057.
 29. Andreeva V, Vinarov A, Yaroslavsky I, et al. Preclinical comparison of superpulse thulium fiber laser and a holmium:YAG laser for lithotripsy. *World J Urol.* 2019;38(2):497–503. doi: 10.1007/s00345-019-02785-9.
 30. Traxer OR, Tsarichenko D, Dymov A, et al. V03-02 FIRST clinical study on superpulse thulium fiber laser for lithotripsy. *J Urol.* 2018;199(4S):e321–e322. doi: 10.1016/j.juro.2018.02.827.
 31. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013;63(2):234–241. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.033.
 32. Babjuk M, Burger M, Compérat E, et al. *European Association of Urology (EAU) guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and CIS).* EAU; 2018. Available from: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.
 33. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol.* 2010;57(5):843–849. doi: 10.1016/j.eururo.2009.05.047.
 34. Saito S. Transurethral en-bloc resection of bladder tumors. *J Urol.* 2001;166(6):2148–2150.
 35. Wolters M, Kramer MW, Becker JU, et al. Tm:YAG laser en bloc mucosectomy for accurate staging of primary bladder cancer: early experience. *World J Urol.* 2011;29(4):429–432. doi: 10.1007/s00345-011-0686-z.
 36. Li K, Xu Y, Tan M, et al. A retrospective comparison of thulium laser en bloc resection of bladder tumor and plasmakinetic transurethral resection of bladder tumor in primary non-muscle invasive bladder cancer. *Lasers Med Sci.* 2019;34(1):85–92. doi: 10.1007/s10103-018-2604-8.
 37. Kramer MW, Wolters M, Herrmann TR. En bloc resection of bladder tumors: ready for prime time? *Eur Urol.* 2016;69(5):967–968. doi: 10.1016/j.eururo.2016.01.004.
 38. Barzilay B, Lijovetzky G, Shapiro A, et al. The clinical use of CO₂ laser beam in the surgery of kidney parenchyma. *Lasers Surg Med.* 1982;2(1):81–87. doi: 10.1002/lsm.1900020110.
 39. Malloy TR, Schultz RE, Wein AJ, et al. Renal preservation utilizing neodymium:YAG laser. *Urology.* 1986;27(2):99–103. doi: 10.1016/0090-4295(86)90363-8.
 40. Патент РФ на изобретение RU № 2584080C1. Корепанов В.И. *Применение Nd:YAG-лазера в хирургической клинике.* [Patent RUS № 2584080C1. Korepanov VI. *Primeneniye Nd:YAG-lazera v khirurgicheskoy klinike.* (In Russ).] Доступно по: https://yandex.ru/patents/doc/RU2584080C1_20160520. Ссылка активна на 14.01.2020.
 41. Lotan Y, Gettman MT, Ogan K, et al. Clinical use of the holmium: YAG laser in laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol.* 2002;16(5):289–292. doi: 10.1089/089277902760102767.
 42. Knezevic N, Kulis T, Maric M, et al. Laparoscopic partial nephrectomy with diode laser: a promising technique. *Photomed Laser Surg.* 2014;32(2):101–105. doi: 10.1089/pho.2013.3646.
 43. Thomas AZ, Smyth L, Hennessey D, et al. Zero ischemia laparoscopic partial thulium laser nephrectomy. *J Endourol.* 2013;27(11):1366–1370. doi: 10.1089/end.2012.0527.
 44. Lindner U, Weersink RA, Haider MA, et al. Image guided photothermal focal therapy for localized prostate cancer: phase I trial. *J Urol.* 2009;182(4):1371–1377. doi: 10.1016/j.juro.2009.06.035.
 45. Oto A, Sethi I, Karczmar G, et al. MR imaging-guided focal laser ablation for prostate cancer: phase I trial. *Radiology.* 2013;267(3):932–940. doi: 10.1148/radiol.13121652.
 46. Van der Poel HG, van den Bergh RC, Briers E, et al. Focal therapy in primary localised prostate cancer: the European association of urology position in 2018. *Eur Urol.* 2018;74(1):84–91. doi: 10.1016/j.eururo.2018.01.001.
 47. Lovisolo JA, Legramandi CP, Fonte A. Thermal ablation of small renal tumors – present status. *Scientific World J.* 2007;7:756–767. doi: 10.1100/tsw.2007.144.
 48. De Jode MG, Vale JA, Gedroyc WM. MR-guided laser thermoablation of inoperable renal tumors in an open-configuration interventional MR scanner: preliminary clinical experience in three cases. *J Magn Reson Imaging.* 1999;10(4):545–549. doi: 10.1002/(sici)1522-2586(199910)10:4<545::aid-jmri7>3.0.co;2-r.
 49. Thomas RW, Herrmann EN, Nagel U, et al. EAU guidelines on laser technologies. *Eur Urol.* 2012;61(4):783–795. doi: 10.1016/j.eururo.2012.01.010.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Еникеев Дмитрий Викторович, д.м.н. [*Dmitry V. Enikeev*, MD, PhD]; тел.: +7 (495) 609-14-00,
e-mail: dvenikeev@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-2209>, SPIN-код: 6353-5460

Лаухтина Екатерина Александровна [*Ekaterina A. Laughtin*]; тел.: +7 (495) 609-14-00, e-mail: katyalaukhtina@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8953-0272>, SPIN-код: 6152-0962

Аршиев Магомед Русланович [*Magomed R. Arshiev*]; e-mail: arshmag10@gmail.com,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6625-5901>, SPIN-код: 2537-8189

Тараткин Марк Сергеевич [*Mark S. Trackin*]; адрес: 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1
[address: 2 p. 1 Bolshaya Pirogovskaya str., 119991 Moscow, Russia]; тел.: +7 (495) 609-14-00,
e-mail: marktaratkin@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4369-173X>, SPIN-код: 1575-3223

Аляев Юрий Геннадьевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [*Yuri G. Alyaev*, MD, PhD, Professor];
e-mail: ugalyaev@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2937-0983>, SPIN-код: 9138-1889

Рапопорт Леонид Михайлович, д.м.н., профессор [*Leonid M. Rapoport*, MD, PhD, Professor];
e-mail: leonidrapoport@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>, SPIN-код: 1470-1850

Глыбочко Пётр Витальевич, д.м.н., профессор, академик РАН [*Petr V. Glybochko*, MD, PhD, Professor];
e-mail: rektorat@mma.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>

Л.М. Михалева^{1,2}, О.А. Васюкова^{1,2},
А.Е. Бирюков^{1,2}, К.Ю. Мидибер^{1,2}, Э.П. Акопян¹,
Т.Н. Хованская^{1,2}, М.Ю. Гушин¹

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Российская Федерация

² Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы,
Москва, Российская Федерация

Нейроэндокринные неоплазии желудка: обзор литературы

Актуальность. Несмотря на редкость возникновения нейроэндокринных неоплазий желудка (около 9% всех нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и 0,3% всех опухолей желудка), диагноз ставится все чаще благодаря широкому распространению эндоскопических методов исследований и распространению различных способов визуализации. Целью настоящей работы является систематизация, обобщение и обсуждение накопленных за последние годы данных о нейроэндокринных опухолях желудка. Проведен поиск специализированной литературы в базах данных PubMed (на английском и немецком языках), eLibrary и Cyberleninka по ключевым словам «нейроэндокринные опухоли желудка» (gastric neuroendocrine tumor), «карциноид желудка» (gastric carcinoid), «патологическая анатомия нейроэндокринных опухолей желудка» (gastric neuroendocrine tumor pathology), «морфология нейроэндокринных опухолей желудка» (gastric neuroendocrine tumor morphology), «диагностика нейроэндокринных опухолей желудка» (gastric neuroendocrine tumor diagnostics). Из обзора были исключены статьи, предметом которых являлись хирургические методики лечения, адъювантная терапия, а также лекарственная терапия аналогами соматостатина и другими препаратами. Приведены действующие классификации нейроэндокринных неоплазий желудка, в том числе морфологическая классификация нейроэндокринных опухолей желудка по 4 возможным типам, а также разделение в зависимости от локализации, эмбриогенеза, функциональной активности, степени дифференцировки (сравнение классификаций Всемирной организации здравоохранения 2010 и новейшего издания 2019 г.); подчеркнуты различия с классификацией стадий злокачественных новообразований для нейроэндокринных опухолей и нейроэндокринной карциномы желудка; обсуждаются недостатки этих классификаций и перспективы их дальнейшего развития. **Заключение.** Понимание, в каких случаях следует заподозрить наличие именно нейроэндокринной неоплазии, и как правильно классифицировать выявленное по результатам эзофагогастродуоденоскопии и морфологического исследования новообразование имеет чрезвычайную важность, поскольку все эти компоненты оказывают влияние на выбор объема хирургического вмешательства, последующую медикаментозную терапию, а также на возможность более точного прогнозирования метастатического распространения опухоли и исход заболевания.

Ключевые слова: нейроэндокринные неоплазии желудка, нейроэндокринная карцинома, MiNEN, иммуногистохимические методы, эндоскопическая диагностика в гастроэнтерологии.

(Для цитирования: Михалева Л.М., Васюкова О.А., Бирюков А.Е., Мидибер К.Ю., Акопян Э.П., Хованская Т.Н., Гушин М.Ю. Нейроэндокринные неоплазии желудка: обзор литературы. Вестник РАМН. 2020;75(2):169–177. doi: 10.15690/vramn1258)

Актуальность

В слизистой оболочке желудка существует широкий спектр диффузно расположенных эндокринных клеток. К ним относятся ECL-клетки (гистаминпродуцирующие клетки, которые составляют большую часть популяции нейроэндокринных клеток в дне желудка и 15–35% общего нейроэндокринного компонента желудка; расположены в области дна желез); G-клетки, вырабатывающие гастрин (локализуются в шейной части желез пилорического отдела желудка); D-клетки, отвечающие за секрецию соматостатина; A-клетки, продуцирующие глюкагон; энтерохромаффинные клетки, синтезирующие серотонин, и X-клетки, называемые также A-подобными клетками, отвечающие за продукцию грелина. Кроме того, существует ряд других известных или предполагаемых клеток эндокринного типа, описанных с помощью гистохимических и ультраструктурных методов, чьи продукты и функции остаются неизвестными [1].

Нейроэндокринные клетки гастроэнтеропанкреатической системы обладают сходной морфологией: это относительно мелкие мономорфные клетки с ядрами округлой или овальной формы; с зернистым хроматином, часто метафорически называемым «спицами велосипедного колеса» или ядрами типа «соль и перец»: ядрышки в них не определяются, цитоплазма относительно светлая

или слегка зернистая. Базальная локализация этих клеток обеспечивает переход активных пептидов в капилляры или в ткани, окружающие клетки [2].

Целями данного обзора литературы являются систематизация, обобщение и обсуждение накопленных за последние годы данных о нейроэндокринных опухолях желудка с фокусом на существующие классификации с их критическим анализом, а также демонстрация перспективных направлений в эндоскопической и морфологической диагностике данных новообразований, влияющих на выбор терапевтической тактики.

Выполнен поиск специализированной литературы среди статей в базе данных PubMed (на английском и немецком языках) и среди русскоязычных статей, размещенных на платформе eLibrary и Cyberleninka, по ключевым словам «нейроэндокринные опухоли желудка» (gastric neuroendocrine tumor), «карциноид желудка» (gastric carcinoid), «патологическая анатомия нейроэндокринных опухолей желудка» (gastric neuroendocrine tumor pathology), «морфология нейроэндокринных опухолей желудка» (gastric neuroendocrine tumor morphology), «диагностика нейроэндокринных опухолей желудка» (gastric neuroendocrine tumor diagnostics); из обзора были исключены статьи, предметом которых являлись хирургические методики лечения, адъювантная терапия, а также лекарственная терапия аналогами соматостатина и другими препаратами.

Историческая справка

Первое упоминание о карциноидах, т.е. опухолях, подобных раку (от греч. *oidos* — *подобный*), датируется 1907 г., когда S. Oberndorfer описал 6 наблюдений маленьких опухолей в тонкой кишке и предположил, что они являются доброкачественными [3]. Эндокринную природу этих новообразований в 1914 г. предположил P. Masson [4].

В 1993 г. G. Rindi и соавт. [5] проанализировали 55 клинических наблюдений эндокринных новообразований желудка и разделили карциноиды желудка на 3 типа: I тип — неметастатические опухоли, развившиеся на фоне атрофического гастрита дна и тела желудка и гипергастринемии, в эту группу вошли 28 случаев; II тип — локально метастазирующие новообразования, ассоциированные с гипертрофической гастропатией и гипергастринемией, обусловленными множественной нейроэндокринной неоплазией или синдромом Золлингера–Эллисона — 9 случаев, два из которых имели метастазы, а в III тип были включены 18 спорадических случаев, 7 из которых характеризовались глубокой инвазией, 6 имели метастазы, а оставшиеся 5 наблюдений обладали гистологическими признаками атипии [5].

Еще в 1995 г. была предпринята попытка уйти от термина «карциноид» в связи с тем, что под карциноидами понимаются опухоли, вызывающие клинически выраженный карциноидный синдром (собирательное понятие симптомов, вызываемых секрецией гистамина и серотонина, включающих в себя гиперемию, спазм гладкомышечных волокон, диарею, диспное, бронхоспазм, тахикардию); тогда же С. Capella и европейские морфологи, изучающие эти новообразования, ввели термин — нейроэндокринная опухоль (НЭО), который используется по настоящее время, а при пересмотре Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2010 г. была добавлена нозология «нейроэндокринная карцинома» [6, 7].

Таким образом, в настоящее время нейроэндокринные опухоли желудка подразделяются на три типа.

Диагноз нейроэндокринной опухоли I типа (в 70–80% случаев) наиболее вероятен, когда на фоне хронического воспалительного процесса различной степени тяжести и атрофии слизистой оболочки, включающей псевдопилорическую или кишечную метаплазию, определяется солитарное опухолевое новообразование (независимо от его размера) [8] с характерной органоидной морфологической картиной и низким митотическим индексом (G1). Эти опухоли чаще встречаются у женщин; состоят из

L.M. Mikhaleva^{1, 2}, O.A. Vasyukova^{1, 2}, A.E. Birukov^{1, 2}, K.Yu. Midiber^{1, 2},
E.P. Akopyan¹, T.N. Khovanskaya^{1, 2}, M.Yu. Gushchin¹

¹ Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 31 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

Gastric Neuroendocrine Neoplasias: Literature Review

Introduction: The gastric neuroendocrine neoplasias (NEN) are being diagnosed more and more often due to the wide spread of endoscopy methods and an increase in the imaging range, despite the rarity of the gastric neuroendocrine tumors (NETs) (which amounts to about 9% of all gastrointestinal neuroendocrine tumors and 0.3% of all gastric tumors). It is extremely important to distinguish in which case clinician and pathologist should suspect a neuroendocrine tumor and to classify it correctly, both at the stage of esophagogastroduodenoscopy and during pathological examination, because all these components affect the choice of the surgery extent, subsequent drug therapy, as well as the possibility of more accurate metastasis prognosis and the patient outcome. **Aim:** The aim of this literature review is to systematize, generalize and discuss the recent data on gastric neuroendocrine tumors with a focus on current classifications including their critical analysis, and to show promising ways in the endoscopic and morphological diagnostics of these tumors, which, in turn, will have an effect on patient management. The search was performed among articles in the PubMed database (in English and German) and among Russian articles published on the eLibrary and Cyberleninka platforms using the following keywords: gastric neuroendocrine tumor, gastric carcinoid, gastric NET pathology, gastric NET morphology, gastric NET morphology, gastric NET diagnostics. The papers on surgical treatment methods, adjuvant therapy, as well as drug therapy with somatostatin analogues and other drugs were excluded. A brief retrospective journey into the history of neuroendocrine neoplasias serves to remind the histology and distribution of neuroendocrine cells in the gastric mucosa, followed by chronological review of NEN discovery and theory development up to the present moment. The morphological classification of gastric NET consisting of 4 possible types is highlighted: the correct interpretation of the pathological findings, taking into account not only the histological features of the tumor itself, but also of the adjacent mucosa, allows to suggest the appropriate management, which fundamentally affects patient survival. The review provides other current classifications of the gastric neuroendocrine neoplasia depending on its location, embryogenesis, functional activity, histological grade (with a focus on the Ki-67 labeling index counting, and ways to improve the interobserver reliability in routine practice). Moreover, the differences in the gastric NET and NEC TNM classification are emphasized. The drawbacks of all classifications are discussed and the possibilities for their further development are considered. An important part of the review is the description of a possible immunohistochemical markers, since immunohistochemistry is widely used to confirm the diagnosis. In addition, INSM1 (insulinoma-associated protein 1), the new immunohistochemical and molecular marker for NEN is discussed: according to the literature, it contributes to more accurate assessment of the tumor malignant potential and the metastatic risk. Furthermore, modern methods of endoscopic and PET/CT imaging (68-gallium DOTATATE PET/CT, molecular imaging using SSTR (somatostatin receptor) PET/CT or GLP-1R (Glucagon-like peptide-1 receptor) SPECT (single photon emission computed tomography)/CT), which allows the clinician to suspect a NEN even before morphological analysis of the resected specimen and adequately select the extent of surgical intervention are shown. **Conclusion:** We would like to reiterate the importance of further research on the gastric NET subtype pathogenesis and their clinical behavior, also of the correlation of the endoscopic, morphological, and immunohistochemical picture with the patient prognosis to improve management tactics.

Keywords: gastric neuroendocrine neoplasia, neuroendocrine carcinoma, mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms, immunohistochemistry methods, gastrointestinal endoscopy methods.

(For citation: Mikhaleva LM, Vasyukova OA, Birukov AE, Midiber KYu, Akopyan EP, Khovanskaya TN, Gushchin MYu. Gastric Neuroendocrine Neoplasias: Literature Review. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(2):169–177. doi: 10.15690/vramn1258)

энтерохромаффиноподобных клеток (enterochromaffin-like cell, ECL) и могут встречаться в виде нескольких мелких узелков или полипов в теле желудка, ограниченных слизистой оболочкой и подслизистой основой. Опухоли I типа обычно индолентны и могут регрессировать; метастазы в лимфатических узлах очень редки и возникают только тогда, когда опухоли достигают размера более 2 см и инфильтрируют мышечную оболочку [9, 10].

Наиболее редко встречающийся II тип (5–8%) можно заподозрить, если при эндоскопическом исследовании выявлены множественные новообразования диаметром менее 1 см, которые при патологоанатомической оценке обладают низким митотическим индексом и не имеют тенденции к инфильтративному росту, при этом слизистая оболочка может быть нормальной или с признаками умеренного воспаления, но без атрофии. Также можно наблюдать изменения, характерные для синдрома Золлингера–Эллисона: гипертрофические изменения в теле желудка с длинными близкорасположенными фундальными железами без значительного воспаления [8]. Однако в отличие от опухолей I типа в 10–30% случаев нейроэндокринные опухоли II типа метастазируют: опухоли более 2 см, прорастающие в мышечную оболочку с признаками сосудистой инвазии, с большей вероятностью дают метастазы [9].

Опухоли III типа (20% случаев) возникают в неизмененной слизистой оболочке желудка, характеризуются более агрессивной инвазией в окружающие ткани и высокой частотой возникновения метастазов. Часто эти новообразования диагностируют при возникновении вторичных поражений, например эрозий, кровотечения и при обнаружении метастазов. Опухоли, как правило,

диаметром более 1 см, состоят из плеоморфных клеток с инфильтративным паттерном роста, могут наблюдаться очаги некроза [8].

Также был описан еще более редкий — IV — тип, для которого характерны мультифокальные новообразования, как и при II типе, но синдромы множественной нейроэндокринной неоплазии и Золлингера–Эллисона отсутствуют [11, 12]. Однако существование этой группы опухолей в качестве отдельного вида дебатировано в научных кругах. Тем не менее ECL-клеточная гиперплазия, ассоциированная с ингибиторами протонной помпы, в достаточной степени изучена, макроскопически определяемые НЭО встречаются очень редко [13].

В отдельные группы были выделены нейроэндокринная карцинома, склонная к более агрессивному клиническому течению, метастазированию и имеющая худший прогноз по сравнению с вышеперечисленными группами [5], и смешанная аденонейроэндокринная карцинома (mixed adenoneuroendocrine carcinoma, MANEC; в настоящее время эта группа опухолей входит в категорию смешанных нейроэндокринно-неэндокринных новообразований — mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms, MiNEN [14]): по морфологическому строению MANEC состоит из двух компонентов — экзокринного и эндокринного, каждый из которых составляет не менее 30% опухоли.

В связи с приведенной классификацией главным вопросом для патологоанатома стало определение типа НЭО (табл. 1), так как именно тип опухоли в большей степени влияет на выбор терапии и прогноз заболевания, а также дифференциальная диагностика с другими видами нейроэндокринных неоплазий.

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики нейроэндокринных неоплазий желудка [15–17]

Показатель	Тип нейроэндокринной опухоли			НЭК
	I	II	III	
Фон	ХАГ	СЗЭ	Норма	Норма
Другие ассоциированные синдромы	Аутоиммунный полигландулярный синдром	Синдром МЭН-1	-	-
Количество опухолей	Множественные	Множественные	Единичная	Единичная
Локализация	Дно/тело	Дно/тело	Любая	Любая, чаще антрум/кардия
Прогениторная клетка	ECL	ECL	ЕС- или X-клетки	-
Уровень гастрина в сыворотке	↑	↑	Норма	Норма
Уровень pH	Высокий	Низкий	Норма	Норма
Подлежащая слизистая оболочка	Атрофична	Гипертрофична	Норма	Норма
Размер опухолей, см	1–2	1	> 2	> 2
Инвазия	Редко	Чаше	Часто	Часто
<i>Метастазы</i>				
Лимфатические узлы	5–10%	10–20% (12 пк)	50–100%	50–100%
Печень	2–5%	10%	22–75%	
Прогноз	Отличный	Хороший	Одинаковый с аденокарциномой желудка	Одинаковый с аденокарциномой желудка или хуже [18]
Демография	70–80% женщин	Одинаковая частота у мужчин и женщин	Чаше у мужчин	Чаше у мужчин
Средний возраст, лет	50–60	50	55	

Примечание. НЭК — нейроэндокринная карцинома, ХАГ — хронический атрофический гастрит, СЗЭ — синдром Золлингера–Эллисона, МЭН-1 — множественная нейроэндокринная неоплазия I-го типа.

Классификации нейроэндокринных опухолей желудка

В настоящее время существуют следующие классификации нейроэндокринных опухолей желудка [19]:

- 1) **по локализации:** опухоли кардии, дна, тела желудка, преддверия желудка, привратника, малой кривизны желудка, большой кривизны желудка и поражение, вовлекающее несколько отделов (по Международной классификации болезней);
- 2) **по эмбриогенезу** нейроэндокринные опухоли желудка относятся к образованиям передней кишки (foregut), к этой же группе относятся образования бронхов, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки (по Williams и Sandler, 1963); табл. 2;
- 3) **по степени дифференцировки** (классификация ВОЗ, 2019 [17]; табл. 3): Grade 1 — высокодифференцированная НЭО G1 (NET G1); Grade 2 — высокодифференцированная НЭО G2 (NET G2); Grade 3 — высокодифференцированная НЭО G3 (NET G3); низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома (NEC G3) крупно- или мелкоклеточного типа и смешанная аденонейроэндокринная карцинома (MANEC). Для установления степени дифференцировки учитываются число митозов и индекс маркера пролиферации Ki-67. При этом Американская коллегия патологоанатомов рекомендует подсчитывать число митозов из расчета на 2 мм², оценивая как минимум 10 мм² в наиболее митотически активной части опухоли (hotspot), и принимать во внимание

только четко идентифицируемые митотические фигуры; гиперхроматические, кариоректические или апоптотические ядра исключаются [9]. Кроме того, необходимо учитывать различия в размерах полей зрения (high power field, HPF): количество HPF (при 40-кратном увеличении) для 10 мм² должно быть определено отдельно для каждого микроскопа. Степень дифференцировки, определенная на основании индекса Ki-67, обычно выше, чем степень, основанная на подсчете числа митозов: в таком случае назначается более высокая степень, если применяются оба метода [9, 21]. Также следует учитывать, что индекс Ki-67 может варьировать при прогрессировании заболевания, и его необходимо оценивать как в первичном очаге, так и в метастазах [22].

По сравнению с классификацией ВОЗ 2010 г. [23], в новом издании было принято решение выделить НЭО G3, т.е. имеющие высокое число митозов (> 20 на 2 мм²) или высокий индекс Ki-67 (> 20%), при этом данные опухоли остаются высокодифференцированными по их генетическим характеристикам и отличаются от нейроэндокринной карциномы. Это изменение важно с клинической точки зрения, так как нейроэндокринные карциномы более агрессивны и, в отличие от НЭО G3, отвечают на терапию препаратами на основе платины [24, 25]. В свою очередь, нейроэндокринные карциномы подразделяют на мелко- и крупноклеточные типы, при этом Grade не присваивается, потому что они по определению признаются низкодифференцированными [26].

Таблица 2. Происхождение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и соответствующая ему панель иммуногистохимических маркеров (по Williams и Sandler, 1963) [9]

Показатель	Опухоли передней кишки	Опухоли средней кишки	Опухоли задней кишки
Локализация	Желудок, проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки	Тощая кишка, подвздошная кишка, аппендикс, проксимальная ободочная кишка	Дистальная ободочная кишка, прямая кишка
Карциноидный синдром	Редко	5–39%	Редко
<i>Иммуногистохимические маркеры [20]</i>			
Хромогранин А	86–100% +	82–92% +	40–58% +
Синаптофизин	50% +	95–100% +	94–100% +
Серотонин	33% +	86% +	45–83% +
Другие иммуногистохимические маркеры	Редко, + к панкреатическому полипептиду, гистамину, гастрину, соматостатину, vasoактивному интестинальному пептиду, или адреноректорикотропному гормону	Простатическая кислая фосфатаза + в 20–40%	Простатическая кислая фосфатаза + в 20–82%

Примечание. «+» — положительное окрашивание к маркеру.

Таблица 3. Классификация нейроэндокринных опухолей желудка Всемирной организации здравоохранения, 2019

Grade	Число митозов / 10 HPF	Индекс Ki-67, %*	Тип нейроэндокринной опухоли		
			I	II	III
G1	< 2	< 2	G1#	G1	G1 (редко)
G2	2–20	3–20	G2 (редко)	G2 (редко)	G2
G3	> 20	> 20	G3 (казуистично)	-	G3 (редко)

Примечание. HPF (high power field) — поле зрения, при большом увеличении равно 2 мм². * — для определения индекса Ki-67 рекомендуется подсчет 500–2000 опухолевых клеток в «горячей точке»; если на препарате клеток меньше — сделать соответствующую отметку [9]. # — жирным шрифтом выделен наиболее часто встречающийся вариант.

Что касается MiNEN, индекс Ki-67 в нейроэндокринном компоненте MANEC часто выше 55%, а в смешанных аденокарциномах-нейроэндокринных опухолях наблюдаются области тубулярной, папиллярной или муцинозной аденокарциномы в сочетании с участками НЭО G1 и G2 [17];

4) по функциональной активности нейроэндокринные опухоли бывают функционирующие и нефункционирующие. Функционирующие опухоли связаны с клиническими проявлениями избыточной продукции гормонов, так называемым карциноидным синдромом, или секрецией измеримого количества активного гормона; иммуногистохимическая экспрессия продукции гормонов не эквивалентна клинической функциональности [9].

Для высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей желудка, двенадцатиперстной кишки, фатерова сосочка, тощей и подвздошной кишки, поджелудочной железы, червеобразного отростка, ободочной и прямой кишки разработаны отдельные классификации стадий злокачественных новообразований (Tumor, Nodus, Metastasis, TNM; 8-е изд.). Для нейроэндокринных карцином используются классификации TNM для злокачественных новообразований желудка и соответствующего органа (табл. 4).

Работа над классификацией этих новообразований продолжается из года в год. В настоящее время обсуждается вопрос выраженной морфологической гетерогенности

опухолей группы нейроэндокринных карцином, а также вариабельности их ответа на терапию, что определяет курс дальнейших исследований: возможно, эти данные будут отражены в следующей классификации ВОЗ и рекомендациях Европейского общества по нейроэндокринным опухолям (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) [2, 28, 29].

Диагностика

Помимо рутинной световой микроскопии, патологоанатомы для диагностики нейроэндокринных новообразований желудка широко используют иммуногистохимическое исследование с панелью антител, состоящей:

- из общих маркеров нейроэндокринных клеток — синаптофизина (диффузное цитоплазматическое окрашивание), хромогранина А (гранулярное цитоплазматическое окрашивание; обладает лучшей чувствительностью независимо от размера опухоли), CD56 (мембранное окрашивание). При этом нейроэндокринные карциномы желудка позитивно окрашиваются к синаптофизину, а окраска на хромогранин может быть отрицательной или фокальной (с типичным перинуклеарным точечным (dot-like) паттерном) [17];
- Ki-67 для определения митотического индекса и присвоения Grade;

Таблица 4. Сравнение TNM классификации для нейроэндокринных опухолей и нейроэндокринной карциномы желудка

TNM для нейроэндокринных опухолей желудка	TNM для нейроэндокринной карциномы желудка
<i>Первичная опухоль (pT)</i>	
<p>pTx: Первичная опухоль не может быть оценена pT0: Нет признаков первичной опухоли</p>	
<p>pT1[#]: Прорастает в собственную пластинку или в подслизистую основу или размером не более 1 см pT2[#]: Прорастает в мышечную оболочку или размером более 1 см pT3¹: Прорастает через мышечную оболочку в субсерозные ткани без пенетрации вышележащей серозной оболочки pT4²: Прорастает в висцеральную брюшину (серозу) или другие органы или смежные структуры</p>	<p>pTis: Карцинома <i>in situ</i>: интраэпителиальная опухоль без инвазии в собственную пластинку, high-grade дисплазия pT1: Опухоль прорастает в собственную пластинку, мышечную пластинку слизистой оболочки или в подслизистую основу pT1a: Опухоль прорастает в собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки pT1b: Опухоль прорастает в подслизистую основу pT2: Опухоль прорастает в мышечную оболочку¹ pT3: Опухоль прорастает в субсерозную соединительную ткань без инвазии в висцеральную брюшину или прилегающие структуры^{2,3} pT4: Опухоль прорастает в серозную оболочку (висцеральную брюшину) или прилегающие структуры pT4a: Опухоль прорастает в серозную оболочку (висцеральную брюшину) pT4b: Опухоль прорастает в прилежащие структуры/органы</p>
<p><i>Примечание.</i> ¹ Для любого T добавьте (m) для множественных опухолей [TX (#) или TX(m), где X = 1–4 и # = количество идентифицированных первичных опухолей. ² Для множественных опухолей с разными категориями T используется с наиболее высокой категорией T: например, если одна из опухолей прорастает в брюшину, а остальные — нет, для классификации TNM используют первую.</p>	<p><i>Примечание.</i> ¹ Опухоль может прорасти в мышечную оболочку с распространением в желудочно-ободочные или желудочно-печеночные связки, в большой или малый сальник, без перфорации висцеральной брюшины, покрывающей эти структуры. В этом случае опухоль классифицируется как T3. При перфорации висцеральной брюшины, покрывающей связки желудка или сальника, опухоль следует классифицировать как T4. ² Прилежащие структуры желудка включают селезенку, поперечную ободочную кишку, печень, диафрагму, поджелудочную железу, брюшную стенку, надпочечник, почку, тонкую кишку и забрюшинное пространство. ³ Интрамуральное распространение в двенадцатиперстную кишку или пищевод не считается инвазией в прилежащую структуру, но классифицируется по глубине наибольшей инвазии в любую из этих областей.</p>

Таблица 4. Окончание

TNM для нейроэндокринных опухолей желудка	TNM для нейроэндокринной карциномы желудка
<i>Регионарные лимфатические узлы (pN)</i>	
pNX: Регионарные лимфатические узлы невозможно оценить pN0: Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах	
pN1: Есть метастазы в регионарных лимфатических узлах	pN1: Метастазы в 1–2 регионарных лимфатических узлах pN2: Метастазы в 3–6 регионарных лимфатических узлах pN3: Метастазы в 7 и более регионарных лимфатических узлах pN3a: Метастазы в 7–15 регионарных лимфатических узлах pN3b: Метастазы в 16 и более регионарных лимфатических узлах <i>Примечание.</i> * Метастатические депозиты в субсерозной жировой клетчатке, прилегающей к карциноме желудка, без признаков остаточной ткани лимфатических узлов, в целях стадирования рака желудка, считаются регионарными метастазами в лимфатических узлах.
<i>Отдаленные метастазы (pM)</i>	
pM1: Есть отдаленный метастаз pM1a: Метастаз(ы) только в печени pM1b: Метастазы как минимум в одном органе, кроме печени (например в легком, яичнике, нерегионарном лимфатическом узле, брюшине, кости) pM1c: Есть как печеночные, так и внепеченочные метастазы	pM1: Есть отдаленные метастазы

174 *Примечание.* Различия выделены жирным шрифтом [9, 27].

- маркеров специфичных гормонов — гистамина и ECL-клеток, субстанции P и серотонина (ЕС-клетки), гастрин (G-клетки), соматостатина (D-клетки), глюкагона (А-клетки), грелина (P/D1-клетки). Трактовать эти данные следует с учетом клинической картины и наличия карциноидного синдрома.

В настоящее время продолжают исследования с целью оптимизации диагностики данных новообразований, которые позволят более точно предсказывать риск метастазирования и прогноз заболевания. В 2015 г. J. Rosenbaum и соавт. [30] описали новый иммуногистохимический и молекулярный маркер для нейроэндокринных неоплазий — инсулинома-ассоциированный белок 1 (insulinoma-associated protein 1, INSM1); группа исследователей проанализировала 129 нейроэндокринных и нейроэпителиальных новообразований, 27 контрольных образцов и 5 опухолей с доказанной нейроэндокринной дифференцировкой. Авторы показали, что экспрессия данного маркера ограничена ядрами только нейроэндокринных клеток, INSM1 был обнаружен в 88,3% из 129 образцов и только в 1 контрольном образце. При этом экспрессия INSM1 была значительно увеличена в новообразованиях по сравнению с неопухоловой тканью. Кроме того, среди нейроэндокринных неоплазий желудочно-кишечного тракта, происходящих из средней ободочной кишки, более интенсивное окрашивание продемонстрировали опухоли с наличием подтвержденных метастазов по сравнению с теми, которые еще не метастазировали [30]. Данное исследование, вероятно, откроет новые возможности в диагностике при подтверждении полученных результатов другими исследовательскими группами.

Все большее значение в дифференциальной диагностике нейроэндокринных неоплазий приобретает генетическое исследование: мутации *MEN1*, *DAXX* и *ATRX* специфичны для высокодифференцированных НЭО, в то время как в нейроэндокринных карциномах выявляют мутации генов *TP53* или *RBI*. Геномные данные также привели к изменению классификации смешанных нейроэндокринных неоплазий, которые в насто-

ящее время сгруппированы в категорию «смешанные нейроэндокринные-ненейроэндокринные новообразования (MiNENs)». Смешанные аденонейроэндокринные карциномы (MANEC), которые демонстрируют изменения генома, сходные с таковыми в аденокарциноме или нейроэндокринной карциноме, а не в НЭО, по мнению I. Nagtegaal и соавт., могут отражать клональную эволюцию в опухолях [26].

При подозрении на нейроэндокринные опухоли желудка при эндоскопическом исследовании рекомендуется также брать фрагменты прилежащей непораженной слизистой оболочки дна и тела желудка для выявления возможных признаков атрофии, кишечной метаплазии и гиперплазии ECL-клеток, а также фрагменты из антрума для оценки G-клеточной гиперплазии и обсемененности *Helicobacter pylori*. Несмотря на то, что для *H. pylori*-ассоциированного гастрита характерна гипергастринемия, карциноиды у людей возникают не часто [16]. Однако описаны случаи экспериментальных моделей животных с *H. pylori*-гастритом, где длительное использование ингибиторов протонной помпы приводит к возникновению НЭО [31, 32]. Н. Tsukamoto и соавт. показали, что ингибиторы протонной помпы в низких дозах не влияли на развитие карцином и нейроэндокринных опухолей желудка у монгольских песчанок с Нр-ассоциированным гастритом и без него, что, по мнению авторов, предполагает безопасное клиническое использование. Тем не менее применение ингибиторов протонной помпы в высоких дозах коррелировало с развитием нейроэндокринных опухолей и повышенным содержанием гастрин в сыворотке крови [31], что было подтверждено L. Cao и соавт. При этом, согласно исследованию на этой же экспериментальной модели, эрадикация *H. pylori* способствовала снижению уровня гастрин и, следовательно, уменьшению риска возникновения нейроэндокринных опухолей [32]. В связи со значительными различиями в терапии этих опухолей во время исследования рекомендуется измерять уровень желудочного pH и гастрин натощак (в идеале — при отмене

ингибиторов протонной помпы) для обеспечения правильного типирования нейроэндокринных опухолей [16]. Для оценки глубины инвазии и выявления метастазов в лимфатических узлах используется эндоскопическое ультразвуковое исследование, особенно для наиболее крупных опухолей. При подозрении на метастазирование рекомендуется выполнение магнитно-резонансной или компьютерной томографии, но наиболее оправданным считается функциональное исследование с использованием компьютерной и позитронно-эмиссионной томографии с галлием 68 (68-gallium DOTATATE) с целью определения стадии заболевания [33–35]. Молекулярная визуализация с помощью позитронно-эмиссионной томографии с определением рецепторов к соматостатину (somatostatin receptor, SSTR) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (single-photon emission computed tomography, СРЕСТ) / компьютерной томографии с выявлением рецепторов глюкагонподобного пептида-1 (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R) влияет на дальнейшее ведение пациента благодаря лучшей визуализации первичной опухоли, более точной постановке стадии заболевания, а также оценке возможности применения у него радионуклидной терапии к клеткам, несущим пептидные рецепторы (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) или аналогами соматостатина [36–38].

В 2017 г. О. Кит и соавт. [39] зарегистрировали патент, описывающий поэтапную диагностику нейроэндокринной карциномы желудка и ее дифференциальную диагностику с низкодифференцированными аденокарциномами. В микропрепаратах с фрагментами опухоли с максимальной инвазией авторы предлагают выявлять альвеолярные, трабекулярные и солидные структуры (с полуколичественной оценкой при 20-кратном увеличении: единичные структуры, альвеолярные, трабекулярные и солидные структуры в равном соотношении или преобладание одного вида структур над другими). При выявлении преобладания одних структур над другими рекомендуется проводить иммуногистохимическое исследование с антителами к хромогранину А, синаптофизину и нейронспецифической энолазе в срезах всех парафиновых блоков опухоли, при этом если хоть один маркер показывает положительную экспрессию, следует оценить процент позитивно окрашенных клеток в каждом блоке при 20-кратном увеличении с подсчетом среднего арифметического значения. Если полученное число более 70%, то опухоль считается нейроэндокринной карциномой [39]. Несмотря на финансовую составляющую и энергозатратность, такая методика, вероятно, позволит наглядно провести дифференциальную диагностику между этими двумя группами новообразований и назначить пациенту необходимое лечение.

В 2019 г. G. Клоерпел [40] предложил теорию о происхождении нейроэндокринных опухолей и нейроэндокринной карциномы из разных прогениторных клеток, основываясь на различиях при молекулярно-генетиче-

ском исследовании: нейроэндокринные карциномы, в отличие от нейроэндокринных опухолей, имеют альтерации *TP53* и *RBI*. Это предположение подтверждается различиями в эпидемиологии, клинических проявлениях и прогнозе пациентов с данными новообразованиями. Эти данные намечают пути для дальнейших исследований, более глубокого понимания патогенеза нейроэндокринных неоплазий не только желудка, но всего желудочно-кишечного тракта.

Заключение

Благодаря все более широкому распространению эндоскопических исследований с проведением биопсий все чаще стал звучать диагноз нейроэндокринных опухолей желудка. Для диагностики данных новообразований необходима совместная работа врача, выполняющего гастроскопию и описывающего макроскопическую картину, и врача-патологоанатома, дающего заключение. Помимо анализа морфологических характеристик самих опухолей с помощью микроскопии и иммуногистохимии, необходимо тщательно оценивать изменения в прилежащей слизистой оболочке желудка, выявлять ассоциированные состояния и прикладывать все усилия для определения правильного типа нейроэндокринных опухолей желудка. Лишь при использовании совокупности всех накопленных знаний по данной нозологии возможно установить верный диагноз и, следовательно, назначить правильное лечение, которое может варьировать от полипэктомии и подслизистой диссекции до более обширных операций, существенно влияющих на уровень жизни пациента и назначение соответствующей лекарственной терапии.

175

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (№ АААА-А19-119021590053-6).

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

Участие авторов. О.А. Васюкова, М.Ю. Гушин, К.Ю. Мидибер, Э.П. Акопян, Т.Н. Хованская — сбор и анализ литературы; Л.М. Михалева, О.А. Васюкова — написание текста; Л.М. Михалева, А.Е. Бирюков — редактирование; Л.М. Михалева, О.А. Васюкова — координирующие действия, ответственность за переписку с редакцией. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Solcia E, Capella C, Vassallo G, Buffa R. Endocrine cells of the gastric mucosa. *Int Rev Cytol.* 1975;42:223–286. doi: 10.1016/s0074-7696(08)60982-1.
2. Кит О.И., Держанова И.С., Карнаухов Н.С. Вопросы классификации нейроэндокринных опухолей желудка // *Вопросы онкологии.* — 2016. — Т.62. — №5. — С. 573–579. [Kit OI, Derizhanova IS, Karnaukhov NS. Issues on classification of gastric neuroendocrine tumors. *Problems in oncology.* 2016;62(5):573–579. (In Russ).]
3. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dunnndarms. *Frankf Z Pathol.* 1907;1:425–432. (In German).
4. Klöppel G. Oberndorfer and his successors: from carcinoid to neuroendocrine carcinoma. *Endocr Pathol.* 2007;18(3):141–144. doi: 10.1007/s12022-007-0021-9.

5. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993;104(4):994–1006. doi: 10.1016/0016-5085(93)90266-f.
6. Capella C, Heitz PU, Höfler H, et al. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch*. 1995;425(6):547–560. doi: 10.1007/bf00199342.
7. Moreira RK, Washington K. Pathology of gastrointestinal neuroendocrine tumors: an update. *Surg Pathol Clin*. 2010;3(2):327–347. doi: 10.1016/j.path.2010.05.003.
8. Cockburn AN, Morgan CJ, Genta RM. Neuroendocrine proliferations of the stomach: a pragmatic approach for the perplexed pathologist. *Adv Anat Pathol*. 2013;20(3):148–157. doi: 10.1097/PAP.0b013e31828d185d.
9. Shi C, Adsay V, Bergsland EK, et al. CAP protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the stomach. Includes pTNM requirements from the 8th Edition, AJCC Staging Manual; 2017. Available from: <https://documents.cap.org/protocols/cp-stomach-net-17protocol-4001.pdf>.
10. Daskalakis K, Tsoli M, Karapanagioti A, et al. Recurrence and metastatic potential in type 1 gastric neuroendocrine neoplasms. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(4):534–543. doi: 10.1111/cen.14055.
11. Abraham SC, Aidan Carney J, Ooi A, et al. Achlorhydria, parietal cell hyperplasia, and multiple gastric carcinoids: a new disorder. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(7):969–975. doi: 10.1097/01.pas.0000163363.86099.9f.
12. Ooi A, Ota M, Katsuda S, et al. An unusual case of multiple gastric carcinoids associated with diffuse endocrine cell hyperplasia and parietal cell hypertrophy. *Endocr Pathol*. 1995;6(3):229–237. doi: 10.1007/bf02739887.
13. Waldum HL, Hauso Ø, Brenna E, et al. Does long-term profound inhibition of gastric acid secretion increase the risk of ECL cell-derived tumors in man? *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(7):767–773. doi: 10.3109/00365521.2016.1143527.
14. La Rosa S, Sessa F, Uccella S. Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms (MiNENs): unifying the concept of a heterogeneous group of neoplasms. *Endocr Pathol*. 2016;27(4):284–311. doi: 10.1007/s12022-016-9432-9.
15. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):119–124. doi: 10.1159/000443168.
16. Gluckman CR, Metz DC. Gastric neuroendocrine tumors (carcinoids). *Cur Gastroenterol Rep*. 2019;21(4):13. doi: 10.1007/s11894-019-0684-7.
17. Gastric neuroendocrine neoplasms. In: WHO Classification of tumours. Digestive system tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2019. Pp. 104–109.
18. Kim BS, Park YS, Yook JH, Kim BS. Comparison of relapse-free survival in gastric neuroendocrine carcinoma (WHO grade 3) and gastric carcinoma. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(5):407–415. doi: 10.1177/1756283X17697870.
19. Клинические рекомендации «Нейроэндокринные опухоли». — М., 2017. [Klinicheskie rekomendatsii «Neiroendokrinnye opukholi». Moscow; 2017. (In Russ).] Доступно по: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/neiroendokrinnye_opukholi.pdf. Ссылка активна на 12.11.2019.
20. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):186–194. doi: 10.1159/000443172.
21. Делекторская В.В., Кушлинский Н.Е. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологический спектр и клеточная пролиферация (индекс Ki-67) // *Вестник РАМН*. — 2013. — Т.68. — №5. — С. 28–37. [Delektorskaya VV, Kushliskiy NE. Neuroendocrine tumors of digestive system: morphologic spectrum and cell proliferation (Ki67 index). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;68(5):28–37. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v68i5.660.
22. Grillo F, Albertelli M, Brisigotti MP, et al. Grade increases in gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumor metastases compared to the primary tumor. *Neuroendocrinology*. 2016;103(5):452–459. doi: 10.1159/000439434.
23. Solcia E, Arnold R, Capella C, et al. *Tumours of the stomach: neuroendocrine neoplasms of the stomach*. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al., eds. WHO Classification of tumours of the digestive system. 2nd ed. Lyon: IARC; 2010. Pp. 64–68.
24. Tang LH, Untch BR, Reidy DL, et al. Well-differentiated neuroendocrine tumors with a morphologically apparent high-grade component: a pathway distinct from poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2016;22(4):1011–1017. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0548.
25. Milione M, Maisonneuve P, Spada F, et al. The clinicopathologic heterogeneity of Grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: morphological differentiation and proliferation identify different prognostic categories. *Neuroendocrinology*. 2017;104(1):85–93. doi: 10.1159/000445165.
26. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO Classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182–188. doi: 10.1111/his.13975.
27. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “Personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93–99. doi: 10.3322/caac.21388.
28. Fazio N, Milione M. Heterogeneity of grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas: new insights and treatment implications. *Cancer Treat Rev*. 2016;50:61–67. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.08.006.
29. Milione M, Fazio N. G3 GEP NENs category: are basic and clinical investigations well integrated? *Endocrine*. 2018;60(1):28–30. doi: 10.1007/s12020-017-1365-7.
30. Rosenbaum JN, Guo Z, Baus RM, et al. INSM1 a novel immunohistochemical and molecular marker for neuroendocrine and neuroepithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol*. 2015;144(4):579–591. doi: 10.1309/AJCPGWXXBSNL4VD.
31. Tsukamoto H, Mizoshita T, Sasaki M, et al. Long-term high-dose proton pump inhibitor administration to Helicobacter pylori-infected Mongolian gerbils enhances neuroendocrine tumor development in the glandular stomach. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(4):1049–1054.
32. Cao L, Mizoshita T, Tsukamoto T, et al. Development of carcinoid tumors of the glandular stomach and effects of eradication in Helicobacter pylori-infected Mongolian gerbils. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008;9(1):25–30.
33. Deppen SA, Liu E, Blume JD, et al. Safety and efficacy of 68Ga-Dotatate PET/CT for diagnosis, staging, and treatment management of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2016;57(5):708–714. doi: 10.2967/jnumed.115.163865.
34. Cavallaro A, Zanghi A, Cavallaro M, et al. The role of 68-Ga-Dotatoc CT-PET in surgical tactic for gastric neuroendocrine tumors treatment: our experience: a case report. *Int J Surg*. 2014;12(Suppl 1):225–231. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.05.017.
35. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):471–487. doi: 10.3322/caac.21493.
36. Schraml C, Schwenzer NF, Sperling O, et al. Staging of neuroendocrine tumours: comparison of [(6)(8)Ga]Dotatoc multiphase PET/CT and whole-body MRI. *Cancer Imaging*. 2013;13(1):63–72. doi: 10.1102/1470-7330.2013.0007.
37. Reubi JC, Waser B. Triple-peptide receptor targeting in vitro allows detection of all tested gut and bronchial NETs. *J Nucl Med*. 2015;56(4):613–615. doi: 10.2967/jnumed.114.153189.

38. Baumann T, Rottenburger C, Nicolas G, Wild D. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET) — imaging and staging. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(1):45–57. doi: 10.1016/j.beem.2016.01.003.
39. Патент РФ на изобретение RU № 2613300. Кит О.И., Дерижанова И.С., Карнауков Н.С. *Способ диагностики низкодифференцированного нейроэндокринного рака желудка.* [Patent RUS № 2613300. Kit OI, Derizhanova IS, Karnaukhov NS. *Sposob diagnostiki nizkodifferentsirovannogo neuroendokrinnogo raka zheludka.* (In Russ).] Доступно по: https://yandex.ru/patents/doc/RU2613300C1_20170315. Ссылка активна на 12.11.2019.
40. Kloepfel G. [Neuroendocrine neoplasms: two families with distinct features unified in one classification. (In German)]. *Pathologie.* 2019;40(3):211–219. doi: 10.1007/s00292-019-0594-3.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Михалева Людмила Михайловна, д.м.н., профессор [*Liudmila M. Mikhaleva*, MD, PhD, Professor];

адрес: 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3 [**address:** 3 Tsyrupty, 117418 Moscow, Russia]; **e-mail:** mikhalevalm@yandex.ru, **SPIN-код:** 2086-7513, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>;

Васюкова Олеся Александровна [*Olesya A. Vasyukova*]; **e-mail:** o.vas.93@gmail.com, **SPIN-код:** 2242-0958, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6068-7009>

Бирюков Андрей Евгеньевич, к.м.н. [*Andrey E. Birukov*, MD, PhD]; **e-mail:** bervost@rambler.ru, **SPIN-код:** 2472-2328, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9700-3352>

Мидибер Константин Юрьевич [*Konstantin Yu. Midiber*]; **e-mail:** midiberkonst@gmail.com, **SPIN-код:** 6891-6636, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1426-968X>

Акопян Эмма Петросовна [*Emma P. Akopyan*]; **e-mail:** vanilsheep@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1826-9169>

Хованская Татьяна Николаевна [*Tatyana N. Khovanskaya*]; **e-mail:** zimavnebe@mail.ru, **SPIN-код:** 3157-3880, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5646-2605>

Гущин Михаил Юрьевич, к.м.н. [*Mikhail Yu. Guschin*, MD, PhD]; **e-mail:** guschin.michail@yandex.ru, **SPIN-код:** 8401-8694, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1041-8561>

А.А. Пальцын^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт общей патологии
и патофизиологии, Москва, Российская Федерация

² Российская медицинская академия последиplomного образования,
Москва, Российская Федерация

Ум и сердце в научном исследовании

В статье представлены мнения выдающихся отечественных и зарубежных ученых о психологии научного творчества, роли в нем интереса, любви и страсти к предмету исследования. Несмотря на то что далеко не все ученые обсуждают эту тему в своих работах, возникает убеждение, что большие научные достижения создаются только влюбленными в свое дело людьми, подтверждая тем самым слова А.С. Пушкина: «Вдохновение нужно в геометрии, как и в поэзии». В обсуждаемой теме особое место занимает творчество Доната Семёновича Саркисова. Во-первых, потому что по складу ума он оказался особенно восприимчивым к быстро возникающим и развивающимся методологическим основам теории и практики медицины XX века. Электронная микроскопия, световая и электронная автордиография, цито- и иммунохимия стали технической основой для создания Д.С. Саркисовым теории внутриклеточной регенерации. Его специальности патологоанатома, общего патолога, морфолога широкого профиля счастливо совпали с разнообразием научно-клинической тематики Института хирургии им. А.В. Вишневого в советский период истории. Патриотизм, влюбленность в науку, широкая общественная активность, пост Ученого секретаря РАМН способствовали внедрению достижений ума и сердца Доната Семёновича в практику отечественной медицины. Уникальное в науке событие — открытие официально признанного закона философии — он использовал для понимания и описания истории России.

Ключевые слова: ум, увлеченность, психология научного творчества, любовь к науке.

(Для цитирования): Пальцын А.А. Ум и сердце в научном исследовании. *Вестник РАМН.* 2020;75(2):178–182. doi: 10.15690/vramn1302

178

*Ума холодных наблюдений
И сердца горестных замет...*
Пушкин «Евгений Онегин»

В названии этой статьи слово «ум» используется в его прямом значении — «способность понять». А слово «сердце» — в значении переносном, широко употребляемом в русском и других языках как «эмоциональность отношения к работе и ее результатам». Я сознаю, что обратился к теме «старой, как мир», но именно этой вечностью и, следовательно, сохраняющимся интересом оправдываю свой выбор. Следует подчеркнуть, что употребление слов «сердце» и «сердечность» как синонимов «эмоциональности» — это не случайное проявление образности языка, это «образность» на очень серьезном фактическом осно-

вании. Сердце вполне реальными механизмами влияет на мозг, мышление, настроение, и люди давно это поняли. Данная мысль великолепно выражена словами Пушкина в эпиграфе.

И.М. Сеченов в 1866 г. писал: «Незначительное расстройство деятельности сердца ведет уже за собой изменение характера человека» [1]. Сегодня известно, что на мозг и настроение влияют все органы. Почему же мы поздравляем, желаем чего-либо хорошему человеку сердечно, а не кишечно, например? Я думаю, что этот языковой оборот сложился, во-первых, из-за того, что работа сердца быстро, практически мгновенно, изменяется вследствие событий, проживаемых организмом, и, во-вторых, потому что работа сердца непосредственно доступна ощущению человека. Столь же быстро изменя-

А.А. Paltsyn^{1, 2}

¹ Institute Of General Pathology And Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Mind and Heart in Scientific Research

The article presents the opinions of prominent native and foreign scientists about the psychology of scientific creativity, the role of interest, love, and almost always, even a passion to the subject of research. Not all scientists discuss this topic, but when we get acquainted with the available information, we become convinced that great scientific achievements are created only by people who are in love with their work. Pushkin's words are confirmed: «Inspiration is needed in geometry, as in poetry». In the topic under discussion, a special place is occupied by the work of Donat Semenovich Sarkisov. Firstly, because of the structure of his mind, he turned out to be especially susceptible to rapidly forthcoming and developing methodological achievements into the theory and practice of medicine of the twentieth century. Electron microscopy, light and electron autoradiography, cyto- and immunochemistry became the technical basis for D.S. Sarkisov's theory of intracellular regeneration. His specialty: pathologist, general pathologist, general morphologist, happily coincided with the variety of scientific and clinical topics of the Institute of Surgery named after A.V. Vishnevsky of the Soviet years. Patriotism, love of science, widespread social activity, and the post of Scientific Secretary of the RAMS contributed to the implementation of the achievements of the mind and heart of Donat Semenovich in the practice of domestic medicine. A unique event in science — the discovery (officially recognized) of the law of philosophy, of course, he applied to understand and describe the history of Russia. A lot of «heart» was spent by the patriot D. S. Sarkisov on this understanding and description!

Keywords: mind; enthusiasm; psychology of scientific creativity; love of science.

(For citation): Paltsyn A.A. Mind and Heart in Scientific Research. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(2):178–182. doi 10.15690/vramn1302

ющеся житейскими обстоятельствами и столь же доступное наблюдению и ощущению дыхание тоже отразилось в эмоциональном словаре — «вдохновение».

Значение и механизм действия эмоции в познании вообще и в научной работе в частности было предметом философских размышлений и сочинений. В них приводятся логические аргументы, поддерживающие гипотезу о том, что эмоции — врожденные ресурсы оптимизации нервной системы. Они ответственны за управление стимулами и активацию механизмов внимания, которые, в свою очередь, обеспечивают фокусировку когнитивных усилий на выбор новых, более эффективных ответов, соответствующих возникшим обстоятельствам. Если число одновременных экзогенных и эндогенных стимулов становится большим, именно эмоции дают возможность мозгу находить лучший вариант из всех рассматриваемых [2].

Как раз в теме «знание и эмоция» у нас есть замечательная возможность сопоставить «умствование и ум». Пушкин тоже размышлял о месте эмоции в познании мира и, возможно, потратил на это не одну минуту. «Вдохновение есть расположение души к живейшему принятию впечатлений и соображению понятий, следовательно, и объяснению оных. Вдохновение нужно в геометрии, как и в поэзии» [3].

Создатель Российской академии наук Пётр I с не меньшей ясностью, чем Пушкин, понимал связь наук и искусств. Самодержец-реформатор собственноручно писал князю Куракину в Париж и графу Головкину в Берлин: «Определили мы здесь Академию наук и художеств учинить, и в одну академию людей потребных сыскивать и нанимать определенно — лейб-медикусу нашему Лаврентию Блюментросту». На докладе Блюментроста, искавшего будущих академиков преимущественно за границей, что, может быть, и разумно для того времени, Пётр написал: «Надлежит по два человека еще прибавить, которые из словенского народа». Замыслу Петра суждено было осуществиться после его смерти: 15 августа 1725 года первые академики были представлены императрице Екатерине I. [4].

Понятно, что в обсуждаемом вопросе особую ценность имеет суждение «практиков» — ученых, сумевших открыть тайны природы. Вот мнение И.П. Павлова: «Первое, самое общее свойство, качество ума — это постоянное сосредоточение мысли на определенном вопросе, предмете. С предметом, в области которого вы работаете, вы не должны расставаться ни на минуту. Поистине вы должны с ним засыпать, с ним пробуждаться, и только тогда можно рассчитывать, что настанет момент, когда стоящая перед вами загадка раскроется, будет разгадана». В качестве примера Павлов указывает, что именно так работали Ньютон и Гельмгольц. А мы, конечно, должны к ним добавить и самого Ивана Петровича. «Следующая черта ума — это абсолютная свобода мысли, — продолжает И.П. Павлов. — Действительность велика, беспредельна, бесконечна и разнообразна, она никогда не укладывается в рамки наших признанных понятий. Без абсолютной свободы мысли нельзя увидеть ничего истинно нового. Эта крайняя распушенность мысли умеряется следующей чертой, очень тяжелой для исследующего ума. Это — абсолютное беспристрастие мысли... Как вы ни излюбили какую-нибудь вашу идею — вы должны отказаться от нее, если встречается факт, который ей противоречит и ее опровергает» [5]. В приведенном отрывке Иван Петрович напрямую говорит только об уме, но совершенно ясно, что между строк он вполне

определенно имеет в виду значение сердца, эмоции в научном открытии. Надо испытывать подлинную страсть к предмету исследования, чтобы «не расставаться с ним ни на минуту, засыпать с ним и пробуждаться». Более того, надо любить истину жертвенной любовью и быть готовым отказаться ради истины от своего прежнего убеждения, которое зачастую является плодом многолетней работы и горячей любви. Такая ситуация, часто возникающая в науке, эмоционально выражена Пушкиным в «Моцарте и Сальери»:

«Не бросил ли я все, что прежде знал,
Что так любил, чему так жарко верил,
И не пошел ли бодро вслед за ним
Безропотно, как тот, кто заблуждался
И встречным послан в сторону иную?» [6].

И дальше еще одна цитата И.П. Павлова: «Опыт показывает, что спокойная скромность утверждений обыкновенно сопутствует истинно научному, а там, где хлестко и с судейскими приемами стараются зажать рот всякому противоречию, истинной науки нет, хотя бывают иногда и художественная виртуозность, и много ссылок на «последнее слово науки» [5].

Об эстетическом, эмоциональном содержании науки писал Д.И. Менделеев: «Узнать, понять и охватить гармонию научного здания с его недостроенными частями — значит получить такое удовлетворение, какое дают только высшая красота и правда» [7].

Интересен художественный прием другого нашего великого ученого и глубоко верующего человека — М.В. Ломоносова. В его время справедливость гелиоцентрической системы Коперника в науке уже была подтверждена трудами Галилея, Джордано Бруно, Ньютона, но церковь по-прежнему коснела на геоцентризме Птолемея. В этой ситуации Ломоносов позволил себе, не выходясь серьезно в решенный наукой вопрос, выразить свое отношение шуточной эпиграммой (1761 г.):

«Случились вместе два астронома в пиру
И спорили весьма между собой в жару.
Один твердил: земля, вертясь, вокруг солнца ходит;
Другой, что солнце все с собой планеты водит;
Один Коперник был, другой слыл Птолемей.
Тут повар спор решил усмешкою своей.
Хозяин спрашивал: “Ты звезд течение знаешь?
Скажи, как ты о сем сомненьи рассуждаешь?”
Он дал такой ответ: “Что в том Коперник прав,
Я правду докажу, на солнце не бывав.
Кто видел простака из поваров такого,
Который бы вертел очаг кругом жаркого?”» [8].

Хороший врач, великий писатель и очень умный человек А.П. Чехов писал о любви старого ученого к своему делу: «Мне отлично известно, что проживу я еще не больше полугодика; казалось бы, теперь меня должны бы больше всего занимать вопросы о загробных потемках и о тех видениях, которые посетят мой могильный сон. Но почему-то душа моя не хочет знать этих вопросов, хотя ум и сознает всю их важность. Как 20–30 лет назад, так и теперь, перед смертью, меня интересует одна только наука. Испуская последний вздох, я все-таки буду верить, что наука — самое важное, самое прекрасное и нужное в жизни человека, что она всегда была и будет высшим проявлением любви и что только ею одною человек победит природу и себя. Вера эта, быть может, наивна и несправедлива в своем основании, но я не виноват, что верю так, а не иначе; победить же в себе этой веры я не могу. Но не в этом дело. Я только прошу снизойти к моей слабости и понять, что оторвать от кафедры и учеников человека,

которого судьбы костного мозга интересуют больше, чем конечная цель мироздания, равносильно тому, если бы его взяли да и заколотили в гроб, не дожидаясь, пока он умрет» [9].

Лозунг красавицы Кармен «любовь свободна» — универсальный и, конечно же, применим в отношении преданности исследователя своему делу. Наш замечательный военно-полевой хирург и анатом Н.И. Пирогов призывал руководствоваться следующим обстоятельством: «Кто научил, кто открыл, что дети получили врожденные способности и врожденное призвание играть именно ту роль в обществе, которую родители сами им назначают? Уже давно оставлен варварский обычай выдавать дочерей замуж поневоле, а невольный и преждевременный брак сыновей с их будущим поприщем допущен и привилегирован; заказное их венчание с наукой празднуется и прославляется, как венчание дождя с морем! Без вдохновения ум слаб и близорук» [10].

Еще одна выдающаяся личность — Сергей Сергеевич Юдин — талантливый хирург, увлеченный своим делом, писал: «Только тогда, когда автор сам охвачен своей идеей полностью и становится ее фанатиком, его яркая определенная вера и убежденность творят создания действительно великие, будь то в искусстве или науке. Для деятельной роли в науке более подходит мономания, даже сумасшествие, чем умеренность, благоразумие и холодное беспристрастие. И если далеко не каждый энтузиаст добивается лаврового венка, то еще реже кто-нибудь из умеренных и благоразумных стоит хотя бы небольшого поощрения» [11]. С.С. Юдину, человеку широких взглядов и интересов, принадлежат и такие слова: «Нехватка технических знаний — беда меньшая и поправимая. Нехватка природных способностей — затруднение много худшее, ибо даже большим прилежанием нельзя восполнить того, чем обидела сама природа. И совсем безнадежное дело, если нет или не хватает любви к своей профессии, если нет живого и возрастающего интереса к делу!» [11].

Проблема ума и сердца в научной работе занимала и Ч. Дарвина. В его «Воспоминаниях», которые были изданы в 1887 году под названием «Автобиография», Дарвин рассказывает... о Дарвине — честно, с объективностью настоящего ученого, не умаляя недостатков, не подкрашивая достоинств [12]. «Книги мои широко расходились в Англии, были переведены на многие языки и выдержали по несколько изданий в иностранных государствах. Мне приходилось слышать утверждение, будто успех какого-либо произведения за рубежом — лучший показатель его непреходящей ценности. Сомневаюсь, чтобы такое утверждение вообще можно было бы считать правильным. Но если судить с такой точки зрения, мое имя, вероятно, на несколько лет сохранило свою известность. Поэтому мне все же стоит, быть может, сделать попытку проанализировать те умственные качества и те, условия, от которых зависел мой успех, хотя я отдаю себе отчет в том, что ни один человек не в состоянии осуществить такой анализ правильно. Я указывал также, что в былое время находил большое наслаждение в живописи и еще большее — в музыке. Но вот уже много лет, как я не могу заставить себя прочитать ни одной стихотворной строки; недавно я пробовал читать Шекспира, но это показалось мне невероятно, до отвращения скучным. Эта странная и достойная сожаления утрата высших эстетических вкусов тем более поразительна, что книги по истории, биографии, путешествия (независимо от того, какие научные факты в них содержатся)

и статьи по всякого рода вопросам по-прежнему продолжают очень интересовать меня. Кажется, что мой ум стал какой-то машиной, которая перемалывает большие собрания фактов в общие законы, но я не в состоянии понять, почему это должно было привести к атрофии одной только той части моего мозга, от которой зависят высшие [эстетические] вкусы. Полагаю, что человека с умом, более высокоорганизованным или лучше устроенным, чем мой ум, такая беда не постигла бы, и если бы мне пришлось вновь пережить свою жизнь, я установил бы для себя правило читать какое-то количество стихов и слушать какое-то количество музыки, по крайней мере, раз в неделю; быть может, путем такого [постоянного] упражнения мне удалось бы сохранить активность тех частей моего мозга, которые теперь атрофировались. Утрата этих вкусов равносильна утрате счастья и, может быть, вредно отражается на умственных способностях, а еще вероятнее — на нравственных качествах, так как ослабляет эмоциональную сторону нашей природы. Я не отличаюсь ни большой быстротой соображения, ни остроумием — качествами, которыми столь замечательны многие умные люди. Поэтому я плохой критик: любая статья или книга при первом чтении обычно приводят меня в восторг, и только после продолжительного размышления я начинаю замечать их слабые стороны. Способность следить за длинной цепью чисто отвлеченных идей очень ограничена у меня, и поэтому я никогда не достиг бы успехов в философии и математике. Память моя крайне слаба: я никогда не в состоянии был помнить какую-либо отдельную дату или стихотворную строку дольше, чем в течение нескольких дней. Некоторые из моих критиков говорили: «О, наблюдатель он хороший, но способности рассуждать у него нет!» Не думаю, чтобы это было верно, потому что «Происхождение видов» от начала до конца представляет собою одно длинное доказательство, и оно убедило немало способных мыслить людей. Эту книгу нельзя было бы написать, не обладая известной способностью к рассуждению. Я обладаю порядочной долей изобретательности и здравого смысла, то есть рассудительности, в такой мере, в какой должен обладать ими всякий хорошо успевающий юрист или врач, но не в большей, как я полагаю, степени. С другой стороны, благоприятным для меня, как я думаю, обстоятельством является то, что я превосхожу людей среднего уровня в способности замечать вещи, легко ускользающие от внимания, и подвергать их тщательному наблюдению. Усердие, проявленное мною в наблюдении и собирании фактов, было почти столь велико, каким только оно вообще могло бы быть. И что еще более важно, моя любовь к естествознанию была неизменной и ревностной. На помощь этой чистой любви приходило, однако, и честолюбивое желание снискать уважение моих товарищей-натуралистов. С самой ранней юности я испытывал сильнейшее желание понять и разъяснить все, что бы я ни наблюдал, то есть подвести все факты под некоторые общие законы. Все эти причины, вместе взятые, и объясняют то терпение, с которым я мог в течение любого количества лет упорно размышлять над каким-нибудь неразрешенным вопросом. Насколько я могу судить, у меня нет склонности слепо следовать указаниям других людей. Я неизменно старался сохранять свободу мысли, достаточную для того, чтобы отказаться от любой, самой излюбленной гипотезы (а я не могу удержаться от того, чтобы не составить себе гипотезу по всякому вопросу, как только окажется, что факты противоречат ей). «Мое здоровье всегда страдало от любого возбуждения, у меня

начинались припадки сильной дрожи и рвоты. Поэтому в течение многих лет я вынужден был отказываться решительно от всех званных обедов. Главным моим наслаждением и единственным занятием в течении всей жизни была научная работа, и возбуждение, вызываемое ею, позволяет мне на время забывать, а то и совсем устраняет мое плохое самочувствие». «Когда я просматриваю список всякого рода книг, включая сюда целые журналы и труды [ученых обществ], которые я прочитал и из которых сделал извлечения, я сам поражаюсь своему трудолюбию» [12].

Из известных мне научных текстов наибольшая сила чувства выражена в книге нашего замечательного ученого, яркого самобытного человека, моего дорогого Учителя Доната Семёновича Саркисова [13]. С полной ответственностью говорю, что эта книга не имеет аналогов в мировой научной литературе. Мне легко делать столь претенциозное заявление, поскольку в ней Донат Семёнович описывает свое, признанное впоследствии экспертизой, открытие закона философии [14]. А это единственный случай в мировой истории. Все остальные законы и категории философии не имеют авторов: они — плоды коллективного труда многих великих умов, разделенных веками во времени и тысячами километров в пространстве. Донат Семёнович получил на это открытие диплом (в 2004 году, посмертно). Открытый Д.С. Саркисовым закон комбинационных преобразований представляет собой новый закон материалистической диалектики. Раньше были известны закон единства и борьбы противоположностей; закон перехода количественных изменений в качественные и закон отрицания отрицания. Законы диалектики действуют не изолированно, а совместно и одновременно, поэтому лишь условно можно принять, что первый закон отражает причину движения, развития материи, второй — механизм развития, третий — направление, результат развития.

Д.С. Саркисов доказал, что механизм развития материи не сводится только к переходу количественных изменений в качественные. Суть его закона такова: свойства (качества) системы определяются сочетанием составляющих ее элементов и изменяются при их перестановке, перегруппировке, рекомбинации. Это свойство распространяется на все системы Вселенной и является разновидностью движения материи, не описываемой другими законами диалектики.

В законе Д.С. Саркисова ничего не говорится о числе элементов, составляющих систему: эта характеристика системы для закона несущественна, так как число может меняться, а может оставаться неизменным. В любом случае система изменяется в результате рекомбинации элементов — так образуется новое качество при неизменном количестве. Комбинационные преобразования присущи всем видам материи, но, как писал Донат Семёнович, «далеко не в равной степени». В неорганической природе «они совершаются как бы спонтанно, вследствие чисто механического стечения обстоятельств» [13]. В живых же организмах, по-видимому, нет физиологических или адаптационных процессов, в которых бы ни участвовали комбинационные преобразования. Чтобы показать широту их распространения, достаточно упомянуть генетические рекомбинации, дифференцировку клеток и тканей, конформационные изменения макромолекул, в том числе молекул ферментов, антител, регуляторных белков, компенсаторно-приспособительные реакции, мышление. Поскольку

интеллектуальная деятельность — это комбинирование элементов информации, то талант — это способность ума создавать нестандартные комбинации информационных элементов и выбирать из них те, которые в большей степени соответствуют организации природы, гармонии мира.

Учитывая высокую распространенность комбинационных преобразований в биологии, тот факт, что они были открыты не просто философом, а философом-биологом, философом-врачом, не был случайностью.

Почему сегодня Д.С. Саркисов — единственный в мире автор открытия в философии — науке с богатейшим арсеналом открытий? Дело в том, что открытие законов, категорий, понятий философии в их современной формулировке — это коллективный труд многих великих умов человечества. Практически все основные положения диалектики были высказаны еще античными авторами. Эти высказывания, хотя и недостаточно четкие, слабо доказанные, с элементами гениальных догадок и наивных фантазий, уже были философскими, то есть имеющими не частное, а всеобщее, вселенское значение, распространяющееся на все явления мира. Позднейшие философы, в том числе и современные, эти положения уточняли, развивали, согласовывали с лавинообразно нарастающими знаниями частных наук.

У Доната Семёновича ситуация иная. Комбинационные преобразования тоже были известны давно. Так, шахматисты считали, что качественное изменение позиции при перестановке фигур на доске — это свойство шахмат. Музыканты полагали, что возможность создания любой мелодии путем комбинации нажатий 85 клавиш фортепиано — это особенность музыки. Химики думали, что различные свойства веществ с одинаковой суммарной формулой, но разным внутренним строением, — это лишь химический феномен. Строители знали, что из одинакового количества кирпичей можно создать разные постройки, но не выносили смысл этого факта за рамки своей профессии. Перечисление известных до Доната Семёновича частных случаев комбинационных преобразований можно продолжать бесконечно. Все они так и оставались частными случаями до того момента, когда он понял, что все эти факты отражают не особенности шахмат, музыки, химии, строительного дела. Приведенные примеры являются частными проявлениями всеобщего, т.е. философского, закона, распространяющегося на живую и неживую природу, общество и мышление, закона, выражающего не описанную до него форму движения материи. Именно поэтому вполне справедливым стало присуждение Донату Семёновичу приоритета в открытии. Понять истинное всеобъемлющее значение и место в материальном мире факта, известного до этого как частный случай, может только великий ум. Ф. Энгельс писал: «...то, что некоторый всеобщий закон развития природы, общества и мышления впервые высказан в его общезначимой форме — это всегда остается подвигом всемирно исторического значения» [15]. Такой подвиг совершил Донат Семёнович Саркисов.

«Рекомбинации...» — последняя, не по изданию, а по написанию, книга Доната Семёновича. В ней приводятся иллюстрации и доказательства действия закона комбинационных преобразований в неживой, живой природе и общественной жизни. Жизнь общества описана в книге с особой горечью из-за трагических событий в истории нашей Родины в последние 30–40 лет. Горячая любовь ученых к делу своей жизни, о которой шла речь до сих пор, по эмоциональному накалу не сравнима с горем До-

ната Семёновича и других патриотов России — очевидцев ее гибели!

Мне не довелось читать беллетристики, где бы было столько сердца, сколько в научной книге Доната Семёновича. Реальная гибель Родины больше гибели самых любимых героев литературы! Человек с независимым и острым умом, он собственным знанием и размышлением принял идею социализма как наиболее справедливого государственного устройства, способного сохранить жизнь на планете. Он писал: «Утопией социализм будет лишь в том случае и до тех пор, пока человек не справится со своей все более звереющей натурой, однако, если ему удастся надеть на нее намордник — царство социализма будет обеспечено. Но без надежды на реализацию этой «утопии» нельзя жить» [13].

«Глаголом жечь сердца людей» — занятие трудное и опасное. Горькая судьба у «Пророка» Пушкина и у «Пророка» Лермонтова. Последнюю жестоко-честную точку в судьбе пророков поставил последний великий русский поэт В.С. Высоцкий: «Но ясновидцев, впрочем, как и очевидцев, во все века сжигали люди на кострах!» [16].

Дополнительная информация

Источник финансирования. Статья подготовлена на личные средства автора.

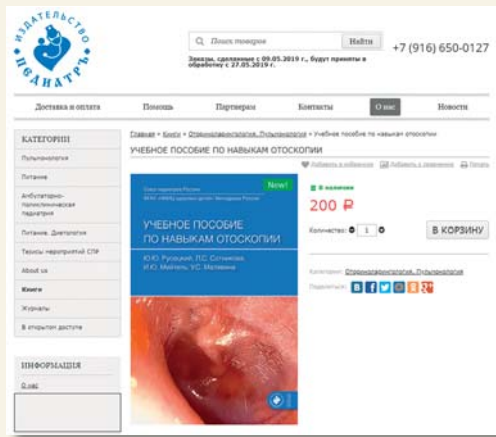
Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явного или потенциального конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цит. По: Черниговский В.Н. *Интероцепция*. — Л.: Наука, 1985. — 413 с. [Cit. po Chernigovskii VN. *Interotseptsiia*. Leningrad: Nauka; 1985. 413 p. (In Russ).]
2. Garcés M, Finkel L. Emotional theory of rationality front. *Front Integr Neurosci*. 2019;13:11. doi: 10.3389/fnint.2019.00011.
3. Пушкин А.С. *Сочинения*. В 3 т. Т.3. — М.: Художественная литература, 1985. — С. 443. [Pushkin AS. *Sochineniia*. Vol. 3. Moscow: Khudozhestvennaia literature; 1985. P. 443. (In Russ).]
4. Юдин С.С. *Речь на учредительном заседании Академии медицинских наук СССР 20 декабря 1944 г.* В кн.: Вопросы военной хирургии и переливания посмертной крови. — М.: Медгиз, 1960. — С. 8. [Iudin SS. *Rech' na uchreditel'nom zasedanii Akademii meditsinskikh nauk SSSR 20 dekabria 1944 g.* In: *Voprosy voenno-polevoi khirurgii i perelivaniia posmertnoi krovi*. Moscow: Medgiz; 1960. P. 8. (In Russ).]
5. Павлов И.П. Об уме вообще. В кн.: Рефлекс свободы. — СПб.: Питер, 2011. — С. 105–110. [Pavlov IP. *Ob ume voobshche*. In: *Refleks svobody*. St. Petersburg: Piter; 2011. P. 105–110. (In Russ).]
6. Пушкин А.С. *Сочинения*. В 3 т. Т.2. — М.: Художественная литература, 1985. — С. 442–443. [Pushkin AS. *Sochineniia*. Vol. 2. Moscow: Khudozhestvennaia literature; 1985. P. 442–443. (In Russ).]
7. Менделеев Д. *Основы химии*. 9-е (посмертное) изд., просмотр. и доп. Т.1. — М.-Л.: Гос. изд-во, 1927–1928. — С. 50. [Mendeleev DI. *Osnovy himii*. 9th ed. revised and updated. Vol. 1. Moscow-Leningrad: Gos. izd-vo; 1927. P. 50. (In Russ).]
8. <https://audiokazki-online.ru/podborki/raznoe/sluchilis-vmeste-dva-astronoma-v-piru>
9. Чехов А.П. *Скучная история*. В сб.: Полное собрание сочинений и писем в 30 т. Сочинения. Т.7. — М.: Наука, 1985. — С. 263. [Chehov AP. *Skuchnaia istoriia*. In: *Polnoe sobranie sochinenii i pisem*. Sochineniia. Vol. 7. Moscow: Nauka; 1895. P. 263. (In Russ).]
10. Пирогов Н.И. *Вопросы жизни*. В сб.: Избранные педагогические сочинения. — М.: Педагогика, 1985. — С. 38–47. [Pirogov NI. *Voprosy zhizni*. In: *Izbrannye pedagogicheskie sochineniia*. Moscow: Pedagogika; 1985. P. 38–47. (In Russ).]
11. Юдин С.С. *Размышления хирурга*. — М.: Медицина, 1968. — С. 20–65. [Iudin SS. *Razmyshleniia khirurga*. Moscow: Meditsina; 1968. P. 20–65. (In Russ).]
12. Дарвин Ч. *Воспоминания о развитии моего ума и характера*. В сб.: Сочинения. Т.9. — М.: Изд-во АН СССР, 1959. — С. 42–128. [Darvin Ch. *Vospominaniia o razvitiit moego uma i kharakterata*. In: *Sochineniia*. Vol. 9. Moscow: Izd-vo AN SSSR; 1959. P. 42–128. (In Russ).]
13. Саркисов Д.С. *Рекомбинации как механизм многообразия в явлениях природы*. — М., 1999. — 372 с. [Sarkisov DS. *Rekombinatsii kak mekhanizm mnogoobraziia v iavleniiax prirody*. Moscow; 1999. 372 p. (In Russ).]
14. Саркисов Д.С. «Закон комбинационных преобразований». Диплом Международной академии авторов научных открытий и изобретений № А-296 от 17.10. 2002 с приоритетом от 28.12.1991 г. [Sarkisov D.S. “Zakon kombinatsionnykh preobrazovaniy”. Diplom Mezhdunarodnoy akademii avtorov nauchnykh otkrytij i izobretenij № А-296 ot 17.10. 2002 s prioritetom ot 28.12.1991 g. (In Russ).]
15. Энгельс Ф. *Диалектика природы*. — М., 1948. — С. 42. [Engel's F. *Dialektika prirody*. Moscow; 1948. P. 42. (In Russ).]
16. Высоцкий В.С. *Песня о вещи Касандре*. В сб.: Песни. Т.1. — Екатеринбург, 1998. — С. 138. [Vysotskii VS. *Pesnia o veshchei Kasandre*. In: *Pesni*. Vol. 1. Ekaterinburg; 1998. P. 138 (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Александр Александрович Пальцын, д.б.н., профессор, гл.н.с. [Aleksandr A. Paltsyn, PhD in Biology, Professor, leading research associate]; **адрес:** 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8 [address: 8, Baltiyskaya st., 125315 Moscow, Russia]; **e-mail:** lrrp@mail.ru, **SPIN-код:** 6667-6791, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9686-8995>



- Большой выбор медицинской литературы
- Низкие цены
- Удобная форма регистрации
- Разные варианты доставки
- Оперативная обратная связь
- Актуальные новости от Союза педиатров России

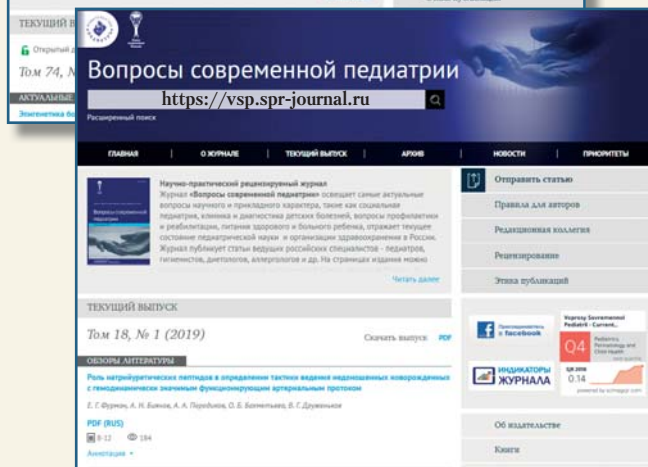
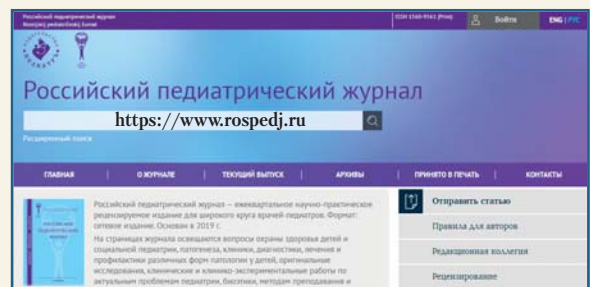
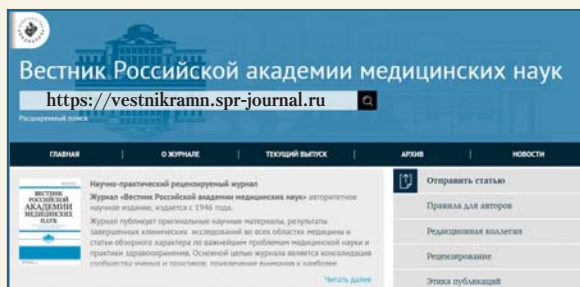
Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

Приглашаем вас посетить новые сайты журналов издательства и оценить их преимущества.

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением последнего года выпуска журнала «Вестник российской академии медицинских наук»
- Возможность разместить статью на сайте с помощью электронной редакции
- Подписка на журналы последнего года выпуска (на статью, номер, год) — по ценам редакции

Преимущества для авторов журналов:

- полное соответствие сайтов журналов Издательства требованиям зарубежных реферативных баз данных (Scopus, Web of Science, PubMed и др.);
- присутствие журналов в различных базах данных, таких как РИНЦ, OCLC, WorldCat, Open Archives, iNeicon, Research Bible, Akademic Keys, Ciberleninka, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar и др.;
- размещение по желанию автора дополнительных материалов к статье (видео, презентации);
- все журналы входят в Перечень ВАК



+7 (499) 132-02-07
+7 (916) 650-01-27



sales@spr-journal.ru

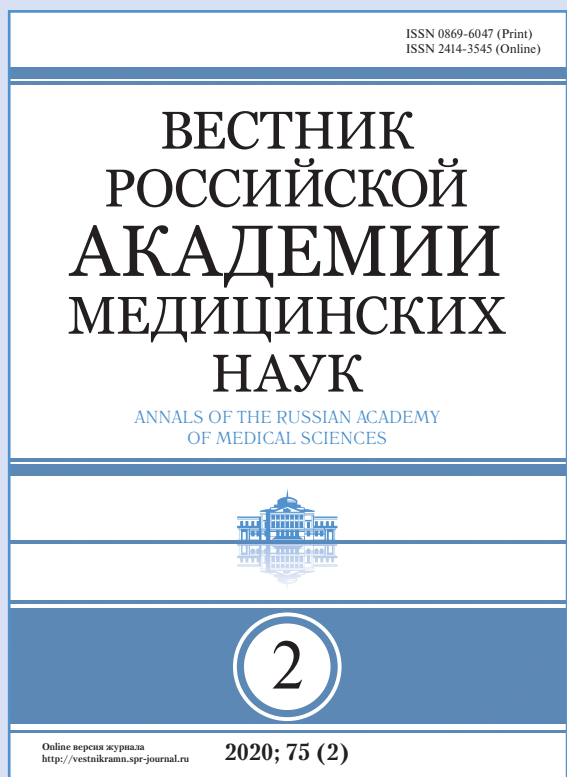


www.spr-journal.ru

ВНИМАНИЮ ПОДПИСЧИКОВ!



Союз
педиатров
России



Научно-практический рецензируемый журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» — авторитетное научное издание, издается с 1946 года.

Журнал публикует оригинальные научные материалы, результаты завершенных клинических исследований во всех областях медицины и статьи обзорного характера по важнейшим проблемам медицинской науки и практики здравоохранения. Основной целью журнала является консолидация сообщества ученых и практиков, привлечение внимания к наиболее актуальным, перспективным и интересным направлениям медицины, содействие в формировании и развитии наиболее перспективных направлений исследовательской практики, представление информации о научных исследованиях и достижениях, обеспечение обмена мнениями между исследователями из разных регионов.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в Elsevier BV Scopus, PubMed, РИНЦ.

Подписка через агентства:

- **«Роспечать»**
Подписной индекс 71488
Оплата по квитанции через отделения Почты России.
- **«Почта России»**
Подписной индекс П4838
Оплата по квитанции через отделения Почты России.



Электронная редакционная подписка

Новый номер журнала — в день выхода его электронной версии.

Стоимость:

- один выпуск — 750 руб.
- одна статья — 450 руб
- полгода (3 номера) — 2 250 руб.,
- год (6 номеров) — 4 500 руб.

Оплата по квитанции через Сбербанк, online оплата пластиковыми картами VISA и MASTERCARD через платежную систему Яндекс.Деньги.

По всем возникающим вопросам обращаться
по электронной почте sales@spr-journal.ru
Контактное лицо – Вильма Генриховна Саакян

Адрес редакции:
117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, кор. 1.