



ISSN 1607-9906 (print)
ISSN 2312-4156 (online)

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

Vitebsk Medical Journal

Peer-reviewed scientific-practical journal

2023
Том 22
№6
**(ноябрь-
декабрь)**



ISSN 1607-9906 (print)
ISSN 2312-4156 (online)

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 22 №6 (ноябрь-декабрь) 2023

Рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году.
Периодичность – 6 раз в год.

Учредитель и издатель – Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Адрес редакции: 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. +375 (212) 33-90-95,
<http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.

Журнал является членом Cross Ref и Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ).

Материалы журнала доступны по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0).



© Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, 2023

Главный редактор:

Алексей Николаевич Чуканов – к.м.н., доцент, ректор учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», Республика Беларусь.

Зам. главного редактора:

Наталья Юрьевна Коневалова – д.б.н., профессор, проректор по учебной работе учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», Республика Беларусь;
Алина Николаевна Щупакова – д.м.н., профессор, первый проректор учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», Республика Беларусь.

Редакционная коллегия:

В.П. Адаскевич – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
С.С. Алексанин – д.м.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;
Ю.В. Алексеенко – к.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
Е.Г. Асирян – д.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
В.Я. Бекниш – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Ю.Ю. Бяловский – д.м.н., профессор, г. Рязань, Российская Федерация;
Т.Д. Власов – д.м.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;
Л.Р. Выхристенко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.И. Генералов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
В.С. Глушанко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.В. Городецкая – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
О.Б. Жданова – д.б.н., профессор, г. Киров, Российская Федерация;
А.И. Жебентяев – д.ф.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.В. Жильцов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
О.В. Ищенко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.Ю. Карпук – д.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.А. Кирпиченко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Н.И. Киселева – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
С.В. Ключкова – д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;
В.И. Козловский – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
М.Р. Конорев – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
М.А. Криштопова – к.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
Н.Г. Луд – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.Н. Львов – д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;
О.В. Лысенко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.В. Марочков – д.м.н., профессор, г. Могилев, Республика Беларусь;
О.Д. Мяделец – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.А. Наркевич – д.ф.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;
Д.Б. Никитюк – академик РАН, д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;
С.С. Осочук – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
С.И. Пиманов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
В.П. Подпалов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.С. Портянко – д.м.н., доцент, г. Минск, Республика Беларусь;
З.К. Рахимов – к.м.н., доцент, г. Бухара, Республика Узбекистан;
С.П. Рубникович – член-корр. НАН, д.м.н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь;
В.М. Семенов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Д.П. Сиврев – д.м.н., профессор, г. Стара Загора, Болгария;
В.А. Снежицкий – член-корр. НАН, д.м.н., профессор, г. Гродно, Республика Беларусь
И.А. Сучков – д.м.н., доцент, г. Рязань, Российская Федерация;
А.Д. Таганович – д.м.н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь;
А.К. Усович – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
О.М. Хишова – д.ф.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.Л. Церковский – к.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.В. Шульмин – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.Т. Щастный – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Г.И. Юпатов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь.

Редакция: И.А. Бебешко (ответственный секретарь, компьютерная верстка), Л.В. Есипова (секретарь), Р.В. Кадушко, к.филол.н., доцент (переводчик и корректор английского языка), И.Д. Ксениди (программист), И.Н. Лапурсева (библиограф), И.А. Флоряну, к.филол.н., доцент (литературный редактор и корректор русского языка).

ISSN 1607-9906 (print)
ISSN 2312-4156 (online)

Ministry of Public Health of the Republic of Belarus
Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

Vitebsk Medical Journal

(Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo
Universiteta)

Vol. 22 No. 6 (November-December) 2023

Peer-reviewed scientific-practical journal. Founded in 2002. Frequency – 6 times per year.

The founder and publisher – Educational Establishment
“Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University”

Address: 210009, Vitebsk, Frunze ave., 27, phone: (0212) 33-90-95,
<http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by

The journal is registered in the Ministry of Information of the Republic of Belarus,
Certificate of registration No 108, dated 22.04.2009.

The journal is a member of CrossRef and Association of Science Editors and Publishers.

All the materials of the “Vitebsk Medical Journal” are available under
Creative Commons “Attribution” 4.0 license.



Editor-in-Chief:

Alexey N. Chukanov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, rector of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Republic of Belarus.

Deputy Editor-in-Chief:

Natalya Yu. Konevalova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Vice-rector for academic affairs of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Republic of Belarus;

Alina N. Shchupakova – Dr. Sci. (Med.), Professor, First Vice-rector of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Republic of Belarus;

Editorial Board:

V.P. Adaskevich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
S.S. Aleksanin – Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);
Yu.V. Alekseyenko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
E.G. Asiryanyan – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
V.Ya. Bekish – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
Yu.Yu. Byalovsky – Dr. Sci. (Med.), Professor (Ryazan, Russian Federation);
T.D. Vlasov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);
L.R. Vykhrystsenka – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.I. Generalov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
V.S. Glushanko – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.V. Gorodetskaya – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
O.B. Zhdanova – Dr. Sci. (Biology), Professor (Kirov, Russian Federation);
A.I. Zhebentyaev – Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.Yu. Zhylytsou – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
O.V. Ishchenko – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.Yu. Karpuk – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.A. Kirpichenka – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
N.I. Kiseleva – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
S.V. Klochkova – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);
V.I. Kozlovskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
M.R. Konorev – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
M.A. Krishtopova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
N.G. Lud – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.N. Lvov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);
O.V. Lysenko – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.V. Marochkov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Mogilev, Republic of Belarus);
O.D. Myadelets – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.A. Narkevich – Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);
D.B. Nikityuk – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);
S.S. Osochuk – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
S.I. Pimanov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
V.P. Podpalov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.S. Portyanko – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Minsk, Republic of Belarus);
Z.K. Rakhimov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Bukhara, Republic of Uzbekistan);
S.P. Rubnikovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus);
V.M. Semenov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
D.P. Sivrev – Dr. Sci. (Med.), Professor (Stara Zagora, Bulgaria);
V.A. Snezhitskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor (Grodno, Republic of Belarus);
I.A. Suchkov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Ryazan, Russian Federation);
A.D. Tahanovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus);
A.K. Usovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
O.M. Khishova – Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.L. Tserkovsky – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.V. Shulmin – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.T. Shchastniy – Doctor of Medical Sciences, Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
G.I. Yupatov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus).

Editorial office: I.A. Bebeshko (executive secretary, computer layout), L.V. Esipova (secretary), R.V. Kadushko, Cand. Sci. (Philology), Associate Professor (translator and English language proofreader), I.D. Ksenidi (programmer), I.N. Lapuseva (bibliographer), I.A. Floryanu, Cand. Sci. (Philology), Associate Professor (literary editor and Russian language proofreader).

Содержание

Обзор

В.М. Семенов, Т.И. Дмитраченко, С.К. Зенькова, С.К. Егоров, И.А. Лятос, А.А. Марченко, А.Н. Кизименко, К.А. Савочкина, Т.А. Аксиноушкина, А.М. Каштанов 9
Клинико-патогенетическое значение ТТВ инфекции

Биохимия

К.В. Пыко, С.С. Осочук 18
Влияние регулярной физической нагрузки на дзета-потенциал и белково-углеводное строение мембраны эритроцитов человека

Внутренние болезни

В.И. Козловский, О.М. Ковтун 25
Метод выделения групп повышенного риска развития инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов в течение 5 лет у пациентов с артериальной гипертензией II степени в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Хирургия

М.А. Литвяков, К.М. Кубраков, В.И. Аверин, В.М. Семенов 35
Анализ этиологической структуры и резистентности возбудителей воспалительного процесса брюшной полости при остром деструктивном аппендиците у детей

Анестезиология и реаниматология

В.Ю. Земко, Ю.Г. Земко, В.К. Окулич 47
Влияние коронавирусной инфекции на политику использования антибиотиков и формирование антибиотикорезистентности микрофлоры в реанимационно-анестезиологическом отделении

Инфекционные болезни

В.Г. Попов, Ю.Ю. Винник, А.А. Петров, А.В. Шульмин 60
Лабораторная диагностика вирусного гепатита С на современном этапе

Нервные болезни

А.В. Бойко, М.М. Селицкий, В.В. Пономарев, И.В. Дорошкевич 69
Активность иммунной системы у пациентов с болезнью Паркинсона, перенесших COVID-19

Contents

Review

V.M. Semenov, T.I. Dmitrachenko, S.K. Ziankova, S.K. Yahorau, I.A. Lyatos, A.A. Marchenko, A.N. Kizimenka, K.A. Savochkina, T.A. Aksinushkina, A.M. Kashtanov
Clinical and pathogenetic significance of TTV infection

Biochemistry

K.V. Pyko, S.S. Osochuk 18
The effect of regular physical activity on zeta potential value and protein-carbohydrate composition of the erythrocyte membrane in humans

Internal medicine

V.I. Kozlovsky, O.M. Kovtun 25
The method of identifying the increased risk groups for the development of strokes, myocardial infarctions and lethal outcomes during 5 years in patients with arterial hypertension of the 2nd degree combined with chronic obstructive pulmonary disease

Surgery

M.A. Litviakou, K.M. Kubrakou, V.I. Averin, V.M. Semenov 35
Analysis of the etiological structure and resistance of causative agents of the inflammatory process of the abdominal cavity in acute destructive appendicitis in children

Anesthesiology and resuscitation

V.Y. Ziamko, Y.G. Ziamko, V.K. Okulich 47
The influence of coronavirus infection on the policy of using antibiotics and the formation of microflora antibiotic resistance in the resuscitation and anesthesiology department

Infectious diseases

V.G. Popov, Y.Y. Vinnik, A.A. Petrov, A.V. Shulmin 60
Laboratory diagnosis of viral hepatitis C in the current period

Neurology

A.V. Boika, M.M. Sialitski, V.V. Ponomarev, I.V. Doroshkevich 69
Immune system activity in patients with Parkinson's disease who have had COVID-19

Молекулярная генетика

И.А. Субботина, В.М. Семенов, И.И. Куприянов 76
Биологические и молекулярно-генетические особенности SARS-CoV-2

Гигиена

Ю.А. Годяцкая, Т.А. Грибок, Н.А. Муквич, В.А. Синкевич 83
Анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности работников предприятия по производству машин и оборудования г.Витебска за 2015-2019 годы

Стоматология

А.В. Кузьменкова, Е.Г. Асирян 89
Стоматологический профиль детей с хроническим стоматитом

Новости 95

Правила для авторов 99

Molecular genetics

I.A. Subotsina, V.M. Semenov, I.I. Kupriyanov
Biological and molecular genetic features of SARS-CoV-2

Hygiene

Yu.A. Hadziatskaya, T.A. Gribok, N.A. Mukvich, V.A. Sinkevich
The analysis of morbidity with temporary disability of machinery and equipment production enterprise workers in Vitebsk for 2015-2019

Dentistry

A.V. Kuzmiankova, E.G. Asiryan
Dental profile of children with chronic stomatitis

News

Instructions for authors

Клинико-патогенетическое значение ТТV инфекции

**В.М. Семенов¹, Т.И. Дмитраченко¹, С.К. Зенькова¹, С.К. Егоров¹, И.А. Лятос¹,
А.А. Марченко¹, А.Н. Кизименко¹, К.А. Савочкина¹, Т.А. Аксиноушкина¹, А.М. Каштанов²**

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебская областная клиническая больница, г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №6. – С. 9-17.

Clinical and pathogenetic significance of TTV infection

**V.M. Semenov¹, T.I. Dmitrachenko¹, S.K. Ziankova¹, S.K. Yahorau¹, I.A. Lyatos¹,
A.A. Marchenko¹, A.N. Kizimenka¹, K.A. Savochkina¹, T.A. Aksinushkina¹, A.M. Kashtanov²**

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(6):9-17.

Резюме.

В обзоре представлены сведения о torque teno virus (TTV), открытом в 1997 году группой японских исследователей. В последние годы установлено, что TTV с высокой частотой обнаруживается у пациентов с различными заболеваниями и у здорового населения. По мере проведения вирусологических, эпидемиологических исследований и клинических наблюдений произошла эволюция взглядов на роль TTV для человека. Первые представления о гепатотропности TTV изменялись, появились сведения о политропизме вируса, что опровергает отнесение его только к вирусам, вызывающим развитие гепатита. Установленная высокая распространенность TTV в человеческой популяции позволила ряду исследователей предположить возможность персистенции вируса в организме в составе вирома. Особый интерес к TTV обусловлен тем, что данный вирус может быть маркером иммунной дисфункции, указывающим на подавление иммунитета после трансплантации солидных органов и в целом ряде заболеваний человека. В связи с этим важными являются результаты исследований о сроках и путях проникновения вируса в организм человека, возможности вертикальной передачи TTV от матери к ребенку и динамике вирусной нагрузки у пациентов с различной патологией.

Ключевые слова: torque teno virus (TTV), эпидемиология, патогенез.

Abstract.

The review provides information on torque teno virus (TTV), discovered in 1997 by a group of Japanese researchers. In recent years, it has been established that TTV is found with high frequency in patients with various diseases and in healthy population. As virological, epidemiological studies and clinical observations have been conducted, views on the role of TTV in humans have evolved. The first ideas about the hepatotropic nature of TTV have changed, information about the polytropism of the virus has appeared, which refutes its attribution only to viruses that cause the development of hepatitis. The established high prevalence of TTV in the human population has allowed some researchers to suggest the possibility of persistence of this virus in the body as a part of the virome. Particular interest in TTV is due to the fact that this virus may be a marker of the immune dysfunction, indicating immune suppression after solid organ transplantation and a number of human diseases. In this regard, the results of studies on the timing and routes of its penetration into the human body, the possibility of vertical transmission of TTV from mother to child, and the dynamics of the viral load in patients with various pathologies are important.

Keywords: torque teno virus (TTV), epidemiology, pathogenesis.

Характеристика torque teno вируса

Torque teno вирус (TTV) впервые был выделен в 1997 году группой японских ученых при исследовании сывороток крови пациентов с посттрансфузионным гепатитом, не имеющих маркеров известных парентеральных гепатитов, и первоначально изучался как возможное дополнение к списку вирусов, их вызывающих. Однако первоначальная гипотеза о том, что он может быть важной причиной криптогенного гепатита, не подтвердилась, хотя возможность TTV вызывать поражение печени при определенных обстоятельствах не исключена. Вскоре после открытия вируса стало очевидно, что TTV не связан ни с гепатитом, ни с какими-либо другими известными заболеваниями, поскольку часто встречается как у здоровых, так и у больных людей [1].

Геном TTV представляет собой ковалентно замкнутую одноцепочечную кольцевую ДНК размером от 3,5 до 3,8 кб, имеющую ряд особенностей, характерных для цирковирусов животных. Вирусная частица TTV имеет диаметр от 30 до 32 нм, при этом лишена внешней липидной оболочки, что обеспечивает устойчивость вируса к инаktivации химическими и физическими агентами [1, 2].

Для TTV характерен высокий уровень разнообразия нуклеотидных последовательностей. Чрезвычайно высокая степень полиморфизма ДНК является основанием для разделения изолятов TTV на большое количество генотипов или видов. Различные генотипы TTV формируют пять отдельных филогенетических групп (G1–G5), разница в их нуклеотидной последовательности составляет более 40%. Вирусы, имеющие менее значимые различия в нуклеотидных последовательностях (11-30%), относят к генотипам, число которых в настоящее время насчитывает более 30, а по отдельным данным – более 50. Число генотипов постоянно увеличивается с внедрением новых молекулярно-генетических методов, обладающих все большей чувствительностью и специфичностью [3, 4].

Отдельные генотипы TTV заметно различаются по распространению [5, 6]. Существуют ли между генотипами биологические или патогенные различия, неизвестно. Однако есть предположение, что различные генетические варианты различаются и антигенно. Кроме того, имеющаяся генетическая гетерогенность TTV ограничивает чувствительность многих ПЦР-методов, ис-

пользуемых для выявления вируса. Кодированная область генома TTV содержит не менее четырех открытых рамок считывания (ORF), одна из которых включает три гипервариабельных участка. Нетранслируемая область (UTR) не отличается у различных генотипов вируса и представляет собой мишень для ПЦР-детекции. Подобно другим вирусам с кольцевым геномом, репликация TTV осуществляется по катящемуся кругу и сопровождается лизисом инфицированных клеток [3].

Пока точно не установлено, в каких клетках происходит репликация TTV, хотя известно, что основным источником TTV в периферической крови являются Т-лимфоциты. Помимо клеток крови, TTV, как предполагается, может быть обнаружен практически во всех тканях и жидкостях и, вероятно, является пантропным. Подтверждением этому служит обнаружение ДНК TTV с достаточно высокой вирусной нагрузкой в грудном молоке, респираторном секрете, слюне, однако полный спектр клеток, поддерживающих репликацию TTV в организме, неизвестен [3, 7].

Эпидемиологические особенности TTV инфекции

Наиболее значимой особенностью TTV является необычайно высокая распространенность хронической виремии у условно здоровых людей. В общей популяции TTV может быть обнаружен у 2-90% населения, а в некоторых странах распространенность TTV инфекции составляет почти 100% [3, 8]. Так, у здоровых доноров TTV был обнаружен от 4% обследуемых в Иране до 96% в Иордании. В Европе, где число исследований, направленных на обнаружение TTV инфекции, значительно выше, чем в других регионах, вирусная ДНК при проведении ПЦР-исследований донорской крови обнаружена от 46% образцов в Италии до 76% в соседней Австрии [9, 10].

Хотя в настоящее время не было установлено прямой связи TTV ни с одним заболеванием человека, известно, что даже у здоровых лиц вирусная нагрузка в плазме крови может варьировать от 10^2 до 10^8 коп/мл [9-11]. Предполагается, что TTV может вызывать продолжительные и даже хронические инфекции, при этом исходы заболеваний остаются неизвестными [3, 8]. В то же время, все больше исследователей склоняется к тому, что TTV представляет собой основной компонент виroma человека [12]. ДНКемия TTV обычно регистрируется у здоровых инфицированных людей и

остаётся относительно стабильной по величине в течение многих лет [13]. Пути передачи вируса точно не установлены, однако недавно опубликованные результаты проведенных лонгитюдных исследований показали, что почти все дети, включенные в группу наблюдения, оказались инфицированы TTV в течение первых 4 лет жизни. Таким образом, вероятно, передача вируса может происходить через грудное молоко, слюну. Указывается также на то, что TTV выделяется с калом, мочой, носовой жидкостью, следовательно, может передаваться фекально-оральным или воздушно-капельным путями. Кроме того, ещё одним путем передачи инфекции является парентеральный, реализуемый при переливании крови, что не исключает возможность инфицирования в медицинских учреждениях. В некоторых исследованиях были продемонстрированы доказательства вертикальной передачи вируса [3, 14, 15].

Различные генотипы вируса распространены неравномерно. Наиболее часто в различных географических регионах встречаются геногруппы 1 и 3, а геногруппа 2, как правило, выявляется редко. Нередко также встречается коинфекция несколькими генотипами и геногруппами TTV [7, 8]. У большинства людей можно обнаружить два различных генотипа, а некоторые инфицированы сразу несколькими генотипами, относящимися к четырем различным геногруппам [14]. Существуют не только различия в распространённости TTV по всему миру, но указывается также на то, что распространённость определенных генотипов может отличаться в зависимости от изучаемой популяции [3, 13, 16].

Взаимодействие TTV и иммунной системы

При персистенции TTV осуществляется синтез вирусных белков, обеспечивающих репликацию вируса и обладающих иммуногенностью [6, 17]. Репликативный цикл TTV в организме человека сопровождается синтезом имеющей патогенетическое значение микро-РНК (miRNA), которая способствует уклонению вируса от реакции иммунной системы и может оказывать регулирующее влияние, направленное на реактивацию вируса [3, 18, 19]. В то же время в лонгитюдных исследованиях, отслеживающих уровень ДНК TTV, показано, что даже TTV-отрицательные пациенты становятся TTV-положительными под влиянием иммуносупрессивных факторов [20].

Можно предположить возможную взаимосвязь между количеством ДНК вируса и уровнем иммунного контроля вирусемии TTV.

Результаты представленных научных исследований показывают, что вирусная нагрузка TTV в плазме крови у лиц с нарушением функции иммунной системы выше, чем в популяции здоровых людей. Уровень ДНК TTV может незначительно или существенно изменяться в результате иммунных нарушений, обусловленных иммуносупрессивной терапией, трансплантацией, химиотерапией. В связи с этим ряд авторов предлагают использовать вирусную нагрузку TTV в качестве эндогенного маркера иммунного статуса человека [21]. Это подтверждается результатами многих исследований, указывающих на то, что уровень ДНКемии TTV у реципиентов солидных органов и костного мозга имеет колебания в широком диапазоне и четко связан с состоянием иммуносупрессии. Принято считать, что уровень ДНК TTV в периферической крови реципиента не только прямо коррелирует с интенсивностью иммуносупрессии хозяина, но и может явиться предиктором отторжения аллотрансплантата при низкой вирусной нагрузке или инфекционных осложнений при высокой вирусной нагрузке [22, 23].

В эксперименте установлено, что клонированная ДНК TTV является активатором продукции провоспалительных цитокинов клетками селезенки мышей, и этот эффект опосредуется toll-подобным рецептором. Таким образом, TTV может стимулировать воспалительные реакции, а концентрация TTV может коррелировать с тяжестью заболеваний, при которых воспаление играет особенно важную патогенетическую роль [24]. Так, ДНК TTV достаточно часто обнаруживается в плазме и дыхательных путях лиц с хроническими воспалительными заболеваниями легких (хронические бронхоэктазы или хронические обструктивные заболевания легких) [25, 26]. На моделях *in vitro* показана способность TTV стимулировать воспалительные реакции [27]. Не исключено также, что репликацию TTV запускает провоспалительная среда. Характерная для COVID-19 лимфопения и избыточная продукция провоспалительных цитокинов, приводящая к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), повреждению тканей и, в конечном итоге, полиорганной недостаточности и смерти, могут быть связаны с TTV [28-32].

Хотя первоначально было принято считать, что TTV является гепатотропным, и исторически

он ассоциировался с острыми и хроническими заболеваниями печени, в последующем доказательства, подтверждающих это предположение, не было получено [33]. По мере изучения ТТV произошла значительная эволюция взглядов на роль вируса в развитии патологии у человека.

Особенностью ТТV является его способность циркулировать в виде смеси различного количества генотипов в крови и многих других тканях в течение длительного периода времени или пожизненно. Общая нагрузка ТТV в крови широко варьирует в зависимости от того, насколько активно вирус реплицируется в Т-лимфоцитах, которые, вероятно, являются основным местом репликации вируса. Дисбаланс иммунной системы оказывает значительное влияние на репликацию ТТV. Так, ВИЧ-1-инфицированные люди и другие лица с ослабленным иммунитетом имеют более высокие концентрации ТТV в крови, чем здоровые, что свидетельствует о существовании корреляции между тяжестью иммуносупрессии у пациентов и уровнем ДНК вируса. Установлена связь между высокой вирусной нагрузкой ТТV и низким количеством Т-лимфоцитов CD4, а также с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ и клиническими проявлениями СПИДа [31]. Было обнаружено, что уровень вирусной нагрузки ТТV обратно коррелирует с процентным содержанием CD8⁺/CD57⁺ Т-лимфоцитов, считающихся маркером иммунной компетентности, у гематологических пациентов с лимфомой и миеломой, получавших высокодозную химиотерапию [20]. При этом скорость снижения пиковых концентраций ДНК ТТV до исходного уровня соответствовала времени, необходимому для восстановления иммунной системы до следующего курса химиотерапии [20]. В то же время, степень истощения лимфоцитов сразу после индукционной иммуносупрессии влияла на краткосрочную кинетику, но не изменяла долгосрочной кинетики вирусемии ТТV [27, 34]. Аналогичные результаты получены при исследованиях, оценивающих роль и потенциальную функцию вирусной нагрузки ТТV как эндогенного маркера иммунной функции и уровня подавления иммунитета у реципиентов солидных органов, нелеченого солидного рака, аутологичной или аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [35-40].

В настоящее время есть данные, указывающие на то, что иммунный контроль репликации ТТV может снижаться с возрастом и зависит от пола. D. Focosi и соавторами показано, что ДНК

ТТV определялась с частотой 45% у лиц 18-22 лет и 75% в группе старше 60 лет. [36] Кроме того, обнаружена взаимосвязь вирусной нагрузки ТТV с инфицированием другими персистентными вирусами. Так, инфицирование цитомегаловирусом (ЦМВ) в значительной степени коррелировало с более высоким уровнем ДНК ТТV, особенно в более молодом возрасте. У некоторых пациентов после трансплантации пику вирусемии ТТV также предшествовала реактивация ЦМВ. Этот феномен предполагает, что реактивация ЦМВ сама по себе вызывает иммунные нарушения или что иммунные состояния, которые вызывают реактивацию ЦМВ, также благоприятствуют репликации ТТV. Определение порядка причинно-следственной связи имеет очевидные последствия в отношении использования вирусемии ТТV в качестве прогностического маркера [38].

Таким образом, проведенные к настоящему времени исследования у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированных пациентов, реципиентов солидных органов и гемопоэтических стволовых клеток предполагают возможность использования ТТV как маркера оценки функциональной иммунной компетентности [20, 39, 40]. Чрезвычайно высокая распространенность ТТV, его способность вызывать хроническое инфицирование без определенных клинических проявлений являются основными сдерживающими факторами для ассоциации с заболеванием, при этом обеспечивает условия для того, чтобы стать маркером иммунного статуса.

Регуляция ТТV-вирусемии у пациентов, находящихся в критическом состоянии, как оказалось, специфически связана с модуляцией клеточного звена иммунной системы. В течение первой недели госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии высокие уровни ДНК ТТV сопровождалось снижением количества Т-клеток и высокой экспрессией IL15. Кроме того, снижение регуляторных Т-клеток, увеличение NK-клеток и высокая экспрессия IFN γ ассоциировались с ДНКемией ТТV. Высокая вирусная нагрузка ТТV у пациентов отделения интенсивной терапии наблюдалась значительно чаще, чем у здоровых лиц, но несопоставимо ниже, чем у пациентов, перенесших трансплантацию. Обращает на себя внимание и отмеченная связь высокой вирусной нагрузки ТТV с потребностью во вспомогательной вентиляции легких [41, 42].

Предположение, что ТТV может служить эндогенным маркером иммунного статуса человека

в более широких условиях, в последние годы высказывается рядом исследователей [40, 43]. Это имеет особое значение в связи с тем, что имеющиеся в настоящее время методы функциональной оценки иммунной компетентности являются антигенспецифическими и/или требуют наличия ткани-мишени. Они трудоемки и плохо стандартизированы. Быстрая и дешевая количественная оценка ТТV с использованием ПЦР в реальном времени в этой связи имеет определенные преимущества. Оценка использования данного маркера в качестве фактора, определяющего риск развития бактериальных осложнений и риск неэффективности проводимой антибактериальной терапии, требующей изменения дозирования антибактериальных лекарственных средств, назначения комбинированной терапии, в этой связи является целесообразной. Это имеет первостепенное значение и у пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, где риск нозокомиальных бактериальных осложнений особенно высок.

Хотя предполагается, что уровень ТТV вирусемии характеризует «иммунную функцию», неизвестно, какую именно часть иммунной системы он отражает. Клеточный иммунитет, вероятно, контролирует количество клеток, продуцирующих вирус, в то время как гуморальный иммунитет нейтрализует циркулирующий вирус, что требует доказательства. Таким образом, влияние иммунодепрессантов на ТТV-нагрузку, а также взаимосвязь между ТТV-нагрузкой и различными маркерами иммуномониторинга требуют дальнейшего изучения.

Лабораторная диагностика ТТV инфекции

Точное понимание того, как и насколько иммунитет модулирует репликацию ТТV, чрезвычайно важно для использования ПЦР-мониторинга ТТV-вирусемии в качестве способа оценки иммунной функции. ПЦР на ТТV успешно используется в ретроспективных и проспективных исследованиях, и в настоящее время проводится ее стандартизация [33].

При интерпретации результатов ПЦР-исследований, часто являющихся противоречивыми, следует проявлять определенную осторожность, поскольку многие из этих исследований проводились с использованием различных ПЦР-анализов, имеющих более высокий или более низкий предел обнаружения. Официального

стандарта для калибровки количественных тестов пока не существует, а до недавнего времени не было и оценки качества коммерческих тест-систем. В результате чаще всего исследователи вынуждены разрабатывать собственные тесты для обнаружения и количественного определения вируса, обладающие различной чувствительностью. Ввиду огромного генотипического разнообразия ТТV и различной чувствительности ПЦР-тестов, применяемых для выявления вируса, исследования, посвященные определению вирусной нагрузки, трудно сравнивать. Разработка надежного коммерческого ПЦР-теста для обнаружения ТТV в будущем значительно упростит сравнение результатов исследований, посвященных изучению частоты циркуляции вируса, вирусной нагрузки у различных групп населения и его персистенции в различных органах и тканях пациентов. Важно учитывать и тот факт, что некоторыми исследователями показано, что у лиц, несущих больше геногрупп ТТV, вирусная нагрузка в целом выше. Несмотря на возможность того, что как высокоположительные, так и отрицательные ТТV-нагрузки не всегда представляют собой иммунологический контроль, в многочисленных исследованиях показана тесная связь между высокой ТТV-нагрузкой и риском инфицирования реципиента солидных органов, а также связь между низкой ТТV-нагрузкой и риском отторжения аллографта. Определяемая высокая и низкая нагрузка ТТV, как оказалось, зависит от используемого метода, типа трансплантации органов и периода наблюдения. Однако почти все исследования по данной тематике проводились с использованием своего собственного теста, при этом показано, что корреляция между низким уровнем ТТV и отторжением сильнее, чем корреляция между высоким уровнем ТТV и риском инфицирования [3, 21, 44].

Литература

1. Bisceglie, A. M. D. TT virus and other anelloviruses [Electronic resource] / A. M. D. Bisceglie // UpToDate. 2023. Mode of access: <https://www.uptodate.com/contents/tt-virus-and-other-anelloviruses/print>. Date of access: 19.01.2024.
2. Virus Taxonomy : Classification and Nomenclature of Viruses : Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / ed: A. M. Q. King [et al.]. Amsterdam [et al.] : Elsevier, 2012. 1327 p.
3. Understanding torquetenovirus (TTV) as an immune marker / E. J. Gore, [et al.] // Front. Med. (Lausanne). 2023 Jul. Vol. 10. Art. 1168400.

4. Sarairah, H. The molecular epidemiology and phylogeny of Torque teno virus (TTV) in Jordan / H. Sarairah, S. Bdour, W. Gharaibeh // *Viruses*. 2020 Jan. Vol. 12, N 2. P. 165.
5. Torquetenovirus: распространенность и особенности ПЦР-диагностики / О. В. Осипкина [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. 2018. № 3. С. 85–90.
6. Современные представления о роли torque teno virus (TTV) при заболеваниях печени / И. В. Маев [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020. Т. 30, № 4. С. 7–22.
7. Torquetenovirus: the human virome from bench to bedside / D. Focosi [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* 2016 Jul. Vol. 22, N 7. P. 589–593.
8. Viruses, friends, and foes: the case of Torque teno virus and the net state of immunosuppression / N. Redondo [et al.] // *Transpl. Infect. Dis.* 2022 Apr. Vol. 24, N 2. Art. e13778.
9. Prevalence and loads of torquetenovirus in the European MARK-AGE study population / F. Giacconi [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2020 Sep. Vol. 75, N 10. P. 1838–1845.
10. Torquetenovirus (TTV) load is associated with mortality in Italian elderly subjects / R. Giacconi [et al.] // *Exp. Gerontol.* 2018 Oct. Vol. 112. P. 103–111.
11. Seroprevalence of Torque Teno Virus in hemodialysis and renal transplant patients in Australia: A cross-sectional study / J. S. Davis [et al.] // *Transpl. Infect. Dis.* 2020 Oct. Vol. 22, N 5. Art. e13400.
12. Liang, G. The human virome: assembly, composition and host interactions / G. Liang, F. D. Bushman // *Nat. Rev. Microbiol.* 2021. Vol. 12. P. 514–527.
13. Assessment of prevalence and load of torquetenovirus viraemia in a large cohort of healthy blood donors / D. Focosi [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* 2020 Oct. Vol. 26. P. 1406–1410.
14. Torque teno virus primary infection kinetics in early childhood / E. Väisänen [et al.] // *Viruses*. 2022 Jun. Vol. 14, N 6. Art. 1277.
15. Associations between nasal torquetenovirus load and spirometric indices in children with asthma / M. Pifferi [et al.] // *J. Infect. Dis.* 2005 Oct. Vol. 192, N 7. P. 1141–1148.
16. TTV DNA plasma load and its association with age, gender, and HCMV IgG serostatus in healthy adults / M. Haloschan [et al.] // *Age (Dordr)*. 2014. Vol. 36, N 5. Art. 9716.
17. Maggi, F. Immunobiology of the Torque teno viruses and other anelloviruses / F. Maggi, M. Bendinelli // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2009. Vol. 331. P. 65–90.
18. Investigation on torquetenovirus (TTV) microRNA transcriptome in vivo / T. Vignolini [et al.] // *Virus Res.* – 2016 Jun. Vol. 217. P. 18–22.
19. Plasma Torquetenovirus (TTV) microRNAs and severity of COVID-19 / M. A. Stincarelli [et al.] // *Virol. J.* 2022 May. Vol. 19, N 1. P. 79.
20. The Value of Torque Teno Virus (TTV) as a Marker for the Degree of Immunosuppression in Adult Patients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) / J. Schmitz [et al.] // *Biol. Blood Marrow. Transplant.* 2020 Apr. Vol. 26, N 4. P. 643–650.
21. Development of a standardized real time PCR for Torque teno viruses (TTV) viral load detection and quantification: A new tool for immune monitoring / D. Kulifaj [et al.] // *J. Clin. Virol.* 2018 Aug. Vol. 105. P. 118–127.
22. Quantification of torque teno virus viremia as a prospective biomarker for infectious disease in kidney allograft recipients / R. Strassl [et al.] // *J. Infect. Dis.* 2018 Sep. Vol. 218, N 8. P. 1191–1199.
23. Monitoring of alphatorquevirus DNA levels for the prediction of immunosuppression-related complications after kidney transplantation / M. Fernandez-Ruiz [et al.] // *Am. J. Transplant.* 2019 Apr. Vol. 19, N 4. P. 1139–1149.
24. A human torque teno virus encodes a microRNA that inhibits interferon signaling / R. P. Kincaid [et al.] // *PLoS Pathog.* 2013. Vol. 9, N 12. Art. e1003818.
25. The virome and its major component, anellovirus, a convoluted system molding human immune defenses and possibly affecting the development of asthma and respiratory diseases in childhood / G. Freer [et al.] // *Front. Microbiol.* 2018 Apr. Vol. 9. P. 686.
26. Associations between sputum torque teno virus load and lung function and disease severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Y. Xie [et al.] // *Front. Med. (Lausanne)*. 2021 Apr. Vol. 8. Art. 618757.
27. Torquetenovirus DNA drives proinflammatory cytokines production and secretion by immune cells via toll-like receptor 9 / J. Rocchi [et al.] // *Virology*. 2009 Nov. Vol. 394, N 2. P. 235–242.
28. Berlin, D. A. Severe Covid-19 / D. A. Berlin, R. M. Gulick, F. J. Martinez // *N. Engl. J. Med.* 2020 Dec. Vol. 383, N 25. P. 2451–2460.
29. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far / D. Ragab [et al.] // *Front. Immunol.* 2020 Jun. Vol. 11. P. 1446.
30. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes / D. E. Leisman [et al.] // *Lancet Respir. Med.* 2020 Dec. Vol. 8, N 12. P. 1233–1244.
31. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis / J. S. Musuuzza [et al.] // *PLoS ONE*. 2021 May. Vol. 16, N 5. Art. e0251170.
32. Torque teno virus viremia correlates with intensity of maintenance immunosuppression in adult orthotopic liver transplant / D. Focosi [et al.] // *J. Infect. Dis.* 2014 Aug. Vol. 210, N 4. P. 667–668.
33. Torque teno virus in liver diseases: on the way towards unity of view / V. I. Reshetnyak [et al.] // *World J. Gastroenterol.* 2020 Apr. Vol. 26, N 15. P. 1691–1707.
34. CD57+ T lymphocytes and functional immune deficiency / D. Focosi [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* 2010 Jan. Vol. 87, N 1. P. 107–116.
35. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis / A. H. Walton [et al.] // *PLoS One*. 2014 Jun. Vol. 9, N 2. Art. e98819.
36. Short-term kinetics of torque teno virus viraemia after induction immunosuppression confirm T lymphocytes as the main replication-competent cells / D. Focosi [et al.] // *J. Gen. Virol.* 2015 Jan. Vol. 96, pt. 1. P. 115–117.
37. Torque Teno virus load as a biomarker of immunosuppression? New hopes and insights / K. Béland [et al.] // *J. Infect. Dis.* 2014 Aug. Vol. 210, N 4. P. 668–670.
38. Thom, K. Progression towards AIDS leads to increased Torque teno virus and Torque teno minivirus titers in tissues of HIV infected individuals / K. Thom, J. Petrik // *J. Med. Virol.* 2007 Jan. Vol. 79, N 1. P. 1–7.
39. Masouridi-Levrat, S. Immunological Basis of Bone

- Marrow Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / S. Masouridi-Levrat, F. Simonetta, Y. Chalandon // *Front. Immunol.* 2016 Sep. Vol. 7. P. 362.
40. Torque teno virus load as marker of rejection and infection in solid organ transplantation - A systematic review and meta-analysis / A. L. Rijn [et al.] // *Rev. Med. Virol.* – 2023 Jan. Vol. 33, N 1. Art. e2393.
41. Herpes DNAemia and TTVviremia in Intensive Care Unit Critically Ill Patients: A Single-Centre Prospective Longitudinal Study / F. Mallet [et al.] // *Front. Immunol.* 2021 Nov. Vol. 12. Art. 698808.
42. Torres, L. K. Sepsis-induced immunosuppression / L. K. Torres, P. Pikkers, T. Poll // *Annu. Rev. Physiol.* 2022 Feb. Vol. 84. P. 157–181.
43. Plasma DNA levels of Torque teno virus and immunosuppression after lung transplantation / I. Görzer [et al.] // *J. Heart. Lung. Transplant.* 2014 Mar. Vol. 33, N 3. P. 320–323.
44. Early post-transplant torquetenovirus viremia predicts cytomegalovirus reactivations in solid / F. Maggi [et al.] // *Sci. Rep.* 2018 Oct. Vol. 8, N 1. Art. 15490.

Поступила 18.07.2023 г.

Принята в печать 20.12.2023 г.

References

1. Bisceglie AMD. TT virus and other anelloviruses. UpToDate. 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/tt-virus-and-other-anelloviruses/print>. [Accessed 19th January 2024].
2. King AMQ, Lefkowitz E, Adams MJ, Carstens EB, ed. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* Amsterdam, et al: Elsevier; 2012. 1327 p.
3. Gore EJ, Gard L, Niesters HGM, Van Leer Buter CC. Understanding torquetenovirus (TTV) as an immune marker. *Front Med (Lausanne).* 2023 Jun;10:1168400. doi: 10.3389/fmed.2023.1168400
4. Sarairah H, Bdour S, Gharaibeh W. The molecular epidemiology and phylogeny of Torque teno virus (TTV) in Jordan. *Viruses.* 2020 Jan;12(2):165. doi: 10.3390/v12020165
5. Osipkina OV, Voropaev EV, Mitsura VM, Zyatkov AA, Tereshkov DV, Perevolotskaya TV, i dr. Torquetenovirus: prevalence and peculiarities of PCR diagnosis. *Problemy Zdorov'ya Ekologii.* 2018;(3):85-90. (In Russ.). doi: 10.51523/2708-6011.2018-15-3-17
6. Maev IV, Karlovich TI, Burmistrov AI, Chekmazov IA, Andreev DN, Reshetnyak VI. Current understanding of the role of torque teno virus (TTV) in liver disease. *Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii.* 2020;30(4):7-22. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-7-22
7. Focosi D, Antonelli G, Pistello M, Maggi F. Torquetenovirus: the human virome from bench to bedside. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Jul;22(7):589-93. doi: 10.1016/j.cmi.2016.04.007
8. Redondo N, Navarro D, Aguado JM, Fernández-Ruiz M. Viruses, friends, and foes: the case of Torque teno virus and the net state of immunosuppression. *Transpl Infect Dis.* 2022 Apr;24(2):e13778. doi: 10.1111/tid.13778
9. Giacconi R, Maggi F, Macera L, Spezia PG, Pistello M, Provinciali M, et al. Prevalence and loads of torquetenovirus in the European MARK-AGE study population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020 Sep;75(10):1838-1845. doi: 10.1093/gerona/glz293
10. Giacconi R, Maggi F, Macera L, Pistello M, Provinciali M, Giannecchini S, et al. Torquetenovirus (TTV) load is associated with mortality in Italian elderly subjects. *Exp Gerontol.* 2018 Oct;112:103-111. doi: 10.1016/j.exger.2018.09.003
11. Davis JS, Chu G, Pathinayake P, Jones D, Giffard P, Macera L, et al. Seroprevalence of Torque Teno Virus in hemodialysis and renal transplant patients in Australia: A cross-sectional study. *Transpl Infect Dis.* 2020 Oct;22(5):e13400. doi: 10.1111/tid.13400
12. Liang G, Bushman FD. The human virome: assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2021;12:514-27. doi: 10.1038/s41579-021-00536-5
13. Focosi D, Spezia PG, Macera L, Salvadori S, Navarro D, Lanza M, et al. Assessment of prevalence and load of torquetenovirus viraemia in a large cohort of healthy blood donors. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Oct;26(10):1406-10. doi: 10.1016/j.cmi.2020.01.011
14. Väisänen E, Kuisma I, Mäkinen M, Ilonen J, Veijola R, Toppari Jorma, et al. Torque teno virus primary infection kinetics in early childhood. *Viruses.* 2022 Jun;14(6):1277. doi: 10.3390/v14061277
15. Pifferi M, Maggi F, Andreoli E, Lanini L, De Marco E, Fornai C, et al. Associations between nasal torquetenovirus load and spirometric indices in children with asthma. *J Infect Dis.* 2005 Oct;192(7):1141-8. doi: 10.1086/444389
16. Haloschan M, Bettesch R, Görzer I, Weseslindtner L, Kundi M, Puchhammer-Stöckl E. TTV DNA plasma load and its association with age, gender, and HCMV IgG serostatus in healthy adults. *Age (Dordr).* 2014;36(5):9716. doi: 10.1007/s11357-014-9716-2
17. Maggi F, Bendinelli M. Immunobiology of the Torque teno viruses and other anelloviruses. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;331:65-90. doi: 10.1007/978-3-540-70972-5_5
18. Vignolini T, Macera L, Antonelli G, Pistello M, Maggi F, Giannecchini S. Investigation on torquetenovirus (TTV) microRNA transcriptome in vivo. *Virus Res.* 2016 Jun;217:18-22. doi: 10.1016/j.virusres.2016.03.003
19. Stincarelli MA, Baj A, Guidotti B, Spezia PG, Novazzi F, Lucenteforte E, et al. Plasma Torquetenovirus (TTV) microRNAs and severity of COVID-19. *Viol J.* 2022 May;19(1):79. doi: 10.1186/s12985-022-01812-3
20. Schmitz J, Kobbe G, Kondakci M, Schuler Esther, Magorsch M, Adams O. The Value of Torque Teno Virus (TTV) as a Marker for the Degree of Immunosuppression in Adult Patients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Apr;26(4):643-650. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.11.002
21. Kulifaj D, Durgueil-Larivière B, Meynier F, Munteanu E, Pichon N, Dubé M, et al. Development of a standardized real time PCR for Torque teno viruses (TTV) viral load detection and quantification: A new tool for immune

- monitoring. *J Clin Virol.* 2018 Aug;105:118-27. doi: 10.1016/j.jcv.2018.06.010
22. Strassl R, Schiemann M, Doberer K, Görzer I, Puchhammer-Stöckl E, Eskandary F, et al. Quantification of torque teno virus viremia as a prospective biomarker for infectious disease in kidney allograft recipients. *J Infect Dis.* 2018 Sep;218(8):1191-9. doi: 10.1093/infdis/jiy306
 23. Fernández-Ruiz M, Albert E, Giménez E, Ruiz-Merlo T, Parra P, López-Medrano F, et al. Monitoring of alphatorquevirus DNA levels for the prediction of immunosuppression-related complications after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2019 Apr;19(4):1139-49. doi: 10.1111/ajt.15145 Epub 2018 Nov 10.
 24. Kincaid RP, Burke JM, Cox JC, de Villiers EM, Sullivan CS. A human torque teno virus encodes a microRNA that inhibits interferon signaling. *PLoS Pathog.* 2013;9(12):e1003818. doi: 10.1371/journal.ppat.1003818
 25. Freer G, Maggi F, Pifferi M, Di Cicco ME, Peroni DG, Pistello M. The virome and its major component, anellovirus, a convoluted system molding human immune defenses and possibly affecting the development of asthma and respiratory diseases in childhood. *Front Microbiol.* 2018 Apr;9:686. doi: 10.3389/fmicb.2018.00686
 26. Xie Y, Xue Q, Jiao W, Wu J, Yu Y, Zhao L, et al. Associations between sputum torque teno virus load and lung function and disease severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Front Med (Lausanne).* 2021 Apr;8:618757. doi: 10.3389/fmed.2021.618757
 27. Rocchi J, Ricci V, Albani M, Lanini L, Andreoli E, Macera L, et al. Torquetenovirus DNA drives proinflammatory cytokines production and secretion by immune cells via toll-like receptor 9. *Virology.* 2009 Nov;394(2):235-42. doi: 10.1016/j.virol.2009.08.036
 28. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Dec;383(25):2451-60. doi: 10.1056/NEJMc2009575
 29. Ragab D, Eldin HS, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol.* 2020 Jun;11:1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446
 30. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med.* 2020 Dec;8(12):1233-44. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5
 31. Musuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 May;16(5):e0251170. doi: 10.1371/journal.pone.0251170
 32. Focosi D, Macera L, Pistello M, Maggi F. Torque teno virus viremia correlates with intensity of maintenance immunosuppression in adult orthotopic liver transplant. *J Infect Dis.* 2014 Aug;210(4):667-8. doi: 10.1093/infdis/jiu209
 33. Reshetnyak VI, Maev IV, Burmistrov AI, Chekmazov IA, Karlovich TI. Torque teno virus in liver diseases: on the way towards unity of view. *World J Gastroenterol.* 2020 Apr;26(15):1691-707. doi: 10.3748/wjg.v26.i15.1691
 34. Focosi D, Bestagno M, Burrone O, Petrini M. CD57+ T lymphocytes and functional immune deficiency. *J Leukoc Biol.* 2010 Jan;87(1):107-16. doi: 10.1189/jlb.0809566
 35. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, Boomer JS, Sato B, Brownstein BH, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One.* 2014 Jun;9(2):e98819. doi: 10.1371/journal.pone.0098819
 36. Focosi D, Macera L, Boggi U, Nelli LC, Maggi F. Short-term kinetics of torque teno virus viraemia after induction immunosuppression confirm T lymphocytes as the main replication-competent cells. *J Gen Virol.* 2015 Jan;96(Pt 1):115-117. doi: 10.1099/vir.0.070094-0
 37. Béland K, Dore-Nguyen M, Gagné MJ, Patey N, Brassard J, Alvarez F, et al. Torque Teno virus load as a biomarker of immunosuppression? New hopes and insights. *J Infect Dis.* 2014 Aug;210(4):668-70. doi: 10.1093/infdis/jiu210
 38. Thom K, Petrik J. Progression towards AIDS leads to increased Torque teno virus and Torque teno minivirus titers in tissues of HIV infected individuals. *J Med Virol.* 2007 Jan;79(1):1-7. doi: 10.1002/jmv.20756
 39. Masouridi-Levrat S, Simonetta F, Chalandon Y. Immunological Basis of Bone Marrow Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2016 Sep;7:362. doi: 10.3389/fimmu.2016.00362
 40. van Rijn AL, Roos R, Dekker FW, Rotmans JI, Felkamp MW. Torque teno virus load as marker of rejection and infection in solid organ transplantation - A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2023 Jan;33(1):e2393. doi: 10.1002/rmv.2393
 41. Mallet F, Diouf L, Meunier B, Perret M, Rainier F, Leissner P, et al. Herpes DNAemia and TTV viremia in Intensive Care Unit Critically Ill Patients: A Single-Centre Prospective Longitudinal Study. *Front Immunol.* 2021 Nov;12:698808. doi: 10.3389/fimmu.2021.698808
 42. Torres LK, Pikkers P, Poll T. Sepsis-induced immunosuppression. *Annu Rev Physiol.* 2022 Feb;84:157-81. doi: 10.1146/annurev-physiol-061121-040214
 43. Görzer I, Haloschan M, Jaksch P, Klepetko W, Puchhammer-Stöckl E. Plasma DNA levels of Torque teno virus and immunosuppression after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014 Mar;33(3):320-3. doi: 10.1016/j.healun.2013.12.007
 44. Maggi F, Focosi D, Statzu M, Bianco G, Costa C, Macera L, et al. Early post-transplant torquetenovirus viremia predicts cytomegalovirus reactivations in solid. *Sci Rep.* 2018 Oct;8(1):15490. doi: 10.1038/s41598-018-33909-7

Submitted 18.07.2023

Accepted 20.12.2023

Сведения об авторах:

В.М. Семенов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, e-mail: vmsemenov@mail.ru – Семенов Валерий Михайлович;

Т.И. Дмитраченко – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

С.К. Зенькова – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

С.К. Егоров – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

И.А. Лятос – к.м.н., доцент, начальник военной кафедры, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

А.А. Марченко – ассистент кафедры офтальмологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

А.Н. Кизименко – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

К.А. Савочкина – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Т.А. Аксинюшкина – старший преподаватель военной кафедры, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

А.М. Каштанов – зам. главного врача (по медицинской части), Витебская областная клиническая больница.

Information about authors:

V.M. Semenov – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, E-mail: vmsemenov@mail.ru – Valery M.Semenov;

T.I. Dmitrachenko – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

S.K. Ziankova – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

S.K. Yahorau – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

I.A. Lyatos – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Military Chair, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

A.A. Marchenko – lecturer of the Chair of Ophthalmology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

A.N. Kizimenka – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

K.A. Savochnikina – lecturer of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

T.A. Aksinushkina – senior lecturer of the Military Chair, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

A.M. Kashtanov – deputy chief physician for medical affairs, Vitebsk Regional Clinical Hospital.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.6.18>

Влияние регулярной физической нагрузки на дзета-потенциал и белково-углеводное строение мембраны эритроцитов человека

К.В. Пыко, С.С. Осочук

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №6. – С. 18-24.

The effect of regular physical activity on zeta potential value and protein-carbohydrate composition of the erythrocyte membrane in humans

K.V. Pyko, S.S. Osochuk

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(6):18-24.

Резюме.

Цель – изучить влияние регулярной физической нагрузки на белково-углеводный состав мембраны эритроцитов и величину дзета-потенциала.

Материал и методы. Объектом исследования служили образцы крови 36 мужчин в возрасте (28,5±5 лет) с регулярной нормированной физической нагрузкой и 48 мужчин в возрасте (21,5±2 года), не имеющих регулярных физических нагрузок. В эритроцитах всех обследуемых определены величина дзета-потенциала (ζ-потенциал), содержание общих сиаловых кислот, общего белка, N-ацетилнейраминной кислоты (NeuAc) и N-гликолилнейраминной кислоты (NeuGc), белка полосы 3, гликофорина A (GPA), а также концентрация нейраминидазы в плазме крови.

Результаты. В составе мембран эритроцитов лиц с регулярной физической нагрузкой выявлено снижение содержания общего белка, общих сиаловых кислот, гликофорина A, NeuAc, NeuGc, однако удельный заряд в расчете на 1 нг NeuAc и NeuGc увеличился, а на 1 нг GPA был снижен. Содержание нормированных по белку сиаловых кислот и GPA было сниженным, белка полосы 3 увеличенным.

Заключение. Регулярная физическая нагрузка в значительной степени изменяет состав мембран эритроцитов, вероятно, делая её более функциональной за счет увеличения нормированного по сиаловым кислотам ζ-потенциала и роста удельного содержания белка полосы 3.

Ключевые слова: сиаловые кислоты, дзета-потенциал, эритроцит, гликофорин A, белок полосы 3, N-ацетилнейраминная кислота.

Abstract.

Objectives. To study the effect of regular physical activity on protein-carbohydrate composition of the erythrocyte membrane and zeta potential value.

Material and methods. Blood samples of 36 men aged 28.5±5 years with regular normalized physical activity and 48 men aged 21.5±2 years without regular physical activity served as the object of the study. The value of zeta potential (ζ-potential), the content of total sialic acids, total protein, N-acetylneuraminic acid (NeuAc) and N-glycolylneuraminic acid (NeuGc), band 3 protein, glycophorin A (GPA), as well as the concentration of neuraminidase in blood plasma were determined in erythrocytes of all subjects.

Results. In the composition of erythrocyte membranes of individuals with regular physical activity a decrease in the content of total protein, total sialic acids, glycophorin A, NeuAc, NeuGc was revealed, but the specific charge per 1 ng of NeuAc and NeuGc increased, and per 1 ng of GPA was decreased. Protein-normalized sialic acid and GPA content was decreased, that of band 3 protein – increased.

Conclusions. Regular exercise significantly alters the composition of erythrocyte membranes, probably, making it more functional by increasing sialic acid-normalized ζ-potential and increasing specific band 3 protein content.

Keywords: sialic acids, zeta potential, erythrocyte, glycophorin A, band 3 protein, N-acetylneuraminic acid.

Введение

Являясь превалирующим клеточным элементом крови по количеству, эритроциты выполняют важнейшую функцию транспорта кислорода и углекислого газа, а также неспецифического транспорта ряда метаболически активных соединений. Неотъемлемым компонентом транспорта кислорода в ткани эритроцитами является их способность к поступлению в микроциркуляторное русло как интегральный показатель их метаболизма и структуры во многом определяющим, в том числе, и реологические свойства крови [1]. При детальном изучении было обнаружено, что проникновение в микроциркуляторное русло – это многофакторный процесс, на который влияет состав мембраны эритроцитов, целостность, а также функциональность эндотелия, химический состав и вязкость плазмы, окружающей эритроцит, вязкость цитоплазмы эритроцита.

Важную роль в поддержании формы и деформируемости эритроцитов, а также их проникновении в микроциркуляторное русло играют их мембранные гликопротеины: гликофорин А, белок полосы 3, формирующие поверхностный отрицательный заряд за счет сиаловых кислот и через изменение конформации доменов, регулирующих состояние цитоскелета эритроцита. Чем более ригидный эритроцит, тем хуже его способность к проникновению в капилляр и доставке кислорода [2]. Также критически важным для проникновения в микроциркуляторное русло является поддержание ζ -потенциала, который препятствует адгезии эритроцитов к эндотелию и агрегации эритроцитов. По данным различных исследований, физическая нагрузка по-разному влияет на деформируемость и агрегативность красных клеток крови, и это напрямую связано с уровнем подготовленности спортсмена, а также характером и длительностью нагрузки [3]. Хорошо известно, что ζ -потенциал образуется за счет моносахаридов семейства сиаловых кислот, которые входят в состав гликопротеинов мембраны. Основными сиаловыми кислотами мембран эритроцитов являются: синтезируемая эндогенно N-ацетилнейраминная кислота (NeuAc) и поступающая с пищей N-гликолилнейраминная кислота (NeuGc). Баланс между синтезом и распадом сиаловых кислот может представлять собой ключевую точку воздействия на ζ -потенциал, что может улучшить проникновение эритроцитов в микроциркуляторное русло. Ранее нами были

описаны особенности обмена сиаловых кислот, количество которых определяется, в том числе, активностью нейраминидазы как главного фермента деградации сиаловых кислот и потенциальной мишени для воздействия на ζ -потенциал. Однако в доступных источниках отсутствует информация о влиянии физической нагрузки на содержание нейраминидазы. Некоторые исследования указывают на изменения соотношения некоторых мембранных белков под влиянием физической нагрузки [4] и создаваемым ею оксидативным стрессом [5], однако в открытых источниках отсутствует информация об изменениях ζ -потенциала и факторов, его образующих.

Цель работы – изучить влияние регулярной физической нагрузки на белково-углеводный состав мембраны эритроцитов и величину ζ -потенциала.

Материал и методы

Группа обследуемых сформирована из 36 здоровых мужчин, не являющихся профессиональными спортсменами в возрасте ($28,5 \pm 5$ лет), индексом массы тела (ИМТ $25,3 \pm 1,8$), имеющих нормированную аэробную физическую нагрузку средней и высокой интенсивности, находящихся в схожих условиях по режиму дня и питанию.

Группа сравнения (контрольная) сформирована из 48 молодых людей в возрасте ($21,5 \pm 2$ года), ИМТ ($22,9 \pm 2,8$), без хронических заболеваний, не имеющих регулярную физическую нагрузку.

Критерии включения в исследование: мужской пол, возраст 20-35 лет, отсутствие клинически значимых отклонений по результатам лабораторных (ОАК, ОАМ, БАК), инструментальных (ЭКГ) и клинических методах обследования (сбор анамнеза, осмотр врача).

Критерии невключения: отягощенный аллергологический анамнез, онкология, аутоиммунные заболевания, вегетарианство, наличие острых инфекционных заболеваний, применение любых лекарственных средств менее чем за 2 недели до начала исследований, курение, прием кофеин-содержащих продуктов менее чем за 24 часа до исследования.

При проведении сравнения исследуемых показателей в зависимости от возрастной группы (юношеский и первый период зрелого возраста, согласно классификации В.В. Бунак, 1965) не было обнаружено статистически значимых раз-

личий определяемых показателей, что позволило объединить исследуемых в одну группу, независимо от их возраста, для дальнейшего анализа.

Забор крови осуществлялся в одноразовые вакутайнеры с ЭДТА в утренние часы, натощак. Эритроциты отмывали в фосфатно-солевом буфере (5 мМ NaH_2PO_4 , 150 мМ NaCl) и ресуспендировали буфером Hepes 50 мМ с подсчетом количества клеток в камере Горяева. ζ -потенциал эритроцитов регистрировали в суспензии (1×10^6 клеток/мл) методом электрофоретического светорассеяния на анализаторе Zetasizer Nano ZS («Malvern Instruments», Великобритания). Измерения проводили в U-образной кювете с позолоченными электродами при pH 7.4 и температуре 25°C [6]. Выделение мембран эритроцитов проводили по методу Доджа фосфатно-солевыми буферами. Измерение концентрации белка в мембранах осуществлялась методом Лоури. Оценка содержания общего пула сиаловых кислот осуществлялась набором Сиалотест-100 (РФ). Из полученных клеточных мембран кислотным гидролизом (1М Трифторуксусная кислота в течение 4-х часов при 80°C) выделяли моносахариды: Neu5Ac и Neu5Gc. Для отделения пула сиаловых кислот пробы центрифугировали при 10000g 60 минут при температуре 21°C. Затем производили флуоресцентную маркировку моносахаридов в темных пробирках 90 минут при 56°C с помощью 120 мМ Трифторуксусной кислоты и раствора DMB (6.9 мМ DMB, 500 мМ β -меркаптоэтанол и 0,19% бисульфита натрия). Измерение концентрации Neu5Ac и Neu5Gc производилось методом ВЭЖХ с помощью аппарата Agilent. 1100, оборудованным колонкой HPLC Column ACE Equivalence, C18, 110 Å, 3 μm , 4.6 x 150 mm и флуоресцентным детектором. Температура колонки 40°C, настройки флуоресцентного детектора 373 нм возбуждение, 448 нм излучение. Подвижная фаза метанол/ацетонитрил/вода 6:8:86 готовилась в день проведения испытания и дегазировалась вакуумным насосом перед использованием. Для измерения инжескировали 10 мкл пробы при скорости потока 0,5 мл/мин. Полное время анализа составляло 40 минут. В качестве стандарта использовались меченные флуоресцентной меткой растворы Neu5Ac и Neu5Gc с концентрацией 60 мг/л. Для количественного анализа рассчитывали площадь интересующих пиков сиаловой кислоты, используя операционное программное обеспечение ВЭЖХ аппарата. Время удерживания Neu5Gc ожидалось на 5-8

минут после закола пробы, а Neu5Ac на 9-12 минут после инжескирования пробы [7]. Реальное время удерживания в исследовании для Neu5Gc оказалось на 5 минуте, а для Neu5Ac на 11 минуте.

Для определения содержания нейраминидазы, белка полосы 3 и гликофорина А использовали иммуноферментные наборы CUSABIO (Human Sialidase ELISA Kit), FineTest (Human band 3 ELISA Kit) и Cloud-Clone (ELISA Kit for Human Glycophorin A). Измерения производили на ИФА анализаторе Ф 300ТП (Беларусь).

Для предварительной обработки и статистического анализа данных был использован программный пакет R версии 4.2.2 (2022-10-31 ucrt). Для оценки распределения исследуемых признаков был применен критерий Шапиро-Уилка. В случае, если исследуемые признаки имели гауссовское распределение, для сравнения использовались параметрические методы, в противном случае - непараметрические методы. Парное сравнение проводилось с использованием критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Для множественного сравнения был применен ANOVA (с применением поправки Уэлча в случае гетерогенности дисперсий исследуемых признаков) или H-критерий Краскела-Уоллиса. Анализ post hoc выполнялся с использованием критерия Тьюки или критерия H-критерия Краскела-Уоллиса в модификации Данна с применением поправки на множественные сравнения по методу Бенджамини-Иекутиели. Статистически значимые различия считались при p-значении менее 0.05.

Результаты

Анализ содержания общих сиаловых кислот в мембране эритроцитов (табл. 1) показал статистически значимо более высокое их содержание в группе сравнения ($12,52 \pm 23,63$), чем в исследуемой группе ($4,64 \pm 0,22$) $p=0,001$.

Средняя концентрация NeuAc у исследуемой группы составляла ($31,36 \pm 9,90$), тогда как у лиц контрольной группы она составляла ($42,94 \pm 17,06$) $p=0,001$. Аналогично, средняя концентрация NeuGc в исследуемой группе составляла ($16,29 \pm 11,20$), в то время как у контрольной она составляла ($82,71 \pm 139,31$) $p=0,0377$. Таким образом, содержание общих сиаловых кислот у лиц с регулярной физической нагрузкой снижена за счет снижения содержания как NeuAc, так и NeuGc.

Таблица 1 – Уровень исследуемых показателей

Показатель	Контрольная	Исследуемая	p-значение
Нейраминидаза, нг/мл	0,50±0,38	0,53±0,48	0,8661
Белок полосы 3, нг/мл	1,77±0,25	1,72±0,28	0,3935
Гликофорин А, нг/мл	0,41±0,19	0,33±0,06	0,001
Белок общий, мг/мл	101,55±50,83	63,58±27	0,001
Сиаловые кислоты общие, моль/мл	12,52±23,63	4,64±0,22	0,001
Дзета-потенциал, мВ	-28,41±1,66	-28,37±1,93	0,9295
NeuAc, нг/мл	42,94±17,06	31,36±9,90	0,001
NeuGc, нг/мл	82,71±139,31	16,29±11,20	0,0377

Таблица 2 – Значения нормированных показателей

Показатель	Группа		p-значение
	Контрольная	Исследуемая	
ζ-потенциал / мг сиаловых кислот	-5,56±2,06	-6,12±0,54	0,0928
ζ-потенциал / мг NeuAc	-0,77±0,36	-1,00±0,37	0,001
ζ-потенциал / мг NeuGc	-1,5±0,9	-1,54±0,59	0,05
ζ-потенциал / белок полосы 3	-1,64±0,33	-1,69±0,31	0,294
ζ-потенциал / мг GPA	-18,52±5,79	-17,02±1,11	0,0407
Белок полосы 3 / мг белка	23,01±13,81	29,76±10,35	0,001
GPA / мг белка	2,89±1,48	2,1±1,02	0,001
Сиаловые кислоты/ мг белка	0,26±0,77	0,08±0,03	0,0029
NeuAc / мг белка	0,56±0,41	0,58±0,33	0,4458
NeuGc / мг белка	0,72±1,07	0,33±0,23	0,9228
NeuAc / NeuGc	1,97±1,32	1,84±0,74	0,5766
Нейраминидаза /сиаловые кислоты	9,13±8,27	9,86±10,48	0,2537
Нейраминидаза / NeuAc	1,41±1,38	1,79±1,73	0,1031
Нейраминидаза / NeuGc	2,99±2,88	2,47±2,81	0,8514

Анализ концентрации общего белка в мембранах эритроцитов показал, что значения у исследуемой группы (63,58±27,78) ниже, в то время как у контрольной она была более высокой (101,55±50,83) p=0,001.

Количественное определение концентрации гликофорина А в мембранах эритроцитов выявило статистически значимое снижение у лиц с регулярной физической нагрузкой (0,37±0,06) по сравнению с контрольной (0,49±0,19) p=0,001.

Несмотря на то, что содержание гликофорина А было снижено у лиц с регулярными физическими упражнениями, величина дзета-потенциала не отличалась от такового в контрольной группе, также отсутствовали отличия в содержании белка полосы 3. Концентрация нейраминидазы в сыворотке крови не показала статистически значимой разницы между группами.

Однако при подсчете показателей, нормированных по белку и сиаловым кислотам (табл.

2), было выявлено, что удельное содержание GPA в отношении концентрации общих белков мембраны статистически значимо снижено у лиц с регулярной физической нагрузкой (0,97±0,01) при сравнении с контрольной группой (0,98±0,01) p=0,001.

Доля концентрации белка полосы 3 в общем пуле белков больше у лиц с регулярной физической нагрузкой (29,76±10,35), нежели у контрольной (23,01±13,81) p=0,001.

Удельный ζ-потенциал в расчете на суммарные сиаловые кислоты с ошибкой 9% был выше у лиц с регулярной физической нагрузкой (-5,56±2,06 и -6,12±0,54 соответственно, p=0,09), при этом нормированный по Neu5Ac и Neu5Gc ζ-потенциал был статистически значимо выше у лиц с регулярными физическими нагрузками (таблица 2 p=0,001 и 0,05 соответственно).

Удельный ζ-потенциал рассчитанный на содержание GPA, статистически значимо ниже у лиц с регулярной физической нагрузкой (p=0,04).

Анализ удельного ζ -потенциала, рассчитанного на содержание белка полосы 3, не показал статистически значимых отличий между группами ($p=0,294$).

Удельные показатели нейраминидазы к общему содержанию сиаловых кислот ($p=0,2537$), а также к каждой из них (NeuAc $p=0,1031$, NeuGc $p=0,8514$) не показал статистически значимых различий между группами.

Обсуждение

Физическая активность, по данным Thirupathi A. et al., 2021, усиливает оксидативный стресс, что приводит к различным изменениям в структурах мембран большинства клеток организма, в том числе эритроцитов. Поскольку эритроцит лишен аппарата синтеза белка, то это приводит к накоплению в нем структурных изменений. Причем влияние краткосрочного воздействия и длительного будет различным, а регулярная нагрузка неизбежно задействует адаптационные механизмы для поддержания функциональности красных кровяных клеток и организма в целом. В литературе имеются данные о влиянии оксидативного стресса на содержание сиаловых кислот в составе мембран эритроцитов при старении человека [8], возможно, выявленное нами снижение содержания сиаловых кислот также обусловлено ростом активности окислительных процессов, однако в литературных источниках отсутствует информация, объясняющая полученный результат. Вместе с тем, экспериментальные исследования на крысах, проведенные [9], показали, что физическая нагрузка снижает количество сиаловых кислот в мембранах эритроцитов, что подтверждает полученные нами результаты при обследовании людей.

Выявленное снижение содержания NeuAc, вероятнее всего, связано либо с уменьшением её синтеза, либо с ускорением её деградации. Вместе с тем, увеличение ζ -потенциала, рассчитанного на 1 нг NeuAc, свидетельствует о высоком вкладе карбоксильных групп в составе NeuAc при формировании отрицательного заряда [10]. Возможно, данная особенность обусловлена преобладающим количеством молодых форм эритроцитов (вышедших из костного мозга и находящихся в кровеносном русле менее 30 дней) [11]. Падение содержания NeuGc может быть отчасти обусловлено особенностями пищевого рациона лиц исследуемой группы в сравнении с группой сравнения [12]. Кроме того, снижение

абсолютного содержания NeuGc может обуславливаться более медленным ее встраиванием в состав мембраны, что было показано в модельном эксперименте [13]. Вместе с тем, рост удельного ζ -потенциала в расчете на эту кислоту, вероятно, обусловлен, как и в случае с NeuAc, повышенным обновлением пула эритроцитов у лиц с высокой физической нагрузкой.

Увеличение удельного содержания белка полосы 3 может способствовать лучшей адаптации к физической нагрузке, поскольку этот белок отвечает за транспорт углекислого газа из тканей в эритроцит и из эритроцита в легкие и, таким образом, регулирует конформационные переходы гемоглобина в эффекте Вериги-Бора [14]. Кроме того, было показано в эксперименте на мышах, что повышенное гликозилирование белка полосы 3 является одним из адаптационных механизмов поддержания величины ζ -потенциала [15], а сам белок необходим для формирования цитоскелета, поскольку его удаление из эритроцита в экспериментах приводило к сфероцитозу и повышенному гемолизу. Такая точка зрения подтверждается и в работе [16], указывающей на то, что дефицит GPA не влияет на плотность заряда, а компенсируется повышенным гликозилированием белка полосы 3.

Химически существует несколько дериватов NeuAc, однако на данный момент отсутствуют данные относительно их вклада в поверхностный заряд, их процентное соотношение в составе гликопротеинов, а также влияния физической нагрузки на их синтез при созревании в красном костном мозге.

Возможно, изменение удельного ζ -потенциала связано и с продукцией различных дериватов NeuAc, которые могут вызвать изменения функциональной активности мембраны и всего эритроцита. Однако это предположение требует дополнительных исследований.

О возможной причине выявленных изменений говорится в работе, указывающей о смене циркулирующих эритроцитов на их молодые формы под влиянием физической нагрузки [17]. Полное удаление сиаловых кислот с поверхности эритроцита не влияет на их деформируемость, однако нет данных относительно возможности таких клеток проникать в микроциркуляторное русло и осуществлять эффективный транспорт кислорода. Ранние исследования [18] демонстрируют, что снижение содержания сиаловых кислот на поверхности эритроцитов служит триггером

для элиминации красных клеток из кровотока и способствует обновлению пула эритроцитов, что может наблюдаться у лиц из группы с повышенными физическим нагрузками.

Заключение

1. Регулярная физическая нагрузка снижает абсолютную концентрацию общего белка, сиаловых кислот, NeuAc, NeuGc и гликофорина А в составе мембран эритроцитов.

2. Удельный ζ -потенциал, рассчитанный на NeuAc и NeuGc, а также нормированное по общему белку содержание белка полосы 3 в составе мембран эритроцитов у лиц с регулярной физической нагрузкой больше, что может свидетельствовать о более высоком количестве молодых эритроцитов и активности переноса ими кислорода.

Литература

1. Erythrocytes Are Oxygen-Sensing Regulators of the Cerebral Microcirculation / H. S. Wei [et al.] // *Neuron*. – 2016 Aug. – Vol. 91, N 4. – P. 851–862.
2. Saldanha, C. Human Erythrocyte Acetylcholinesterase in Health and Disease / C. Saldanha // *Molecules*. – 2017 Sep. – Vol. 22, N 9. – P. 1499.
3. Fernandes, H. P. Electrical properties of the red blood cell membrane and immunohematological investigation / H. P. Fernandes, C. L. Cesar, M. L. Barjas-Castro // *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* – 2011. – Vol. 33, N 4. – P. 297–301.
4. Remigante, A. Band 3 protein function and oxidative stress in erythrocytes / A. Remigante, R. Morabito, A. Marino // *J. Cell. Physiol.* – 2021 Sep. – Vol. 236, N 9. – P. 6225–6234.
5. Effect of Different Exercise Modalities on Oxidative Stress: A Systematic Review / A. Thirupathi [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2021 Feb. – Vol. 2021. – Art. 1947928.
6. Monitoring of the Zeta Potential of Human Cells upon Reduction in Their Viability and Interaction with Polymers / O. Bondar [et al.] // *Acta Naturae*. – 2012 Jan. – Vol. 4, N

1. – P. 78–81.
7. Paul, W. Metabolic Glycoengineering of Sialic Acid Using N-acyl-modified Mannosamines / W. Paul, H. Rudiger // *J. Vis. Exp.* 2017. Vol. 129. Art. e55746.
8. Mehdi, M. Erythrocyte sialic acid content during aging in humans: correlation with markers of oxidative stress / M. Mehdi, P. Singh, S. I. Rizvi // *Dis. Markers*. – 2012. – Vol. 32, N 3. – P. 179–186.
9. Adhesion of erythrocytes to endothelial cells after acute exercise: differences in red blood cells from juvenile and adult rats / A. T. Artmann [et al.] // *Physiol. Res.* – 2006. – Vol. 55, N 4. – P. 381–388.
10. Роль экстраклеточного Ca^{2+} в регуляции распределения и конформации гемоглобина в эритроцитах / О. В. Слатинская [et al.] // *Биол. мембраны*. – 2021. – Т. 38, № 3. – С. 199–208. doi: 10.31857/S0233475521030099
11. Restoring the youth of aged red blood cells and extending their lifespan in circulation by remodelling membrane sialic acid / Y.-X. Huang [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2016 Feb. – Vol. 20, N 2. – P. 294–301.
12. Schauer, R. Sialic acids as regulators of molecular and cellular interactions / R. Schauer // *Curr. Opin. Struct. Biol.* – 2009 Oct. – Vol. 19, N 5. – P. 507–514.
13. Varki, A. N-glycolylneuraminic acid deficiency in humans / A. Varki // *Biochimie*. – 2001 Jul. – Vol. 83, N 7. – P. 615–622.
14. Exhaustive running exercise induce tyrosine phosphorylation of band 3 in rat erythrocytes / Y. Xiong [et al.] // *Cell. Physiol. Biochem*. – 2013. – Vol. 32, N 4. – P. 1060–1071.
15. Glycophorin A requirement for expression of O-linked antigens on the erythrocyte membrane / N. Arimitsu [et al.] // *Genes Cells*. – 2003 Sep. – Vol. 8, N 9. – P. 769–777.
16. Anion exchanger 1 (band 3) is required to prevent erythrocyte membrane surface loss but not to form the membrane skeleton / L. Peters [et al.] // *Cell*. – 1996 Sep. – Vol. 86, N 6. – P. 917–927.
17. Supramaximal exercise mobilizes hematopoietic progenitors and reticulocytes in athletes / G. Morici [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2005 Nov. – Vol. 289, N 5. – P. R1496–R1503.
18. Human red blood cell aging: correlative changes in surface charge and cell properties / Y.-X. Huang [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2011 Dec. – Vol. 15, N 12. – P. 2634–2642.

Поступила 17.10.2023 г.

Принята в печать 20.12.2023 г.

References

1. Wei HS, Kang H, Rasheed I-YD, Zhou S, Lou N, Gershteyn A, et al. Erythrocytes Are Oxygen-Sensing Regulators of the Cerebral Microcirculation. *Neuron*. 2016 Aug;91(4):851-62. doi: 10.1016/j.neuron.2016.07.016
2. Saldanha C. Human Erythrocyte Acetylcholinesterase in Health and Disease. *Molecules*. 2017 Sep;22(9):1499. doi: 10.3390/molecules22091499
3. Fernandes HP, Cesar CL, Barjas-Castro ML. Electrical properties of the red blood cell membrane and immunohematological investigation. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(4):297-301. doi: 10.5581/1516-

- 8484.20110080
4. Remigante A, Morabito R, Marino A. Band 3 protein function and oxidative stress in erythrocytes. *J Cell Physiol*. 2021 Sep;236(9):6225-34. doi: 10.1002/jcp.30322
5. Thirupathi A, Wang M, Lin JK, Fekete G, István B, Baker JS, et al. Effect of Different Exercise Modalities on Oxidative Stress: A Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2021 Feb;2021:1947928. doi: 10.1155/2021/1947928
6. Bondar OV, Saifullina DV, Shakhmaeva II, Mavlyutova II, Abdullin TI. Monitoring of the Zeta Potential of Human Cells upon Reduction in Their Viability and Interaction with Polymers. *Acta Naturae*. 2012 Jan;4(1):78-81.
7. Paul W, Rudiger H. Metabolic Glycoengineering of Sialic

- Acid Using N-acyl-modified Mannosamines. *J Vis Exp*. 2017;129:e55746. doi: 10.3791/55746
8. Mehdi M, Singh P, Rizvi SI. Erythrocyte sialic acid content during aging in humans: correlation with markers of oxidative stress. *Dis Markers*. 2012;32(3):179-86. doi: 10.3233/DMA-2011-0871
 9. Artmann AT, Akhisaroglu M, Sercan Z, Resmi H, Kayatekin BM, Yorukoglu K, et al. Adhesion of erythrocytes to endothelial cells after acute exercise: differences in red blood cells from juvenile and adult rats. *Physiol Res*. 2006;55(4):381-8. doi: 10.33549/physiolres.930818
 10. Slatinskaya OV, Brazhe NA, Orlov SN, Maksimov GV. Role of extracellular Ca²⁺ in the regulation of hemoglobin distribution and conformation in erythrocytes. *Biol Membrany*. 2021;38(3):199-208. (In Russ.). doi: 10.31857/S0233475521030099
 11. Huang Y-X, Tuo W-W, Wang D, Kang L-L, Chen X-Y, Luo M. Restoring the youth of aged red blood cells and extending their lifespan in circulation by remodelling membrane sialic acid. *J Cell Mol Med*. 2016 Feb;20(2):294-301. doi: 10.1111/jcmm.12721
 12. Schauer R. Sialic acids as regulators of molecular and cellular interactions. *Curr Opin Struct Biol*. 2009 Oct;19(5):507-14. doi: 10.1016/j.sbi.2009.06.003
 13. Varki A. N-glycolylneuraminic acid deficiency in humans. *Biochimie*. 2001 Jul;83(7):615-22. doi: 10.1016/s0300-9084(01)01309-8
 14. Xiong Y, Li Y, Xiong Y, Zhao Y, Tang F, Wang X. Exhaustive running exercise induce tyrosine phosphorylation of band 3 in rat erythrocytes. *Cell Physiol Biochem*. 2013;32(4):1060-71. doi: 10.1159/000354506
 15. Arimitsu N, Akimitsu N, Kotani N, Takasaki S, Kina T, Hamamoto H, et al. Glycophorin A requirement for expression of O-linked antigens on the erythrocyte membrane. *Genes Cells*. 2003 Sep;8(9):769-77. doi: 10.1046/j.1365-2443.2003.00674.x
 16. Peters LL, Shivdasani RA, Liu SC, Hanspal M, John KM, Gonzalez JM, et al. Anion exchanger 1 (band 3) is required to prevent erythrocyte membrane surface loss but not to form the membrane skeleton. *Cell*. 1996 Sep;86(6):917-27. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80167-1
 17. Morici G, Zangla D, Santoro A, Pelosi E, Petrucci E, Gioia M, et al. Supramaximal exercise mobilizes hematopoietic progenitors and reticulocytes in athletes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005 Nov;289(5):R1496-503. doi: 10.1152/ajpregu.00338.2005
 18. Huang Y-X, Wu Z-J, Mehrishi J, Huang B-T, Chen X-Y, Zheng X-J, et al. Human red blood cell aging: correlative changes in surface charge and cell properties. *J Cell Mol Med*. 2011 Dec;15(12):2634-42. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01310.x

Submitted 17.10.2023

Accepted 20.12.2023

Сведения об авторах:

К.В. Пыко – аспирант кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
e-mail: pykokiril@gmail.com – Пыко Кирилл Владимирович;
С.С. Осочук – д.м.н., профессор, зав. научно-исследовательской лабораторией, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

K.V. Pyko – postgraduate of the Chair of General & Clinical Biochemistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,
e-mail: pykokiril@gmail.com – Kirill V. Pyko;
S.S. Osouchuk – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the research laboratory, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.6.25>

Метод выделения групп повышенного риска развития инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов в течение 5 лет у пациентов с артериальной гипертензией II степени в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

В.И. Козловский, О.М. Ковтун

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №6. – С. 25-34.

The method of identifying the increased risk groups for the development of strokes, myocardial infarctions and lethal outcomes during 5 years in patients with arterial hypertension of the 2nd degree combined with chronic obstructive pulmonary disease

V.I. Kozlovsky, O.M. Kovtun

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(6):25-34.

Резюме.

Цель исследования – разработка метода выделения групп повышенного риска суммарного числа неблагоприятных событий (НС: инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) II степени в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в течение 5 лет с учетом нарушения агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии (ЛТС) и деформируемости эритроцитов (ДЭ).

Материал и методы. Пациентам с АГ и ХОБЛ 1-й, основной, (n=74) и 2-й, контрольной, (n=82) групп, 3-й (n=18) и 4-й (n=29) групп, имеющих высокий риск НС, рандомизированных по полу и возрасту, проводилась стандартная антигипертензивная терапия. В 4-й группе к лечению добавляли клопидогрел в дозе 75 мг в сутки.

Результаты. В течение 5 лет наблюдения определены факторы, коррелирующие с числом НС, в том числе ДЭ ($r=0,62$), спонтанная агрегация тромбоцитов ($r=0,65$). С учетом этих факторов с помощью логит-регрессионного анализа создан метод выделения групп с высоким риском развития НС в течение 5 лет. С использованием 2-й группы определена его чувствительность (84,6%) и специфичность (88,4%). Среди пациентов с высоким риском НС, за 5 лет наблюдения достоверно меньшее число инфарктов миокарда и инсультов ($p=0,046$), летальных исходов ($p=0,014$), суммарное число НС ($p<0,001$) оказалось в 4-й группе (получавших клопидогрел), чем в 3-й группе.

Заключение. Разработан метод выделения групп повышенного риска суммарного числа НС у пациентов с АГ II степени и ХОБЛ в 5-летний период. Показано, что применение клопидогрела на фоне традиционного антигипертензивного лечения в этой группе обеспечивает достоверное снижение числа НС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; хроническая обструктивная болезнь легких; оценка риска инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов; клопидогрел.

Abstract.

Objectives. To develop a method for identifying an increased risk group of the total negative events (NE): strokes, myocardial infarctions and deaths in patients with arterial hypertension (AH) of the 2nd degree in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) for 5 years, considering the aggregation of leukocyte-platelet suspension (LPS) and erythrocytes deformability (ED).

Material and methods. Patients with AH and COPD of the 1st, main, and the 2nd, control groups, groups of high NE risk – the 3rd (n=18) and the 4th (n=29) ones received standard antihypertensive therapy. The 4th group received in addition clopidogrel at the dose of 75 mg per day.

Results. Factors correlating with the number of NE for a 5-year period in the main group of patients were determined, including ED ($r=0.62$), spontaneous platelet aggregation ($r=0.65$). Taking into account these factors, using logit-regression analysis, a method grouping a high risk of NE within 5 years among patients with AH and COPD was created. Its sensitivity (84.6%) and specificity (88.4%) were determined using the control group. The number of myocardial infarctions and strokes ($p=0.046$), deaths ($p=0.014$), and the total number of NE ($p<0.001$) over a 5-year follow-up period was significantly lower in the 4th group, receiving clopidogrel, than in the 3rd group. Conclusions. The method for identifying an increased total NE risk group for the 5-year long period among patients with the 2nd degree AH and COPD has been developed. It has been shown that the use of clopidogrel with traditional antihypertensive treatment provides a significant reduction in the NE number.

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, risk assessment of strokes, myocardial infarctions and deaths, clopidogrel.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным заболеванием; в мире по данным Всемирной организации здравоохранения насчитывается 1,28 млрд человек с АГ, хотя около 46% из них не знают о своем повышенном артериальном давлении (АД) [1]. При АГ отмечается увеличение риска инсульта, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности в 2-4 раза [2]. Особенно неблагоприятно сочетание артериальной гипертензии с иными патологическими состояниями, что существенно повышает риск поражения сердечно-сосудистой системы.

Одним из частых сопутствующих заболеваний у пациентов с АГ является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [3]. Известно, что при ХОБЛ отмечается повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В многоцентровых рандомизированных исследованиях показано, что дыхательная недостаточность и другие состояния, связанные с ХОБЛ, являлись причиной смерти лишь до 40% пациентов с тяжелой степенью заболевания [4], пациенты с легкой и умеренной степенью ХОБЛ чаще умирают от ССЗ [5], причем снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) на каждые 10% сопровождается увеличением сердечно-сосудистой летальности на 28% [6, 7]. Donaldson G.C. и соавт. обнаружили повышение в 2,27 раза риска развития инфаркта миокарда от одного до пяти дней после обострения ХОБЛ и в 1,26 раза – инсульта в течение 1-49 дней после обострения легочного заболевания [8].

Причинами коморбидности АГ и ХОБЛ являются наличие общих факторов риска (прежде

всего, курения), развитие бронхиальной обструкции и гипоксии, а также некоторые механизмы патогенеза, в частности развитие дисфункции эндотелия, нарушение агрегации клеточных элементов крови, деформируемость эритроцитов. Последствием является дисбаланс антиоксидантной системы, повышение окислительного стресса, нарушения продукции NO, выброс биологически активных субстанций (протеазы, цитокины, метаболиты арахидоновой кислоты и др.) из активированных клеток крови, нарушение пролиферации гладкомышечных клеток и ремоделирование сосудов при АГ и ХОБЛ [9]. Нарушения микроциркуляции, повышение агрегации клеточных элементов крови сопровождаются повышением риска развития инфарктов миокарда, инсультов. Блокада кровотока мелких легочных сосудов могут быть причиной множества небольших ателектазов, обострений ХОБЛ, развития пневмоний.

Несмотря на повышенный риск неблагоприятных событий у пациентов с АГ и ХОБЛ, в настоящее время недостаточно разработаны методы оценки индивидуального риска развития инфарктов миокарда, инсультов, особенно в среднесрочный период, что существенно ограничивает возможности индивидуализации лечебной тактики.

Среднесрочные прогнозы позволяют максимально рано выделить группу с высоким риском неблагоприятных прогнозов, и в то же время остается достаточно времени на коррекцию риска с помощью оптимизации лечебной тактики.

Целями исследования были разработка метода выделения пациентов с повышенным риском развития в течение 5 лет суммарного числа ин-

сультов, инфарктов миокарда и летальных исходов у пациентов с артериальной гипертензией II степени в сочетании с ХОБЛ с учетом нарушения агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии (ЛТС) и деформируемости эритроцитов (ДЭ), а также апробация возможности снижения частоты развития этих неблагоприятных событий путем добавления клопидогрела к традиционному лечению АГ и ХОБЛ.

Материал и методы

В 1-ю группу включены 74 пациента (56 мужчин, 18 женщин) с сочетанием АГ II степени, умеренного ($n=8$), высокого ($n=66$) риска, и ХОБЛ легкого ($n=9$), умеренного ($n=27$), тяжелого ($n=38$) течения согласно классификации GOLD [14], средний возраст $60,9 \pm 7,5$ года. На основании клинического обследования и 5-летнего наблюдения этой группы выделены факторы, достоверно коррелирующие с суммарным числом неблагоприятных событий, а с использованием логистического регрессионного анализа создана модель оценки индивидуального риска развития суммарного числа инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов. Проверку работоспособности созданной модели производили на контрольной (2-й) группе, включавшей 82 пациента (62 мужчины, 20 женщин, средний возраст $60,2 \pm 6,7$ года) с АГ II степени и ХОБЛ, также получавших стандартную терапию. В группе с АГ было 9 пациентов умеренного риска, 73 – высокого риска. У 10 пациентов была ХОБЛ легкой степени, 29 – умеренной, 43 тяжелой степени. По полу и возрасту, тяжести, длительности заболевания, традиционной оценке сердечно-сосудистого риска АГ и ХОБЛ лечению, 1-я и 2-я группы достоверно не отличались (табл. 1).

С помощью разработанного метода оценки индивидуального риска развития неблагоприятных событий (НС) в течение 5 лет была сформирована 3-я группа (18 пациентов) с АГ и ХОБЛ, высокого риска формирования НС в течение 5 лет. Она включала 13 мужчин, 5 женщин, средний возраст $61,2 \pm 7,3$ года. У 2 был умеренный риск, у 16 – высокий (по стандартной оценке). ХОБЛ легкой степени было у 4, умеренной – у 11, тяжелой – у 3. Все получали традиционное лечение как АГ, так и ХОБЛ.

В связи с тем, что стимулированная и спонтанная агрегация ЛТС в модели оценки риска неблагоприятных исходов оказались значимыми

факторами, оценена возможность применения клопидогрела для снижения числа НС. Это предположение проверили на 4-й группе, включавшей пациентов с АГ II степени и ХОБЛ, с высоким 5-летним риском развития суммарного числа НС. В группе было 29 пациентов (22 мужчины, 7 женщин, средний возраст $60,9 \pm 8,1$ года) с АГ II степени умеренного ($n=3$), высокого ($n=26$) риска и ХОБЛ легкой ($n=4$), умеренной ($n=11$) и тяжелой ($n=14$) степени. 3-я и 4-я группы достоверно не отличались по полу, возрасту, уровням стандартного сердечно-сосудистого риска АГ и тяжести ХОБЛ (табл. 1, $p < 0,05$).

Диагностика и лечение пациентов велись согласно клиническим протоколам и рекомендациям Министерства здравоохранения РБ, а также рекомендациям Международного общества по артериальной гипертензии, Российского кардиологического общества, Глобальной инициативы по ХОБЛ [10-14].

Все пациенты получали традиционное клиническое обследование, включавшее оценку физикальных данных, измерение уровней артериального давления (АД) и пиковой скорости выдоха (ПСВ), спирометрию, общий анализ крови (ОАК), мочи (ОАМ), биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, общий холестерин (ХС), триглицериды, общий билирубин, С-реактивный белок – СРБ), общий анализ мокроты; ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое обследование сердца, индекс массы тела (ИМТ). Тяжесть одышки оценивалась в баллах от 0 до 4 по шкале mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale).

Пациенты с АГ II степени получали антигипертензивные средства: эналаприл 10-40 мг/сут, лизиноприл 5-20 мг/сут, периндоприл 4 мг/сут, индапамид 2,5 мг/сут, гипохлортиазид 12,5-25 мг/сут, амлодипин 5-10 мг/сут, дилтиазем 90-180 мг/сут, метопролол 25-50 мг/сут, бисопролол 2,5-5 мг/сут, лозартан 50-100 мг/сут под контролем АД, частоты сердечных сокращений, бронхиальной обструкции.

Пациенты с ХОБЛ получали сальметерол 50 мкг/сут, формотерол 12 мкг/сут, тиотропия бромид 18 мкг/сут, фенотерол / ипратропиума бромид 50 мкг / 20 мкг 4 раза в сутки; другие препараты по показаниям: беклометазона дипропионат 1000-1500 мкг/сут, эуфиллин 240 мг/сут (внутривенно), теофиллин 200-600 мг/сут.

Пациентам с инфекционным обострением ХОБЛ назначали антибактериальные средства согласно современным рекомендациям [14, 15]:

Таблица 1 – Клинико-лабораторные показатели пациентов с АГ II степени и ХОБЛ (1-я и 2-я группы), групп с высоким риском общего числа инсультов, инфарктов миокарда, летальных исходов в течение 5 лет (3-я и 4-я группы)

Показатели	Основная, традиц. лечение, n=74	Контроль, традиц. лечение, n=82	Высокий риск НС, традиц. лечение, n=18	Высокий риск НС, традиц. лечение + клопидогрел, n=29	p	p
Номер группы	1	2	3	4	1-2	3-4
Длительность АГ	12,5±7,4	11,3±6,4	12,2±8,3	12,3±8,1	>0,05	>0,05
Длительность ХОБЛ	10,4±8,8	12,6±7,7	11,9±9,1	12,5±9,0	>0,05	>0,05
Тяжесть одышки по шкале mMRC, баллы	1,65±1,15	1,62±1,32	1,51±1,1	1,52±1,2	>0,05	>0,05
ИКЧ, пачек/лет	34,2±24,0	33,7±23,2	32,4±20,0	31,3±26	>0,05	>0,05
ИМТ, кг/м ²	28,3±6,4	27,9±5,4	27,6±6,2	27,5±5,9	>0,05	>0,05
САД при поступлении, мм рт. ст.	152,4±23,4	150,2±22,4	156,6±23	152±22	>0,05	>0,05
ДАД при поступлении, мм рт. ст.	93,1±14,0	93,9±15,1	92,3±12,2	92,7±13	>0,05	>0,05
ЧСС при поступлении, уд/мин	89,4±18,6	87,8±17,2	88,9±16,3	87,2±17	>0,05	>0,05
САД при выписке, мм рт. ст.	129,8±12,4	127,9±13,2	128,5±13	124,7±12	>0,05	>0,05
ДАД при выписке, мм рт. ст.	81,8±7,3	82,3±7,5	81,4±6,2	82,6±5,6	>0,05	>0,05
ЧСС при выписке, уд/мин	81,6±10,4	81,8±13,0	87,6±7,5	85,9±11	>0,05	>0,05
Целевое АД, % пациентов	80,8	81,9	82,6	83,1	>0,05	>0,05
ПСВ, % от должного	50,8±24,6	49,7±22,2	46,8±21,7	46,2±23	>0,05	>0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (% от должного)	60,0±16,4	59,5±18,3	64,8±14,4	61±17,2	>0,05	>0,05
Эритроциты, кл×10 ¹² /л	4,70±0,50	4,73±0,32	4,60±0,51	4,72±0,4	>0,05	>0,05
Лейкоциты, клг	9,0±3,52	7,9±3,7	7,3±2,2	7,4±1,8	>0,05	>0,05
Гемоглобин, г/л	147,9±17,1	145,6±16,2	142,7±10	143,2±14	>0,05	>0,05
СОЭ, мм/час	10,7±11,7	12,8±12,8	13,4±8,2	12,1±11	>0,05	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,53±1,39	5,51±1,04	5,33±1,2	5,42±1,1	>0,05	>0,05
Мочевина, ммоль/л	7,47±3,62	7,3±2,64	7,3±3,1	7,4±2,7	>0,05	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	101,0±25,7	97,4±17,6	95,0±20,8	93,6±17	>0,05	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,97±1,40	5,89±1,21	5,7±1,6	5,74±1,2	>0,05	>0,05

Примечание: ИКЧ – индекс курящего человека; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений.

левофлоксацин 0,5 г/сут, цiproфлоксацин 0,4-0,8 г/сут, азитромицин 0,5 г/сут, кларитромицин 1 г/сут, цефотаксим 3-6 г/сут, цефтриаксон 1-2 г/сут, амоксициллин / клавулановую кислоту 1,5 г/сут, доксициклин 0,2 г/сут. При трудно отделяемой мокроте назначались муколитические средства (амброксол, ацетилцистеин).

В период наблюдения пациенты 4-й группы помимо традиционного лечения АГ и ХОБЛ принимали клопидогрел в дозе 75 мг/сутки с целью снижения агрегации клеточных элементов крови и риска развития инсультов, инфарктов миокарда (ИМ) и летальных исходов (ЛИ). При появлении жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта

(ЖКТ) пациентам выполнялась ФЭГДС, при необходимости дополнительно проводился курс эрадикации *Helicobacter*, затем назначался омепразол. У 3 пациентов выявлялась эритематозная гастропатия; эрозий, язв, кровотечений за период наблюдения не выявлено.

Приверженность к лечению оценивали путем опроса и интервьюирования пациентов, анализа дневников самоконтроля, теста Мориски-Грина; для всех пациентов приверженность к лечению составила 84-95%. При комплаентности менее 84% пациенты из исследования исключались.

В 1-е сутки поступления в стационар по поводу обострения ХОБЛ или резкого повышения

АД, а также на 10-15 дни лечения с помощью агрегометра СОЛАР АР-2110 (Беларусь) исследовалась спонтанная агрегация тромбоцитов (САТ) по методу I. Friedlander, 1971 г. [17], и адреналин-индуцированная агрегация ЛТС по методу G.V.R. Born, 1962 г. [16].

Деформируемость эритроцитов исследовали по методу В.И.Козловского и соавт. [18]. Регистрировали время прохождения 5% суспензии эритроцитов в бестромбоцитарной плазме по пористому фильтру. Адгезия лейкоцитов (АЛ) исследовалась по R.R. McGregor на волокнистом фильтре [19].

В течение $5,2 \pm 0,3$ года на основании медицинской документации: амбулаторных карт, выписок из историй болезни, журналов регистрации умерших, протоколов патологоанатомических вскрытий отмечали число событий: летальные исходы, инфаркты миокарда, инсульты, число вызовов скорой медицинской помощи (СМП) и госпитализаций в кардиологическое и терапевтическое отделения больниц. Оценка затрат на лечение пациентов с АГ и ХОБЛ включала стоимость стационарного лечения и вызовов бригады СМП, поликлинического лечения. Расчет затрат выполнен согласно ценам в 2019 году.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью электронных таблиц Excel и пакета статистических программ Statistica 10.0. Данные представлены в виде средней величины и ее стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для сравнения двух независимых групп использовался t-тест Стьюдента или U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Для оценки значимости различий двух связанных совокупностей использовали парный критерий знаков Вилкоксона. Статистическую значимость различий непараметрических методов оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, при малых частотах использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса. Корреляционный анализ между переменными проводился с помощью ранговой корреляции Спирмена (r), γ -корреляции. Для формирования моделей прогноза различных событий использовали логистический регрессионный анализ. Оценку чувствительности и специфичности прогнозов проводили по Р. Флетчер и соавт. (1998).

Результаты

Результаты клинического и лабораторного обследования пациентов 1-4 групп представлены в таблице 1.

У пациентов с АГ и ХОБЛ 1-й группы степень и скорость агрегации ЛТС при поступлении составила $15,6 \pm 17,0\%$ и $7,6 \pm 7,4\%$ /мин, при выписке – $22,8 \pm 26,5\%$ и $11,5 \pm 10,3\%$ /мин. САТ выявлена у 31 пациента (41,9%). Адгезия лейкоцитов при поступлении составила $5,5 \pm 5,9$ ед., при выписке $7,9 \pm 9,8$ ед., достоверного изменения АЛ не выявлено. Деформируемость эритроцитов в БТП при поступлении составила $45,1 \pm 9,2$ сек, при выписке – $43,5 \pm 9,4$ сек.

У пациентов с АГ и ХОБЛ 2-й группы степень и скорость агрегации ЛТС при поступлении составила $14,9 \pm 17,0\%$ и $6,7 \pm 6,8\%$ /мин, при выписке – $21,7 \pm 23,3\%$ и $12,5 \pm 8,4\%$ /мин. САТ выявлена у 37 пациентов (45,1%). Адгезия лейкоцитов при поступлении составила $5,7 \pm 5,4$ ед., при выписке $8,4 \pm 8,3$ ед., достоверного изменения АЛ не выявлено. Деформируемость эритроцитов в БТП при поступлении составила $44,8 \pm 6,3$ сек, при выписке – $43,1 \pm 5,7$ сек.

Достоверных отличий между показателями стимулированной и спонтанной агрегации ЛТС и ДЭ у пациентов 1-й и 2-й групп не выявлено.

Результаты 5-летнего наблюдения представлены в таблице 2. Число умерших, а также перенесших нелетальные инфаркты миокарда и инсульты, общее число неблагоприятных событий в 1-й и 2-й группах за 5-летний период наблюдения достоверно не отличалось (табл. 2), что свидетельствует о возможности использования 2-й группы для определения чувствительности и специфичности предложенного метода оценки риска.

Наиболее значимые клинические показатели, достоверно ($p < 0,05$) коррелирующие с суммарным числом ИС, возникших в течение 5 лет у пациентов 1-й группы, представлены в таблице 3. Они были использованы для формирования метода оценки индивидуального риска в логистическом регрессионном анализе.

При использовании логистической регрессии была получена многофакторная модель оценки индивидуального риска развития суммарного числа ИМ, инсультов, летальных исходов в течение 5 лет:

$$Y = 5,6 - 0,06 * \text{возраст} + 1 * \text{АГ риск} + 0,56 * \text{ХОБЛ степень} - 1 * \text{САТ} - 0,04 * \text{ДЭ} - 0,67 * \text{ЛГ} \quad (\chi^2 = 15,5; p = 0,017),$$

где:

возраст – возраст пациента в годах;

АГ риск – риск сердечно-сосудистых событий по таблице стратификации риска (приказ №1000

Таблица 2 – Общее число различных неблагоприятных событий у пациентов 1-й и 2-й групп и расчет событий на 1 пациента за 5-летний период

События	1-я группа, n=74	2-я группа, контроль, n=82	p*
Летальные исходы, всего	32	29	>0,05
Инсульты, ИМ, всего	15	13	>0,05
Суммарно	47	42	>0,05

Таблица 3 – Наиболее значимые клинические показатели достоверно (p<0,05) коррелирующие с суммарным числом неблагоприятных событий у пациентов 1-й группы

Показатель	R
Возраст	0,38
АГ традиционный риск	0,58
Степень ХОБЛ по GOLD	0,64
ПСВ	-0,53
ОФВ ₁	-0,35
ЛГ	0,67
ДЭпл	0,61
САТ	0,65

Примечание: АГ традиционный риск – оценка традиционного риска у пациентов с АГ; Степень ХОБЛ – по рекомендациям GOLD; ПСВ – пиковая скорость выдоха; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ЛГ – легочная гипертензия; ДЭпл – деформируемость эритроцитов в БТП; САТ – спонтанная агрегация ЛТС.

МЗ РБ от 08.10.2018 г.) у пациентов с АГ (от 2 до 4);

ХОБЛ степень – по спирометрической классификации Глобальной инициативы по ХОБЛ (от 1 до 4);

САТ – спонтанная агрегация тромбоцитов (1 – признак есть, 0 – признака нет);

ДЭпл – деформируемость эритроцитов в БТП (в секундах);

ЛГ – легочная гипертензия (1 – признак есть, 0 – признака нет). Оценивается на основании УЗИ.

Риск вероятности неблагоприятных событий (P) у конкретного пациента оценивали по формуле:

$$P = e^y / (1 + e^y),$$

где:

e – константа, равная 2,72. При P<0,25 – низкий риск прогнозируемых событий, при 0,25-0,75 – средний риск, при >0,75 – высокий.

Работоспособность модели проверили на пациентах 2-й группы, наблюдавшихся в течение 5 лет.

С помощью представленной математической модели оценили число прогнозируемых событий и сравнили с реально полученными данными. Общее число неблагоприятных ССС по предложенной модели определили верно у 43 человек, ошибочно – у 5 из них; отсутствие событий предсказано точно у 39, ошибочно – у 6. Чувствительность составила 88,4%, специфичность – 84,6%,

прогностическая ценность положительного теста – 86,4%, отрицательного теста – 86,8%.

У пациентов с АГ и ХОБЛ с помощью логит-регрессионного анализа предложена многофакторная модель определения индивидуального риска развития летальных исходов в связи с сердечно-сосудистыми событиями в течение 5 лет:

$$Y = -5,0 + 0,032 * \text{возраст} - 0,066 * \text{АГ риск} - 0,01 * \text{ПСВ} + 0,38 * \text{САТ} + 0,004 * \text{ХОБЛ степень} + 0,062 * \text{ДЭ} \quad (\chi^2 = 22,5; p = 0,001)$$

Развитие летального исхода по предложенной модели оценки риска у пациентов 2 группы определили правильно у 29 человек, ошибочно – у 4; отсутствие событий предсказано верно у 53, ошибочно – у 10. Исходя из этого чувствительность составила 86,2%, специфичность – 81,1%, прогностическая ценность положительного теста – 71,4%, отрицательного теста – 91,5%.

У пациентов с АГ и ХОБЛ с помощью логистического регрессионного анализа предложена многофакторная модель индивидуального риска развития нелетальных сердечно-сосудистых событий (инсультов и/или инфарктов миокарда) в течение 5 лет:

$$Y = -5,0 + 0,033 * \text{возраст} - 0,066 * \text{АГ риск} + 0,004 * \text{ХОБЛ степень} + 0,062 * \text{ДЭ} + 0,38 * \text{САТ} - 0,01 * \text{ПСВ макс} \quad (\chi^2 = 27,75; p = 0,00024)$$

Развитие нелетальных неблагоприятных событий (инсультов и/или инфарктов миокарда) по модели оценки риска верно определили у 12 человек, ошибочно – у 1; отсутствие событий верно предсказано у 66 пациентов, ошибочно – у 3. Чувствительность метода составила 80 %, специфичность – 98,5%, прогностическая ценность положительного теста – 92,3%, отрицательного теста – 84,6%.

Разработанный метод позволяет выделить субгруппы различного риска развития инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов. Так, на примере 1-й группы прогнозируемое число пациентов с высоким риском указанных неблагоприятных событий было у 60 пациентов (73,2%), среднего риска – у 15 (18,3%) и низкого – у 7 (8,5%).

В созданных моделях оценки индивидуального риска развития неблагоприятных событий в среднесрочном периоде значимую роль играют нарушения агрегации ЛТС (прежде всего, спонтанная агрегация лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии), деформируемость эритроцитов (коэффициент детерминации достаточно высок и находится в пределах 23-45%). В связи с этим рационально полагать, что коррекция нарушений микроциркуляции, в частности агрегации ЛТС, может уменьшить риск развития ИМ, инсультов, летальных исходов у пациентов с АГ и ХОБЛ. Поэтому этой группе пациентов с высоким индивидуальным риском НС к стандартному лечению предложили добавить антиагрегант клопидогрел.

Для определения эффективности предлагаемой схемы лечения из 1-й группы пациентов с помощью разработанного метода выделили 3-ю группу с высоким риском НС (18 пациентов), в качестве контроля, получавших традиционное лечение АГ и ХОБЛ.

В 4-й группе, сформированной из 29 пациентов с АГ и ХОБЛ, с высоким риском развития НС согласно предложенному методу, к традиционному лечению АГ и ХОБЛ дополнительно назначили клопидогрел в дозе 75 мг в сутки.

Изменения агрегации ЛТС, САТ, ДЭ у пациентов 3-й и 4-й групп в начале и через 10-15 дней лечения представлены в таблице 4.

Исходно все показатели агрегации ЛТС, САТ, деформируемости эритроцитов в 3-й и 4-й группах были достоверно ($p < 0,05$) хуже, нежели в 1-й и 2-й группах. После лечения показатели агрегации ЛТС при использовании клопидогрела были достоверно ниже, чем в 3-й группе.

Через 5 лет сравнили число неблагоприятных событий и затраты на проводимое лечение (цены 2019 года в бел. рублях) в 3-й и 4-й группах (табл. 5).

Таким образом, у пациентов с АГ и ХОБЛ с высоким риском НС в течение 5 лет согласно разработанному методу, дополнительное добавление к стандартной терапии клопидогрела сопровождается достоверно меньшим числом ЛИ (табл. 4), нелетальных ИМ и инсультов ($p < 0,05$), суммарного числа указанных событий по сравнению с 3-й группой ($p < 0,05$). Причем затраты на лечение 1 пациента в целом оказались ниже в 2,11 раза, по сравнению со стандартной терапией. Затраты на лечение в стационарах были в 2,76 раза, на вызовы скорой помощи – в 2,75 раза, а на амбулаторное лечение – в 1,45 раза меньше, нежели в группе с традиционным лечением АГ и ХОБЛ.

Обсуждение

Разработанные методы оценки индивидуального риска развития неблагоприятных событий: летальных исходов, нелетальных инсультов и ин-

Таблица 4 – Изменения агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии, деформируемости эритроцитов, частоты выявления спонтанной агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии у пациентов 3 и 4 групп до и после 10-15 дней лечения

Показатели	3 группа		4 группа		р	р
	исходно	через 10-15 дней	исходно	через 10-15 дней		
Степень аЛТС, %	18,8±12,0	23,9±16,3	19,7±16,1	24,4±18,2	>0,05	>0,05
скорость аЛТС, % в мин	24,9±10,8	12,6±7,1	12,7±8,4	15,0±9,3	>0,05	>0,05
ДЭ, сек	59,8±8,2	55,4±9,7	65,9±6,2	58,7±5,4	>0,05	<0,05
САТ, %	14 (77,7 %)	15 (83,3 %)	24 (82,8%)	9 (37,9 %)	>0,05	<0,05

Примечание: подчеркнуты достоверные изменения после лечения ($p < 0,05$).

Таблица 5 – Число неблагоприятных событий и затраты на лечение пациентов с АГ и ХОБЛ 3-й и 4-й групп

События	3 группа ТЛ, n=18	4 группа ТЛ+К, n=29	p
Летальные исходы	11	6 [#]	0,0142
Инсульты, ИМ	7	4 [#]	0,0457
Суммарно (ИМ, инс., ЛИ)	18	10 [#]	<0,001
Госпитализации	32	19 [#]	0,0156
Вызовы СМП	41	24 [#]	0,0095
Затраты на лечение ССЗ в стационарах	21357	12481	
Общие/на 1 пациента	1186,5	430,4	<0,01*
Затраты на вызовы СМП	2928	1714	
Общие/на 1 пациента	162,7	59,1	<0,05*
Затраты на амбулаторное лечение	12381	13761	
Общие/на 1 пациента	687,8	474,5	<0,05*
Затраты на 1 человека	2037	964	<0,05*

Примечание: ТЛ – традиционное лечение; К – клопидогрел; # – достоверное отличие от группы с ТЛ (p<0,05), * – достоверное отличие из расчета на одного пациента.

фарктов миокарда – позволяют выделить среди пациентов наиболее опасную группу с высоким риском. В этой группе рационально изменить традиционную тактику антигипертензивной терапии и лечения ХОБЛ, в частности добавить антиагрегант клопидогрел. Рациональность назначения антиагрегатной терапии обусловлено повышением агрегации ЛТС, особенно спонтанной, которые вносят значительный вклад в развитие неблагоприятных событий, на что указывает и достаточно высокий коэффициент детерминации. Кроме этого, имеются доказательства эффективности этого лекарственного средства в отношении снижения летальных исходов, инсультов и инфарктов миокарда при ИБС, атеросклерозе церебральных сосудов.

При апробации метода выявлено, что в группе повышенного риска развития ИС у пациентов с АГ II степени и ХОБЛ добавление клопидогрела сопровождается достоверным снижением числа летальных исходов, нелетальных инсультов и инфарктов миокарда, достоверно снижаются затраты на стационарное, поликлиническое лечение и вызовы скорой помощи.

В представленном материале разработаны и методы выделения групп пациентов с высоким риском развития в течение 5 лет нелетальных инфарктов миокарда и инсультов, что доказано на относительно небольшом материале (табл. 5, p<0,05). Однако рациональность выделения этих субгрупп отдельно, без пациентов с летальным исходом требует дополнительных обоснованных доказательств.

Анализ факторов, ассоциированных с развитием указанных неблагоприятных исходов, демонстрирует возможную эффективность применения дезагрегантов, в частности клопидогрела.

Следует отметить, что разработанный подход к выделению высокого риска нелетальных инсультов и инфарктов миокарда в среднесрочном периоде может открыть новые возможности разработки лечебных и профилактических мероприятий.

Заключение

Выявлены факторы, достоверно (p<0,05) коррелирующие с числом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и ХОБЛ: возраст (r=0,38), риск АГ (r=0,58), наличие легочной гипертензии (r=0,67), степень тяжести ХОБЛ (r=0,64), ПСВ (r=-0,53), ОФВ1 (r=-0,35), ДЭпл (r=0,61), САТ (r=0,65).

С использованием логистического регрессионного анализа разработаны методы выделения среди пациентов с артериальной гипертензией II степени и ХОБЛ групп с высоким риском развития в течение 5-летнего периода летальных исходов (чувствительность – 86,2%, специфичность – 81,1%), нелетальных инсультов и инфарктов миокарда (чувствительность – 80%, специфичность – 98,5%), общего числа указанных событий (чувствительность – 88,4%, специфичность – 84,6%).

Показано, что добавление клопидогрела в дозе 75 мг в сутки к традиционному лечению па-

циентов с АГ II степени в сочетании с ХОБЛ и высоким 5-летним риском сопровождается меньшим суммарным числом летальных исходов, инсультов и/или инфарктов миокарда, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Определено, что при использовании клопидогрела у пациентов с АГ II степени в сочетании с ХОБЛ при высоком риске НС в течение 5 лет затраты на лечение 1 пациента в целом оказались ниже в 2,11 раза, по сравнению со стандартной терапией ($p < 0,05$). Затраты на лечение в стационарах были в 2,76 раза, на вызовы скорой помощи – в 2,75 раза, на амбулаторное лечение – в 1,45 раза меньше, нежели в группе с традиционным лечением АГ и ХОБЛ ($p < 0,05$).

Литература

1. Arterial hypertension / S. Brouwers [et al.] // Lancet. 2021 Jul. Vol. 398, N 10296. P. 249–261.
2. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people / E. Rapsomaniki [et al.] // Lancet. 2014 May. Vol. 383, N 9932. P. 1899–1911.
3. Liang, X. The Association Between Systemic Arterial Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Results from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2018: A Cross-sectional Study / X. Liang, O. H. In Chou, B. M. Cheung // Chronic Obstr. Pulm. Dis. 2023 Apr. Vol. 10, N 2. P. 190–198.
4. TORCH Clinical Endpoint Committee. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee / L. P. McGarvey [et al.] // Thorax. 2007 May. Vol. 62, N 5. P. 411–415.
5. Large underreporting of COPD as cause of death-results from a population-based cohort study / A. Lindberg [et al.] // Respir. Med. 2021 Sep. Vol. 186. Art. 106518.
6. Anthonisen, N. R. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years / N. R. Anthonisen, J. E. Connett, R. P. Murray // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002 Sep. Vol. 166, N 5. P. 675–679.
7. Complex chronic comorbidities of COPD / L. M. Fabbri [et al.] // Eur. Respir. J. 2008 Jan. Vol. 31, N 1. P. 204–212.
8. Increased risk of myocardial infarction and stroke following

exacerbation of COPD / G. C. Donaldson [et al.] // Chest. 2010 May. Vol. 137, N 5. P. 1091–1097.

9. Горшков, А. Ю. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? / А. Ю. Горшков, А. А. Федорович, О. М. Драпкина // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2019. Т. 18, № 6. С. 62–68.
10. Клинический протокол диагностики и лечения заболеваний, характеризующихся повышенным артериальным давлением [Электронный ресурс] : прил. 1 к постановлению МЗ РБ № 59 от 06.06.2017 г. Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_956336_59kr_kardio.pdf. Дата доступа: 22.12.2023.
11. Клинический протокол диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких [Электронный ресурс] : прил. 4 к приказу МЗ РБ № 768 от 05.07.2012 г. Режим доступа: https://extranet.who.int/ncdccc/Data/BLR_D1_COPD_768_4.pdf. Дата доступа: 22.12.2023.
12. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава [и др.] // Рос. кардиол. журн. 2020. Т. 25, № 3. С. 3786.
13. International Society of Hypertension. Global Hypertension Practice Guidelines / T. Unger [et al.] // Hypertension. 2020 Jun. Vol. 75, N 6. P. 1334–1357.
14. 2021 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD [Electronic resource]. Mode of access: <https://staging.goldcopd.org/2021-gold-reports/>. Date of access: 26.12.2023.
15. Chronic obstructive pulmonary disease (acute exacerbation): antimicrobial prescribing [Electronic resource]. Mode of access: www.nice.org.uk/guidance/ng114. Date of access: 26.12.2023.
16. Born, G. V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / G. V. Born // Nature. 1962 Jun. Vol. 194. P. 927–929.
17. A laboratory study of spontaneous platelet aggregation / I. Friedlander [et al.] // J. Clin. Pathol. 1971 May. Vol. 24, N 4. P. 323–327.
18. Фильтрационные методы исследования деформируемости эритроцитов : (метод. рекомендации) / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. науч.-исслед. ин-т кардиологии, Витебский мед. ин-т ; [подгот.: В. И. Козловский, Е. С. Атрощенко, И. В. Петухов]. Витебск, 1997. 18 с.
19. MacGregor, R. R. Comparative adherence of granulocytes to endothelial monolayers and nylon fiber / R. R. MacGregor, E. J. Macarak, N. A. Kefalides // J. Clin. Invest. 1978 Mar. Vol. 61, N 3. P. 697–702.

Поступила 04.12.2023 г.

Принята в печать 20.12.2023 г.

References

1. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. Lancet. 2021 Jul;398(10296):249-61. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00221-X
2. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25

million people. Lancet. 2014 May;383(9932):1899-911. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60685-1

3. Liang X, In Chou OH, Cheung BM. The Association Between Systemic Arterial Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Results from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2018: A Cross-sectional Study. Chronic Obstr Pulm Dis. 2023 Apr;10(2):190-8. doi: 10.1532/jcopdf.2022.0306
4. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise

- RA. TORCH Clinical Endpoint Committee. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax*. 2007 May;62(5):411-5. doi: 10.1136/thx.2006.072348
5. Lindberg A, Lindberg L, Sawalha S, Nilsson U, Stridsman C, Lundbäck B, et al. Large underreporting of COPD as cause of death-results from a population-based cohort study. *Respir Med*. 2021 Sep;186:106518. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106518
 6. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Sep;166(5):675-9. doi: 10.1164/rccm.2112096
 7. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008 Jan;31(1):204-12. doi: 10.1183/09031936.00114307
 8. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010 May;137(5):1091-7. doi: 10.1378/chest.09-2029
 9. Gorshkov AYu, Fedorovich AA, Drapkina OM. Endothelial dysfunction in arterial hypertension: cause or effect? *Kardiovaskulyar Terapiya Profilaktika*. 2019;18(6):62-8. (In Russ.)
 10. Clinical protocol for the diagnosis and treatment of diseases characterized by high blood pressure: pril 1 k postanovleniyu MZ RB № 59 ot 06.06.2017 g. Available from: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_956336_59kp_kardio.pdf. [Accessed 26th December 2023]. (In Russ.)
 11. Clinical protocol for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: pril 4 k prikazu MZ RB № 768 ot 05.07.2012 g. Available from: https://extranet.who.int/ncdccc/Data/BLR_D1_COPD_768_4.pdf. [Accessed 26th December 2023]. (In Russ.)
 12. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, i dr. Arterial hypertension in adults. *Clinical Guidelines 2020*. *Ros Kardiolog Zhurn*. 2020;25(3):3786. (In Russ.)
 13. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. International Society of Hypertension. *Global Hypertension Practice Guidelines*. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334-57. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
 14. 2021 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. Available from: <https://staging.goldcopd.org/2021-gold-reports/>. [Accessed 26th December 2023].
 15. Chronic obstructive pulmonary disease (acute exacerbation): antimicrobial prescribing. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng114. [Accessed 26th December 2023].
 16. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature*. 1962 Jun;194:927-9. doi: 10.1038/194927b0
 17. Friedlander I, Cook IJ, Hawkey C, Symons C. A laboratory study of spontaneous platelet aggregation. *J Clin Pathol*. 1971 May;24(4):323-7. doi: 10.1136/jcp.24.4.323
 18. M-vo zdravookhraneniya Resp Belarus', Belorus nauch-issled in-t kardiologii, Vitebskii med in-t; Kozlovskiy VI, Atroshchenko ES, Petukhov IV, podgot. Filtration methods for the study of erythrocyte deformability: (metod rekomendatsii). Vitebsk, RB; 1997. 18 p. (In Russ.)
 19. MacGregor RR, Macarak EJ, Kefalides NA. Comparative adherence of granulocytes to endothelial monolayers and nylon fiber. *J Clin Invest*. 1978 Mar;61(3):697-702. doi: 10.1172/JCI108981

Submitted 04.12.2023

Accepted 20.12.2023

Сведения об авторах:

В.И. Козловский – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

e-mail: k_vlad@tut.by – Козловский Владимир Иосифович;

О.М. Ковтун – ассистент кафедры факультетской терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

V.I. Kozlovsky – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Faculty Therapy and Cardiology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, e-mail: k_vlad@tut.by – Vladimir I. Kozlovsky;

O.M. Kovtun – lecturer of the Chair of Faculty Therapy and Cardiology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.6.35>

Анализ этиологической структуры и резистентности возбудителей воспалительного процесса брюшной полости при остром деструктивном аппендиците у детей

М.А. Литвяков¹, К.М. Кубраков², В.И. Аверин³, В.М. Семенов²

¹Витебский детский областной клинический центр, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

³Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №6. – С. 35-46.

Analysis of the etiological structure and resistance of causative agents of the inflammatory process of the abdominal cavity in acute destructive appendicitis in children

M.A. Litviakou¹, K.M. Kubrakou², V.I. Averin³, V.M. Semenov²

¹Vitebsk Regional Clinical Pediatric Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

³Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(6):35-46.

Резюме.

Цель работы – анализ этиологической структуры и резистентности к антибактериальным лекарственным средствам (АЛС) основных возбудителей воспалительного процесса брюшной полости при остром деструктивном аппендиците (ОДА) у детей.

Материал и методы. Под наблюдением были 394 ребенка, находившихся на лечении по поводу ОДА. В I группу вошли 306 пациентов (77,67% от всех детей), перенесших неосложненный генерализацией ОДА. В группу II вошли 88 детей (22,33% от всех пациентов), у которых ОДА осложнился перитонитом.

С диагностической целью перитонеальный экссудат (ПЭ) забирали при выполнении экстренной операции и направляли в лабораторию на бактериологический анализ. Исследования выполнялись в соответствии со стандартными утвержденными методиками лабораторных исследований. Дополнительно ПЭ исследовался ПЦР-тест-системой «МУЛЬТИБАК» (ООО «Сивитал», Республика Беларусь) для идентификации ДНК возбудителя.

Результаты. Пациенты исследуемых групп характеризовались наличием воспалительного процесса с системными нарушениями гомеостаза, при этом у пациентов II группы они были более выраженными. Бактериологическое исследование перитонеального экссудата в I группе оказалось положительным лишь в 53,74% (95% CI 47,87-59,60) случаев, в группе II в 86,36% (95% CI 60,12-81,21). Основными возбудителями ОДА при окраске по Граму являются грамотрицательные бактерии, а именно представитель семейства *Enterobacteriaceae* – *E. coli* (I группа – 64,24% (95% CI 56,51-71,97), II группа – 70,67% (95% CI 60,12-81,21)), а их штаммы лишь в 29,4% и 19,7% оказались чувствительными ко всем АЛС.

Заключение. Наличие большого количества штаммов возбудителей ОДА с высокой резистентностью к АЛС диктует необходимость определения бета-лактамазной активности ПЭ для эффективного применения антибиотиков бета-лактаминового ряда.

Ключевые слова: острый деструктивный аппендицит, перитонит, детская хирургия, бактериология, микроорганизм, антибиотик.

Abstract.

Objectives. To analyze the etiological structure and resistance to antibiotics of the main causative agents of the inflammatory process of the abdominal cavity in acute destructive appendicitis (ADA) in children.

Material and methods. We observed 394 children who were being treated for ADA. Group I included 306 patients (77.67% of all children) who had uncomplicated by generalization ADA. Group II included 88 children (22.33% of all patients) in whom ADA was complicated by peritonitis.

For diagnostic purposes, peritoneal exudate (PE) was taken from the operating table during emergency surgery and sent to the laboratory for bacteriological analysis. The studies were performed in accordance with standard approved laboratory research methods. Additionally, PE was examined using the MULTIBAK PCR test system (Sivital LLC, Republic of Belarus) to identify the DNA of the pathogen.

Results. Patients of the study groups were characterized by the presence of an inflammatory process with systemic disturbances of homeostasis, while in patients of group II they were more pronounced. Bacteriological examination of peritoneal exudate in group I was positive only in 53.74% (95% CI 47.87–59.60) of cases, in group II in 86.36% (95% CI 60.12–81.21). The main causative agents of ADA in Gram staining are gram-negative bacteria, namely the representative of the Enterobacteriaceae family – *E. coli* (group I – 64.24% (95% CI 56.51–71.97), group II – 70.67% (95% CI 60.12–81.21)), and only 29.4% and 19.7% of their strains were sensitive to all antibiotics.

Conclusions. The presence of a large number of strains of ADA pathogens with high resistance to antibiotics dictates the need to determine the beta-lactamase activity of PE for the effective use of beta-lactam antibiotics.

Keywords: acute destructive appendicitis, peritonitis, pediatric surgery, bacteriology, microorganism, antibiotic.

Введение

При обращении в детские хирургические стационары одной из наиболее частых жалоб является боль в животе [1]. Острый деструктивный аппендицит (ОДА) является одной из самых распространенных экстренных хирургических патологий органов брюшной полости у детей и встречается у 1-8% пациентов, обратившихся в стационары с острой болью в животе [2, 3]. По данным Muehlstedt S.G. et al., хирургические вмешательства, связанные с ОДА, занимают основное место (70%) в структуре неотложных операций, выполняемых на органах брюшной полости у детей [4]. Одним из самых тяжелых из гнойно-септических заболеваний детского возраста является аппендикулярный перитонит (АП). Среди детского населения АП развивается в 8 раз чаще, чем у взрослых, а частота его генерализованных формы в 2,5 раза преобладает над местными [5]. Несмотря на практически нулевую летальность, современные методы исследования, лечения и ведения таких пациентов, данное осложнение остается основной причиной развития синдрома полиорганной недостаточности и сепсиса у детей [6].

Практически всегда при проведении операции в брюшной полости выявляют выпот – перитонеальный экссудат (ПЭ), часть которого впоследствии отправляется в микробиологическую

лабораторию для исследования на наличие бактериальных возбудителей и определения резистентности к антибактериальным лекарственным средствам (АЛС). Результат исследования бактериологического посева позитивен лишь в 40% случаев, а многим педиатрическим стационарам и вовсе вовремя не доступен. Ответ с указанием возбудителя воспалительного процесса, как правило, оказывается в распоряжении врача не ранее 3-5 суток [7]. Таким образом, при данных ситуациях назначение АЛС в большинстве случаев проводится эмпирически.

Антибактериальная терапия при ОДА целесообразна и не вызывает сомнений [8]. Тем не менее, до настоящего времени не существует универсального принципа назначения и применения антибиотиков при ОДА. АЛС являются особой группой препаратов, к которым должен действовать принцип «минимальной достаточности» [8]. Неадекватное их использование в хирургических и реанимационных отделениях может создавать условия для селекции устойчивых к ним штаммов бактериальных агентов. Проблема устойчивости к цефалоспорином расширенного спектра, защищенным пенициллинам и карбапенемам является наиболее значимой в этом отношении. Устойчивость и скорость ее развития зависят от видов и штаммов микроорганизмов. Среди бактерий быстрее всего под воздействием АЛС изменяются синегнойная палочка, стафилококки,

микоплазмы, эшерихии, протей [9, 10]. В то же время в послеоперационном периоде сохраняется высокий риск развития ряда интраперитонеальных осложнений, таких как инфильтраты, абсцессы брюшной полости, ранняя спаечная кишечная непроходимость, послеоперационный перитонит, связанных с неадекватным и не рациональным назначением АЛС [11-13].

Цель – анализ этиологической структуры и резистентности к АЛС основных возбудителей воспалительного процесса брюшной полости при ОДА у детей.

Материал и методы

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Под наблюдением находились 394 (265 мальчиков (67,26%) и 129 девочек (32,74%)) ребенка, находившихся на лечении по поводу острого деструктивного аппендицита в хирургическом отделении учреждения здравоохранения «Витебский детский областной клинический центр» с 2015 по 2022 год. Медиана возраста пациентов составила 10,0 (7-13) лет.

Пациенты были разделены на 2 группы. В I группу вошли 306 пациентов (77,67% от всех детей), перенесших неосложненный генерализацией ОДА. Среди них было 214 мальчиков (69,93%) и 92 девочки (30,07%). Медиана возраст детей составила 11 (8-13) лет. Острый флегмонозный аппендицит был диагностирован у 270 детей (88,23%), острый гангренозный аппендицит у 36 (11,77%). В 17 случаях (5,56%) ОДА осложнилась наличием оментита. Большинство пациентов (n=300), что составило 98,04%, были прооперированы лапароскопически. Открытая операция

имела место только в 6 (1,96%) случаях. У 30 детей (9,8%) во время операции брюшная полость была дренирована. У 13 (4,25%) пациентов исследуемой группы в послеоперационном периоде сформировался инфильтрат брюшной полости, который в 100% случаев был купирован консервативно. Пациенты данной группы провели в стационаре 10 (9-12) дней.

В группу II вошли 88 детей (22,33% от всех пациентов), у которых ОДА осложнился в 40 случаях (45,45%) развитием общего перитонита и у 48 человек (54,55%) местным перитонитом. При этом в группе 4 ребенка (4,55%) перенесли острый флегмонозный аппендицит, 26 (29,55%) – острый гангренозный аппендицит и 58 (65,9%) – острый гангренозный перфоративный аппендицит. У 22 пациентов (25%) послеоперационное течение заболевания осложнялось развитием оментита. У 82 детей (93,18%) оперативное пособие выполнено лапароскопически, у 6 (6,82%) операция была выполнена открытым доступом. Брюшная полость была дренирована у 86 пациентов (97,73%). Медиана возраста детей II группы составила 9 (5-12) лет, медиана койко-дня пребывания в стационаре – 16 (14-19) дней.

Методы исследования перитонеального экссудата

С диагностической целью ПЭ забирали на операционном столе при выполнении лапароскопической или открытой операции в положении лежа под наркозом и направляли в лабораторию на бактериологический анализ. Исследования выполнялись в соответствии со стандартными утвержденными методиками лабораторных исследований. Дополнительно ПЭ исследовался ПЦР-тест-системой «МУЛЬТИБАК» (ООО «Си-

Таблица 1 – Нозологическая характеристика пациентов с острым деструктивным аппендицитом в группах по МКБ-10

Диагноз (МКБ-10)	Число пациентов, % ко всей выборке
Неосложненный ОДА (I группа)	306 (77,67%)
Острый флегмонозный аппендицит (К 36)	270 (68,53%)
Острый гангренозный аппендицит (К 36)	36 (9,14%)
Осложненный ОДА (II группа)	88 (22,33%)
Острый флегмонозный аппендицит с местным перитонитом (К 35)	2 (0,51%)
Острый флегмонозный аппендицит с общим перитонитом (К 35)	2 (0,51%)
Острый гангренозный аппендицит с местным перитонитом (К 35)	20 (5,08%)
Острый гангренозный аппендицит с общим перитонитом (К 35)	6 (1,52%)
Острый гангренозный перфоративный аппендицит с местным перитонитом (К 35)	26 (6,59%)
Острый гангренозный перфоративный аппендицит с общим перитонитом (К 35)	32 (8,12%)

вита́л», Республика Беларусь) для идентификации ДНК возбудителя.

Методы идентификации и определения резистентности микроорганизмов

Образцы ПЭ подвергались стандартным микробиологическим методам исследования [14]. Бактериологический анализ ПЭ выполняли в бактериологической лаборатории Государственного учреждения «Витебский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» на микробиологическом автоматическом анализаторе «BD Phoenix M50» (Becton Dickinson, США) тест-системами: панель для обнаружения чувствительности к АЛС грамположительных РМІС и грамотрицательных NMІС микроорганизмов (Becton Dickinson, США), панель идентификации грамотрицательных микроорганизмов NID (Becton Dickinson, США), панель идентификации грамположительных микроорганизмов PID (BD Phoenix Gram Positiv ID Panel).

Для диско-диффузионного метода на агаре Мюллер–Хинтон (Liofilchem, Италия) использовались диски с антибиотиками (Liofilchem, Италия; HiMedia, Индия).

С помощью нефелометра «BD Phoenix Spec» (Becton Dickinson, США) определялась стандартная мутность бактериальной суспензии. Согласно ежегодно обновляемым версиям таблиц клинических пограничных значений Европейского комитета по определению чувствительности к АЛС (EUCAST), стандартов производительности для тестирования антимикробной чувствительности CLSI проведен расчет значений минимальных подавляющих концентраций и диаметров зон подавления роста [15].

Статистический анализ результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследования была выполнена на персональном компьютере с пакетом прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., лицензия СТАФ999К347156W) и SPSS 12.0 (лицензия №11906017). При визуальном анализе гистограммы оценивались критерии Шапиро–Уилка, Колмагорова–Смирнова определяли нормальность распределения признаков. Полученные данные были обработаны с использованием непараметрических методов исследования с расчетом медианы, верхнего и нижнего квартилей Me [LQ; UQ], 95% доверительного интервала (95% CI),

частоты признака. Сравнение частоты бинарного признака в 2 несвязанных (независимых) группах (анализ таблиц 2×2) проводили по критерию χ^2 , по точному двустороннему критерию Манна–Уитни, Фишера. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$, нулевая гипотеза отвергалась.

Результаты и обсуждение

Клинико-лабораторная характеристика пациентов I группы (n=306). У всех пациентов (100%) I группы имелась болезненность при пальпации в правой подвздошной области, пассивное напряжение мышц передней брюшной стенки диагностировано у 268 детей (87,58%), положительные симптомы раздражения брюшины были выявлены у 228 (74,51%) человек. Температура тела при поступлении у 163 (53,28%) пациентов была субфебрильная – 37,3°C (37,2–37,5), у 27 (8,82%) имела фебрильный характер – 38,2°C (38–38,5), а у 116 (37,91%) детей она не была повышена. Учащение пульса до 100 (90–100) уд. в мин. выявлено у 222 (72,55%) детей.

Воспалительная реакция в общем анализе крови пациентов при поступлении в стационар проявлялась лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ускорением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и наблюдалась лишь у 91 (29,74%) пациента (табл. 1). Концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови была повышена у 240 (78,43%) человек, медиана которой оказалась 24 (6–36) мг/л.

Ультразвуковое исследование брюшной полости до операции было выполнено 79 (25,82%) пациентам I группы, при этом признаки ОДА (пограничный диаметр отростка, свободная жидкость в брюшной полости) были диагностированы у 57 детей (72,15%).

Клинико-лабораторная характеристика пациентов II группы (n=88). В группе при поступлении у всех (100%) пациентов имелась болезненность при пальпации живота и пассивное напряжение мышц передней брюшной стенки (100%), положительные перитонеальные симптомы выявлены у 78 (88,64%) детей. Нормальная температура тела при поступлении диагностирована у 10 (11,36%) пациентов, у 46 (52,27%) она была субфебрильная – 37,4°C (37,2–37,6), у 32 (36,36%) – фебрильная температура тела – 38,3°C (38,1–38,7). У 83 (94,32%) пациентов при поступлении имела тахикардия 100 (100–110) уд. в мин. В

Таблица 2 – Показатели крови у пациентов с острым деструктивным аппендицитом в исследуемых группах

Показатели крови	Группа I n=306	Группа II n=88	P Mann-Whitney
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	15,5 (13,2-18,5)	18,6 (14,2-22,9)	p=0,76
Эозинофилы, %	2 (1-2)	1,5 (1-2,8)	p=0,19
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4 (2-6)	5 (2,5-7)	p=0,09
Сегментоядерные нейтрофилы, %	76 (70-82)	78,5 (71,5-82,25)	p=0,68
Лимфоциты, %	15 (10-20)	13 (8-18,3)	p=0,88
Моноциты, %	4 (2-6)	3 (2-5)	p=0,96
СОЭ, мм/ч	6 (4,5-12)	23 (13-28)	p=0,45
СРБ, мг/л	24 (6-36)	96 (48-150)	p=0,03

Примечание: данные представлены в виде Me (LQ-UQ).

общем анализе крови выявлены воспалительные изменения, проявившиеся лейкоцитозом, ускорением СОЭ, выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево (табл. 2). Уровень СРБ при поступлении был повышен у всех (100%) пациентов и составил 96 (48–150) мг/л.

Таким образом, пациенты исследуемых групп характеризовались наличием воспалительного процесса с системными нарушениями гомеостаза, при этом у пациентов II группы с осложненным течением ОДА они были более выраженными.

Этиологическая структура острого деструктивного аппендицита

В группе I микробиологическое исследование ПЭ было выполнено 281 (91,83%, 95% CI 88,74-94,92) ребенку, а 25 (8,17%, 95% CI 5,08-11,26) – ПЭ на бактериологический анализ не направлялся. Положительный анализ на микрофлору оказался у 151 пациента, что составило 53,74% (95% CI 47,87-59,60) случаев. В 130 (46,26%, 95% CI 40,40-52,13) пробах микроорганизмов обнаружено не было.

Состав возбудителей ОДА при окраске по Граму представлен на рисунке 1. Доля грамположительных бактерий оказалась более чем в 3 раза меньше. Грамположительных микроорганизмов было 32 (21,19%, 95% CI 14,60-27,79) изолята, грамотрицательных – 119 (78,81%, 95% CI 72,21-85,40) штаммов.

Грамположительные патогенны в 15,23% (95% CI 5,08-11,26) были представлены стафилококками (n=23), в 3,97% (95% CI 0,87-7,12) энтерококками (n=6) и в 1,99% (95% CI 0-4,24)

случаев стрептококками, среди которых все 3 штамма оказались *Str. haemolyticus*. Подавляющее большинство рода стафилококков составили коагулазонегативные стафилококки (CoNS): 22 (14,57%, 95% CI 8,88-15,26) штамма *S. epidermidis* и 1 (0,66%) изолят *S. saprophyticus*. Род энтерококков был представлен 5 (3,31%, 95% CI 0,42-6,20) штаммами *E. faecalis* и одним изолятом *E. saprophyticus* – 0,66%.

Превалирующая доля (72,19%, 95% CI 64,96-79,41) грамотрицательных микроорганизмов включала представителей семейства *Enterobacteriaceae* (n=109), среди которых основное место занимала *E. coli* – 97 штаммов (64,24%,

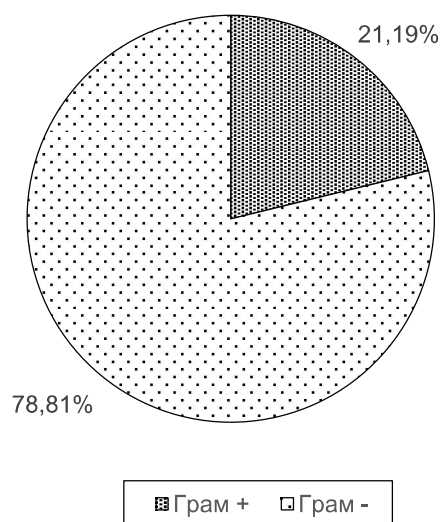


Рисунок 1 – Возбудители острого деструктивного аппендицита у пациентов I группы при окраске по Граму

95% CI 56,51-71,97), *K. pneumoniae* была выделена в 5 (3,31%, 95% CI 0,42-6,20) случаях и в 6 (3,97%, 95% CI 0,82-7,12) случаях идентифицирован *Enterobacter Cloacae*. *Morganella spp.* была определена в одном случае – 0,66%.

На долю неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ) (n=10) пришлось только 6,62% (95% CI 2,61-10,63) возбудителей. Наиболее значимым представителем этой группы являлась *P. aeruginosa* (5,96%, 95% CI 2,14-9,78) – 9 штаммов. У одного (0,66%) пациента был выделен *A. baumannii*.

Видовой состав возбудителей ОДА у пациентов I группы представлен на рисунке 2.

У 8 пациентов с отрицательным результатом бактериологического посева ПЭ ПЦР тест-системой «МУЛЬТИБАК» была установлена ДНК *E.coli*.

Резистентность к антибактериальным лекарственным средствам основных возбудителей острого деструктивного аппендицита у пациентов I группы

Род *Staphylococcus* (n=26). Резистентность к пенициллину была выявлена у 7 (26,92%) штаммов, к оксациллину у 3 (11,54%). По 2 (7,69%) изолята оказались резистентными к ампициллину, пиперациллину, азлоциллину и тикарциллину.

Резистентность к цефаклору имела место лишь в 4 (15,38%) случаях. В то же время все выделенные штаммы стафилококка в 100% случаев оказались чувствительными к меропенему, имипенему, цефепиму, амикацину, ванкомицину и линезолиду. Резистентность к АЛС рода *Staphylococcus* представлена на рисунке 3.

Энтерококки (n=6). Среди выделенных клинических изолятов энтерококков 33,33% оказались устойчивы к ампициллину, 16,67% к стрептомицину, пенициллину и цефотаксиму. В 100% случаев все штаммы были чувствительны к меропенему, имипенему, цефепиму, амикацину, ванкомицину и линезолиду.

Из всех выделенных грамположительных штаммов лишь 12 изолятов (37,5%) показали 0 резистентность к АЛС.

Резистентность возбудителей семейства *Enterobacteriaceae* (n=109) к антибиотикам была установлена у 75 штаммов, что составило 68,81% случаев. Резистентными к ампициллину оказались 28 (25,69%) штаммов, к ко-тримоксазолу – 17 (15,6%) изолятов, к цефепиму 22 микроба – 20,18%. У 20 (18,35%) изолятов была обнаружена резистентность к тикарциллину, у 8 (7,34%) к пиперациллину, у 6 (5,5%) – к амикацину и моксифлоксацину. Амоксиклав оказался резистентным у 9 (8,26%) штаммов. Практически все возбудители

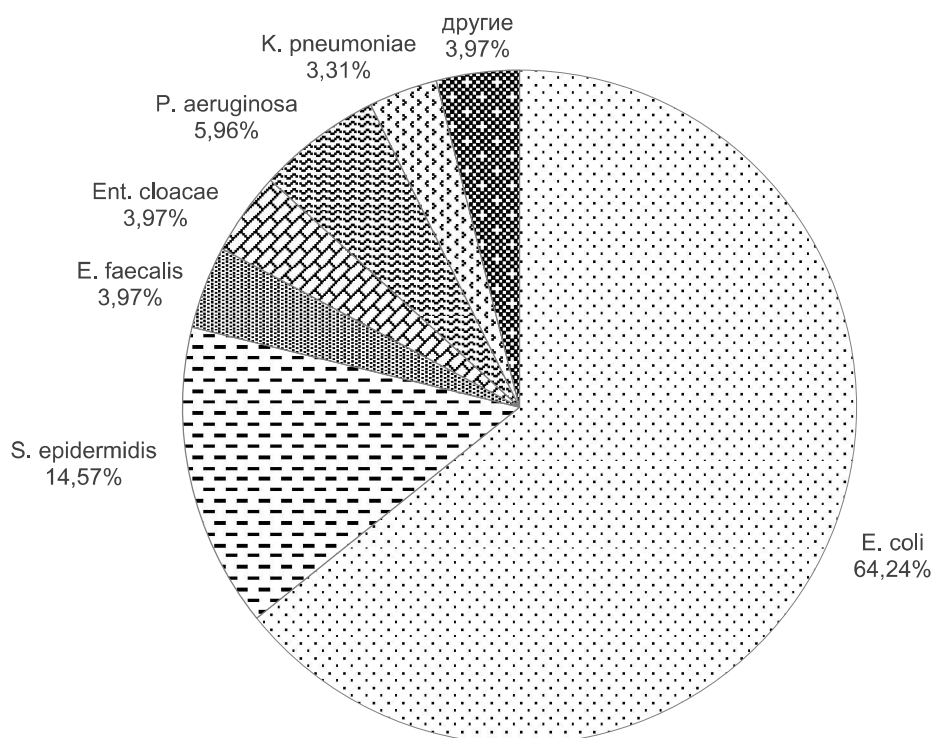


Рисунок 2 – Видовой состав возбудителей острого деструктивного аппендицита у пациентов I группы

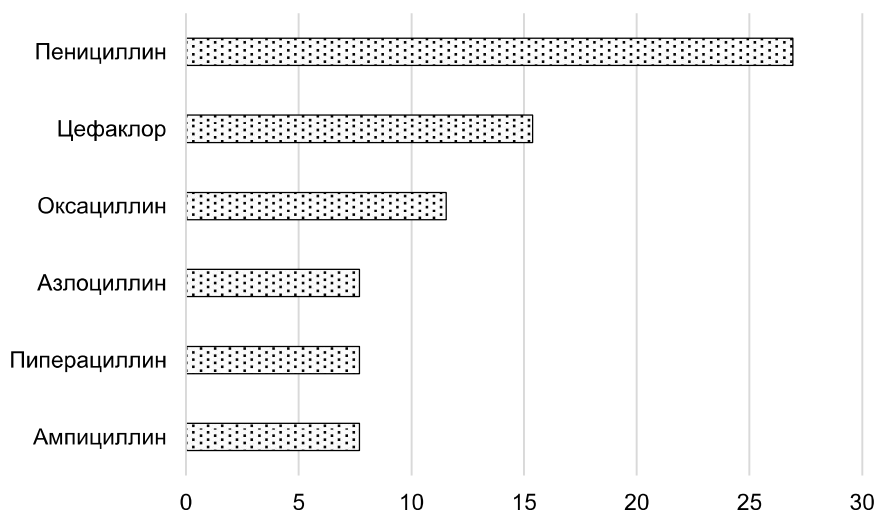


Рисунок 3 – Резистентность к антибактериальным лекарственным средствам стафилококков (% штаммов)

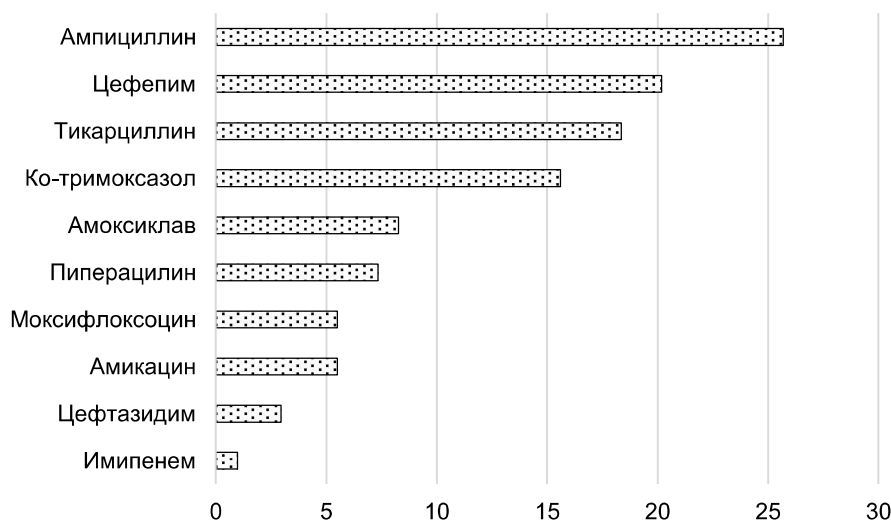


Рисунок 4 – Резистентность к антибактериальным лекарственным средствам *E. coli* (% штаммов)

данного семейства были чувствительными к карбапенемам (меропенем, имипенем), резистентность была установлена только в 1 случае – 0,98%. Антибактериальная резистентность семейства *Enterobacteriaceae* представлена на рисунке 4.

Среди НГОБ (n=10) резистентность к азитромицину, азтреонаму и цефотаксиму оказалась у 30% штаммов, резистентность к ампициллину и пиперациллину была обнаружена у 20% изолятов. Так же штаммы НГОБ показали высокую чувствительность к имипинему и амикацину в 90% случаев.

Лишь 34 (31,19%) выделенных штамма семейства *Enterobacteriaceae* оказались чувствительными ко всем антибактериальным лекарственным средствам.

Наличие большого количества штаммов возбудителей ОДА с высокой резистентностью к АЛС диктует необходимость определения бета-лактамазной активности ПЭ для эффективного применения антибиотиков бета-лактаминового ряда.

Этиологическая структура инфицирования брюшной полости при осложненном остром деструктивном аппендиците у пациентов II группы

Во II группе микробиологическое исследование ПЭ было выполнено у 87 (98,86%, 95% CI 96,60-100) детей. В 75 (86,36%, 95% CI 79,05-93,68) пробах бактериологический анализ оказался положительным, в 12 (13,64%, 95% CI 6,32-20,95) – микроорганизмов обнаружено не было.

При окраске по Граму в 66 (88%, 95% CI 80,47-95,53) случаях были обнаружены грамотрицательные микроорганизмы, что значительно превышало количество выявленных грамположительных изолятов – лишь 9 (12%, 95% CI 6,32-19,53) штаммов. Распределение возбудителей ОДА при окраске по Граму представлено на рисунке 5.

Среди грамположительных бактерий род стафилококков был в 5 (6,67%, 95% CI 0,89-12,44) случаях представлен штаммами *S. epidermidis* и в 1 (1,33%) посеве был выделен *S. aureus*. Среди энтерококков были идентифицированы 2 (2,67%) изолята *E. faecalis* и 1 (1,33%) штамм – *E. faecium*.

Значительную часть группы грамотрицательных микроорганизмов сформировали 57 предста-

вителей семейства *Enterobacteriaceae*, составляя 76% (95% CI 66,11-85,89): *E. coli* была возбудителем в 53 случаях осложненного ОДА – 70,67% (95% CI 60,12-81,21), *E. cloacae* в 3-х – 4,0% (95% CI 0-8,54) и *Citrobacter freundii* идентифицирована в 1 (1,33%) посеве. Также у 1 (1,33%) ребенка в исследовании был получен *Alcaligenes faecalis* семейства *Alcaligenaceae*.

НГОБ были выделены у 8 (10,67%, 95% CI 3,52-17,82) пациентов, и во всех случаях была получена *P. aeruginosa*.

Видовой состав возбудителей осложненного ОДА у пациентов II группы представлен на рисунке 6.

Таким образом, согласно таблице 3 видовой состав всех возбудителей ОДА у детей характеризуется значительным преобладанием грамотрицательных микроорганизмов ($p < 0,05$). Среди них ведущим возбудителем является *E. coli*, на долю которой приходится 64,24% (95% CI 56,51-71,97) и 70,67% (95% CI 60,12-81,21) случаев неосложненного и осложненного острого аппендицита у детей. При этом в группах сравнения получена достоверная разница ($p < 0,05$) в преобладании грамотрицательных возбудителей у пациентов II группы – ОДА с генерализацией инфекции.

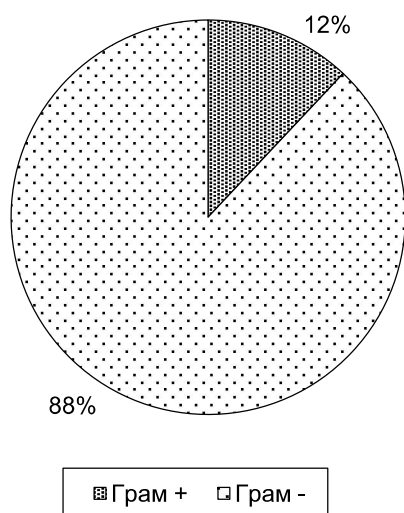


Рисунок 5 – Возбудители острого деструктивного аппендицита у пациентов II группы при окраске по Граму

Резистентность к антибактериальным лекарственным средствам основных возбудителей при осложненном остром деструктивном аппендиците у пациентов II группы

У 17% штаммов рода *Staphylococcus* была установлена резистентность к пеницилину, цефотаксиму и тикарциллину. Среди выделенных

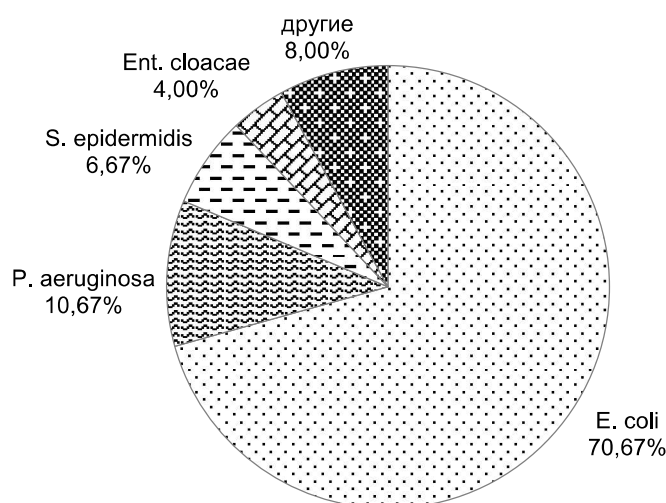


Рисунок 6 – Видовой состав возбудителей острого деструктивного аппендицита у пациентов II группы

Таблица 3 – Основные возбудители острого деструктивного аппендицита в группах

Грамположительные бактерии			Грамотрицательные бактерии		
	I группа n (%)	II группа n (%)		I группа n (%)	II группа n (%)
Стафилококки	23 (15,23%)	6 (8%)	Энтеробактерии	109 (72,19%)	57 (76%)
<i>S. epidermidis</i>	22 (14,57%)	5 (6,67%)	<i>E. coli</i>	97 (64,24%)	53 (70,67%)
<i>S. saprophyticus</i>	1 (0,66%)	0	<i>K. pneumoniae</i>	5 (3,31%)	0
<i>S. aureus</i>	0	1 (1,33%)	<i>E. cloacae</i>	6 (3,97%)	3 (4%)
Стрептококки	3 (1,99%)	0	<i>Morganella spp.</i>	1 (0,66%)	0
<i>Str. haemolyticus</i>	3 (1,99%)	0	<i>C. freundii</i>	0	1 (1,33%)
Энтерококки	6 (3,97%)	3 (4%)	НГОБ	10 (6,62%)	8 (10,67%)
<i>E. faecalis</i>	5 (3,31%)	2 (2,67%)	<i>P. aeruginosa</i>	9 (5,96%)	8 (10,67%)
<i>E. saprophyticus</i>	1 (0,66%)	0	<i>A. baumannii</i>	1 (0,66%)	0
<i>E. faecium</i>	0	1 (1,33%)	<i>Alcaligenaceae</i>	0	1 (0,66%)
ИТОГО	32 (21,19%)*	9 (12%)*	ИТОГО	119 (78,81%)*	66 (88%)*

Примечание: статистически значимое отличие $p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,05$.

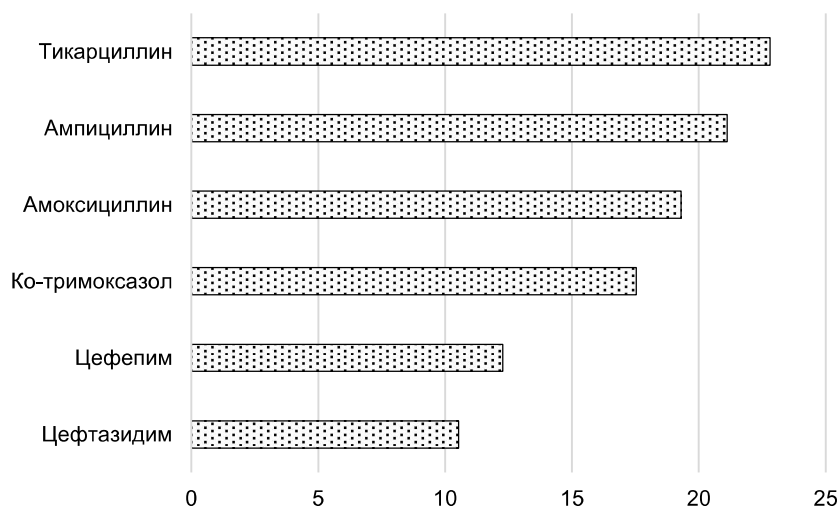


Рисунок 7 – Резистентность к антибактериальным лекарственным средствам *E. coli* (% штаммов)

клинических изолятов рода *Enterococcus* 33,3% были резистентны к доксицилину и гентамицину. Полученные штаммы обоих родов грамположительных микроорганизмов в 100% случаев были чувствительны к амикацину, имипенему, ванкомицину. В бактериологических результатах 3 (33,3%) пациентов с грамположительными возбудителями ОДА резистентность к АЛС установлена не была.

Семейство *Enterobacteriaceae* (n=57). Среди выделенных штаммов микроорганизмов наблюдалась резистентность к антибиотикам пенициллинового ряда: 13 (22,81%) изолятов были резистентны к тикарциллину, 12 (21,11%) – к ампициллину, 11 (19,3%) – к амоксициллину, 5 (8,88%) – к пи-

перациллину. Резистентность к ко-тримоксазолу была определена в 10 (17,54%) случаях. Среди цефалоспоринов резистентность к цефепиму была у 7 (12,28%) изолятов, к цефтазидиму у 6 (10,53%) штаммов, к цефотаксиму у 3 (5,26%). Все выделенные возбудители были чувствительны к амикацину, меропенему. Лишь 1 (1,75%) изолят оказался резистентным к имипенему. Резистентность к АЛС *E.coli* представлена на рисунке 7.

P. aeruginosa (n=8) оказалась резистентна к тикарциллину и цефтазидиму – по 37,5% штаммов, к цефотаксиму, левомецетину, азтреонаму по 20% изолятов. В 100% случаях все штаммы синегнойной палочки показали 100% чувствительность к имипенему и амикацину.

Лишь 13 (19,7%) выделенных изолятов грамотрицательных возбудителей осложненного ОДА имели 0% резистентности к АЛС.

Устойчивость к антибиотикам является значительной проблемой здравоохранения. Использование новых АЛС обязано соответствовать стратегии их рационального использования. Последняя должна включать комплекс мер для больниц и амбулаторий, направленных на сохранение эффективности используемых АЛС, что диктует необходимость осуществления инфекционного контроля, постоянного эпидемиологического мониторинга и улучшения проводимой политики применения антибиотиков у пациентов с ОДА.

В дополнение к протоколам лечения хирургических пациентов выбор антибиотика для эмпирической антибактериальной терапии должен основываться и на данных по локальной антибиотикорезистентности с последующей коррекцией начатой этиотропной терапии при получении результатов микробиологического анализа чувствительности выделенного штамма возбудителя.

Также в дополнение к классическим способам бактериологического анализа возможно внедрение в клиническую практику исследования бета-лактамазной активности ПЭ, для экспресс-выявления резистентности к антибиотикам бета-лактаманного ряда как наиболее часто применяемых АЛС и входящих в протоколы лечения ОДА.

Заключение

1. Бактериологический анализ перитонеального экссудата положительный в 53,74% (95% CI 47,87-59,60) случаев при неосложненном и в 86,36% (95% CI 79,05-93,68) случаев при осложненном острым деструктивным аппендицитом.

2. Подавляющее большинство возбудителей неосложненного и осложненного острого деструктивного аппендицита составляют грамотрицательные микроорганизмы – 78,81% (95% CI 72,21-85,40) и 88% (95% CI 80,47-95,53) соответственно.

3. Ведущим возбудителем острых деструктивных аппендицитов является *E. coli*, на долю которой приходится 64,24% (95% CI 56,51-71,97) и 70,67% (95% CI 60,12-81,21) случаев неосложненного и осложненного острого аппендицита у детей.

4. Штаммы грамотрицательных возбудителей лишь в 29,4% и 19,7% оказались чувствительными ко всем антибактериальным лекарственным

средствам при неосложненном и осложненном остром аппендиците у детей.

5. Наличие большого количества штаммов возбудителей ОДА с высокой резистентностью к АЛС диктует необходимость определения бета-лактамазной активности ПЭ для эффективного применения антибиотиков бета-лактаманного ряда.

Литература

1. Does this child have appendicitis? / D. G. Bundy [et al.] // J. Am. Med. Assoc. 2007 Jul. Vol. 298, N 4. P. 438–451.
2. Quantifying the Burden of Interhospital Cost Variation in Pediatric Surgery: Implications for the Prioritization of Comparative Effectiveness Research / D. B. Cameron [et al.] // JAMA Pediatr. 2017 Feb. Vol. 171, N 2. Art. e163926.
3. Morrow, S. E. Current management of appendicitis / S. E. Morrow, K. D. Newman // Semin. Pediatr. Surg. 2007 Feb. Vol. 16, N 1. P. 34–40.
4. Muehlstedt, S. G. The management of pediatric appendicitis: A survey of north american pediatric surgeons / S. G. Muehlstedt, T. Q. Pham, D. J. Schmeling // J. Pediatr. Surg. 2004 Jun. Vol. 39, N 6. P. 875–879.
5. European Paediatric Surgeons' Association Survey on the management of pediatric appendicitis / A. Zani [et al.] // Eur. J. Pediatr. Surg. 2019. Vol. 29, N 01. P. 053–061.
6. Abeş, M. The approach of Turkish pediatric surgeons to acute appendicitis / M. Abeş, H. Ö. Apaydın // Turkish Assoc. Pediatr. Surg. 2015 Jan.
7. The clinical diagnostic significance of cerebrospinal fluid D-lactate for bacterial meningitis / Z. Chen [et al.] // Clin. Chim. Acta. 2012 Oct. Vol. 413, N 19/20. P. 1512–1515.
8. Елисеева, Е. В. Дискуссионные вопросы антибиотикопрофилактики при остром неосложненном аппендиците (обзор литературы) / Е. В. Елисеева, Ю. И. Гайнуллина, М. В. Матвейчук // Бюл. ВСНЦСО РАМН. 2006. № 5. С. 302–307.
9. Особенности развития внутрибольничных менингитов у пациентов отделения нейрореанимации / Н. В. Курдюмова [и др.] // Вопр. нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. 2015. Т. 79, № 3. С. 55–59.
10. Influence of third-generation cephalosporin resistance on adult in-hospital mortality from post-neurosurgical bacterial meningitis / C. J. Chang [et al.] // J. Microbiol. Immunol. Infect. 2010 Aug. Vol. 43, N 4. P. 301–309.
11. Новые подходы в лечении пациентов с осложненным деструктивным аппендицитом / И. С. Малков [и др.] // Вестн. соврем. клин. медицины. 2022. Т. 15, № 4. С. 109–112.
12. Острая кишечная непроходимость как редкое осложнение острого аппендицита (клинический случай) / С. Н. Потахин [и др.] // Саратов. науч.-мед. журн. 2021. Т. 17, № 4. С. 715–718.
13. Острый аппендицит у детей в условиях новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В. Г. Сварич [и др.] // Дет. хирургия. 2021. Т. 25, № 1. С. 25–28.
14. Микробиологические методы исследования биологического материала : инструкция по применению № 075-0210 / Н. Д. Коломиец [и др.]. Минск, 2010. 122 с.
15. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone

diameters Version 9.0, valid from 2019-01-01 [Electronic resource] / European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Mode of access: https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents.

Date of access: 16.01.2024.

Поступила 04.12.2023 г.
Принята в печать 20.12.2023 г.

References

1. Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, Perrin EM, Katznelson J, Rice HE. Does this child have appendicitis? *J Am Med Assoc.* 2007 Jul;298(4):438-51. doi: 10.1001/jama.298.4.438
2. Cameron DB, Graham DA, Milliren CE, Glass CC, Feng C, Sidhwa F, et al. Quantifying the Burden of Interhospital Cost Variation in Pediatric Surgery: Implications for the Prioritization of Comparative Effectiveness Research. *JAMA Pediatr.* 2017 Feb;171(2):e163926. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.3926
3. Morrow SE, Newman KD. Current management of appendicitis. *Semin Pediatr Surg.* 2007 Feb;16(1):34-40. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2006.10.005
4. Muehlstedt SG, Pham TQ, Schmeling DJ. The management of pediatric appendicitis: A survey of north american pediatric surgeons. *J Pediatr Surg.* 2004 Jun;39(6):875-9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2004.02.035
5. Zani A, Hall NJ, Rahman A, Morini F, Prato AP, Friedmacher F, et al. European Paediatric Surgeons' Association Survey on the management of pediatric appendicitis. *Eur J Pediatr Surg.* 2019;29(01):053-61. doi: 10.1055/s-0038-1668139
6. Abeş M, Apaydın HÖ. The approach of Turkish pediatric surgeons to acute appendicitis. *Turkish Assoc Pediatr Surg.* 2015 Jan. doi: 10.5222/jtaps.2015.088
7. Chen Z, Wang Y, Zeng A, Chen L, Wu R, Chen B, et al. The clinical diagnostic significance of cerebrospinal fluid D-lactate for bacterial meningitis. *Clin Chim Acta.* 2012 Oct;413(19-20):1512-5. doi: 10.1016/j.cca.2012.06.018
8. Eliseeva EV, Gaynullina YuI, Matveychuk MV. Debate on antibiotic prophylaxis in acute uncomplicated appendicitis (literature review). *Byul VSNTsSO RAMN.* 2006;(5):302-7. (In Russ.)
9. Kurdyumova NV, Danilov GV, Ershova ON, Savin IA, Sokolova EYu, Aleksandrova IA, i dr. Features of the development of nosocomial meningitis in patients of the neuroreanimation department. *Vopr Neurokhirurgii im NN Burdenko.* 2015;79(3):55-9. (In Russ.)
10. Chang CJ, Ye JJ, Yang CC, Huang PY, Chiang PC, Lee MH. Influence of third-generation cephalosporin resistance on adult in-hospital mortality from post-neurosurgical bacterial meningitis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010 Aug;43(4):301-9. doi: 10.1016/S1684-1182(10)60047-3
11. Malkov IS, Mamedov TAO, Shakirov MI, Filippov VA. New approaches in the treatment of patients with complicated destructive appendicitis. *Vestn Sovrem Klin Meditsiny.* 2022;15(4):109-12. (In Russ.). doi: 10.20969/VSKM.2022.15(5).109-112
12. Potakhin SN, Shapkin YuG, Dubakov AS, Velmakin SE. Acute intestinal obstruction as a rare complication of acute appendicitis (clinical case). *Saratov Nauch-Med Zhurn.* 2021;17(4):715-8. (In Russ.)
13. Svarich VG, Kagantsov IM, Svarich VA, Perevozchikov EG. Acute appendicitis in children in the setting of novel coronavirus infection (COVID-19). *Det Khirurgiya.* 2021;25(1):25-8. (In Russ.). doi: 10.18821/1560-9510-2021-25-1-25-28
14. Kolomiets ND, Tonko OV, Serookaya TI, Mareyko AM, Litunovskaya LG, Ermakova TS, i dr. Microbiological methods for the examination of biological material: instruktsiya po primeneniyu № 075-0210. Minsk, RB; 2010. 122 p. (In Russ.)
15. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0, valid from 2019-01-01. Available from: https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents. [Accessed 17th January 2024].

Submitted 04.12.2023

Accepted 20.12.2023

Сведения об авторах:

М.А. Литвяков – зав. хирургическим отделением, Витебский детский областной клинический центр, <https://orcid.org/0000-0002-8209-5060>,

e-mail: litvyakov.mikhail@gmail.com – Михаил Александрович Литвяков;

К.М. Кубраков – д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-6723-0589>;

В.И. Аверин – д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской хирургии, Белорусский государственный медицинский университет;

В.М. Семенов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-7029-9226>.

Information about authors:

M.A. Litviakou – head of the surgical department, Vitebsk Regional Clinical Pediatric Hospital, <https://orcid.org/0000-0002-8209-5060>,

e-mail: litvyakov.mikhail@gmail.com – Mikhail A. Litviakou;

K.M. Kubrakou – Doctor of Medical Sciences, associate professor, professor of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-6723-0589>;

V.I. Averin – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Pediatric Surgery, Belarusian State Medical University;

V.M. Semenov – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-7029-9226>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.6.47>

Влияние коронавирусной инфекции на политику использования антибиотиков и формирование антибиотикорезистентности микрофлоры в реанимационно-анестезиологическом отделении

В.Ю. Земко¹, Ю.Г. Земко², В.К. Окулич¹

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебская областная клиническая больница, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №6. – С. 47-59.

The influence of coronavirus infection on the policy of using antibiotics and the formation of microflora antibiotic resistance in the resuscitation and anesthesiology department

V.Y. Ziamko¹, Y.G. Ziamko², V.K. Okulich¹

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(6):47-59.

Резюме.

Цель исследования – оценить влияние коронавирусной инфекции на политику использования антибиотиков и формирование антибиотикорезистентности микрофлоры в реанимационно-анестезиологическом отделении.

Материал и методы. С использованием международной компьютерной программы WHONET проведен сравнительный анализ общей структуры изолятов, выделенных от пациентов в стационаре и в реанимационно-анестезиологическом отделении. Анализ антибиотикочувствительности проводился при выделении *A. baumannii* (n=2835), *P. aeruginosa* (n=1795), *K. pneumoniae* (n=3479) и *S. aureus* (n=1133) как наиболее проблемных микроорганизмов. Чувствительность к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтона и на бактериологических анализаторах АТВ Expression (bioMerieux, Франция) и BD Phoenix (Becton Dickinson, США) на базе Республиканского научно-практического центра «Инфекция в хирургии».

Результаты. С 2015 по 2017 гг. анализ состава микроорганизмов позволил установить преобладание в реанимационно-анестезиологическом отделении *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* и *K. pneumoniae*, а с 2020 г. – *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* и *Candida spp.*, которые встречались в 1,9 раза чаще других микроорганизмов, в то время как в общей структуре многопрофильного стационара наиболее часто встречался *S. aureus* в первые три года отчетного периода, а с 2019 г. также преобладала *K. pneumoniae*. Тигециклин и колистат, отличавшиеся высокой эффективностью, потеряли свою активность в отношении 4,3% и 5,7% изолятов *K. pneumoniae* в 2019 г., 38,3% и 40,2% – в 2022 году.

Заключение. Коронавирусная инфекция, господствовавшая в 2020-2022 гг., оказала влияние на политику использования антибиотиков и распространение антибиотикорезистентности в реанимационно-анестезиологическом отделении многопрофильного стационара, что подтверждается увеличением доли изолятов *K. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью на 46,8% в 2021 г. и 30% – в 2022 г.

Ключевые слова: структура изолятов, антибиотикорезистентность, коронавирусная инфекция, реанимационно-анестезиологическое отделение.

Abstract.

Objectives. To evaluate the impact of coronavirus infection on the policy of using antibiotics and the formation of antibiotic resistance of microflora in the resuscitation and anesthesiology department.

Material and methods. Using international computer program WHONET a comparative analysis of general structure

of isolates from patients in hospital and intensive care unit was carried out. Antibiotic sensitivity analysis was made on isolation of *A. baumannii* (n=2835), *P. aeruginosa* (n=1795), *K. pneumoniae* (n=3479) and *S. aureus* (n=1133) as the most problematic microorganisms. Sensitivity to antibiotics was determined by disk diffusion method using Mueller–Hinton medium and on bacteriological analyzers ATB Expression (bioMerieux, France) and BD Phoenix (Becton Dickinson, USA) at the Republican Scientific and Practical Center «Infection in Surgery».

Results. From 2015 to 2017 the analysis made of microflora structure allowed to establish the predominance of *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *K. pneumoniae* in intensive care unit and from 2020 – *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* and *Candida spp.* which were found 1.9 times more often than other microorganisms, while in general structure of a multidisciplinary hospital *S. aureus* was found most often during the first three years of reporting period and from 2019 *K. pneumoniae* also predominated. Tigecycline and colistat that were earlier highly effective lost their activity against 4.3% and 5.7% of *K. pneumoniae* isolates in 2019, and 38.3% and 40.2% – in 2022.

Conclusions. Coronavirus infection that dominated in 2020-2022 exerted its influence on the policy of antibiotic use and the spread of antibiotic resistance in intensive care unit of multidisciplinary hospital which has been confirmed by an increase of multidrug-resistant *K. pneumoniae* isolates by 46.8% in 2021 and 30% – in 2022.

Keywords: structure of isolates, antibiotic resistance, coronavirus infection, resuscitation and anesthesiology department.

Введение

В декабре 2019 года впервые была зафиксирована вспышка заболеваемости коронавирусной инфекцией в Китае. Первый случай коронавирусной инфекции в Республике Беларусь был зарегистрирован 27 февраля 2020 года. 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила, что вспышка приобрела характер пандемии. В 2023 году коронавирус исключили из перечня особо опасных инфекций [1]. Учитывая отсутствие информации в начале подъема заболеваемости коронавирусной инфекцией, отличавшейся тяжелым состоянием пациентов, высокой летальностью, зачастую требующей проведения искусственной вентиляции легких, назначение антибактериальных препаратов было избыточно и часто необоснованно, что могло в свою очередь привести к росту резистентности к антибиотикам. Неправильное применение антибактериальных средств у одного пациента может привести к развитию резистентного штамма, который распространится на других пациентов, не принимающих антибиотики, что делает этот вопрос насущной проблемой общественного здравоохранения. В 2015 г. 30% назначенных антибиотиков амбулаторным пациентам было ненужным, причем при острых респираторных инфекциях уровень избыточного использования антибиотиков был самым высоким [2].

По результатам эпидемиологических исследований в последние годы значительно изменился состав изолятов, выделяемых от пациентов, и уровень устойчивости к антибиотикам. Одними из преобладающих возбудителей с множественной

лекарственной устойчивостью являются грамотрицательные аэробы *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *Acinetobacter spp.* [3]. Указанные микроорганизмы обладают выраженной резистентностью к действию большинства используемых в практической деятельности антибиотиков, в том числе и карбапенемов, что вызывает особую тревогу, так как они широко используются в качестве стартовой терапии тяжелых бактериальных инфекций, в том числе сепсиса. В большинстве реанимационно-анестезиологических отделений Европейских стран грамотрицательные неферментирующие бактерии (*A. baumannii* и *P. aeruginosa*), представители семейства *Enterobacteriaceae*, метициллин-резистентный *S. aureus* и их сочетания занимают основную долю среди других микроорганизмов [4-6].

Для Республики Беларусь также актуальна проблема резистентности бактерий к антибиотикам. Анализ состава изолятов, выделенных от пациентов в 2015-2020 году, позволил выявить преобладание в реанимационно-анестезиологическом отделении *P. aeruginosa* (22,74%), *Acinetobacter spp.* (22,25%) и *K. pneumoniae* (16,11%), в то время как в общей структуре микроорганизмов многопрофильного стационара наиболее часто был обнаружен *S. aureus* (20,96%) [7, 8].

Начиная с 2018 года наблюдалось увеличение в структуре выделенных микроорганизмов карбапенемрезистентных изолятов *K. pneumoniae*, что в свою очередь привело к росту использования тигециклина и колистата, сопровождающегося появлением резистентных к ним изолятов в конце 2020 года. Сохранялась чувствительность *S. aureus* к линезолиду, ванкомицину, тейкоплани-

ну и тигециклину, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* – к колистату и тигециклину, *Acinetobacter spp.* – к сульбактаму и колистату [8].

Учитывая стремительно меняющиеся структуру микроорганизмов и уровни их чувствительности к антибиотикам, мониторинг за антибиотикорезистентностью с использованием компьютерной программы WHONET позволяет регулировать и назначать этиотропную терапию на основе микробиологических данных в каждом учреждении.

Цель – оценить влияние коронавирусной инфекции на политику использования антибиотиков и формирование антибиотикорезистентности микрофлоры в реанимационно-анестезиологическом отделении

Материал и методы

Исследование осуществлялось с 2015 по 2022 год на базе учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница», включающего как хирургические, в том числе ожоговое, так и терапевтические отделения. Проведена оценка 56904 изолятов, выделенных от 66218 пациентов из различных биологических жидкостей: крови, отделяемого дренажей, перитонеальной жидкости, раневого отделяемого, мокроты, ликвора, мочи и других. В реанимационно-анестезиологическом отделении было получено 12644 изолята, что составило 22,2% от общего количества выполненных микробиологических исследований. Анализ антибиотикочувствительности проводился при выделении *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *S. aureus*, как наиболее проблемных микроорганизмов. В случае повторного поступления пациента в стационар его регистрировали в базе данных как новый случай.

Более половины исследованных микроорганизмов было выделено из мочи – 24170 (42,5%) и мокроты – 17508 (30,8%) изолятов.

Забор материала для идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам выполняли до назначения антибактериальной терапии. При подозрении на бактериемию использовали как минимум 2 набора для посева крови.

Чувствительность к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтона, а также на автоматических бактериологических анализаторах АТВ Expression (bioMerieux, Франция) и BD Phoenix

(Becton Dickinson, США). Полученные антибиотикограммы возбудителей, выделенных от пациентов, регистрировали в лабораторных журналах и использовали для непрерывного формирования базы данных.

Результаты

Состав выделенных изолятов многопрофильного стационара отличался большим разнообразием. С 2015 по 2017 год в составе микроорганизмов доля *S. aureus* была наивысшей и составила 20,96% (4251 изолят), однако с 2018 года по настоящее время он уступил первенство *K. pneumoniae* – 25,1% (8616 изолятов). Ежегодно процент *K. pneumoniae* непрерывно растет, составив 26,4% в 2022 году (2044 изолята), что в 2,0 раза превышает численность золотистого стафилококка, составившего всего 13,15% (1019 изолятов). Второе место в структуре выделенных микроорганизмов с 2015 по 2019 год занимала *P. aeruginosa* – 14,2% (4943 изолята), в то время как с 2020 года за *K. pneumoniae* следует *A. baumannii* – 10,9% (2421 изолят). Среди других микроорганизмов *E. coli* составила 9,7% (5535 изолятов), *E. faecalis* – 7,4% (4211 изолятов), *E. faecium* – 3,2% (1843 изолята) и *P. mirabilis* – 2,8% (1618 изолятов). Среди грамположительных бактерий *S. epidermidis*, составлявший 8,11% (520 микроорганизмов), на протяжении 8 лет сократил свою численность к 2022 и составил всего лишь 1,78% (138 изолятов). Количество представителей *Streptococcus spp.* было незначительным в 2015 году, составив 222 изолята (3,46%), и стало еще ниже в 1,6 раза в 2022 году – 135 изолятов (1,74%). Анализ динамики общей структуры выделенных микроорганизмов в стационаре за 8 лет отражен в таблице 1.

От пациентов реанимационно-анестезиологического отделения с 2015 по 2022 год выделено 12644 клинических изолята. Структура выделенных из различных локусов изолятов была следующая: кровь – 33,3%, мокрота – 31,3%, моча – 28,5%, раневое отделяемое – 6,9%. Среди выделенных микроорганизмов на протяжении всего периода преобладали представители грамотрицательной микрофлоры. В 2015 и 2016 годах превалировала синегнойная палочка, составившая 25,33% (285 изолятов) и 24,74% (315 изолятов). В 2017 на первом месте был *A. baumannii* – 23,09% (431 изолят), а с 2017 года превалировала *K. pneumoniae*, составившая 29,36% (325 изо-

Таблица 1 – Анализ динамики общей структуры выделенных микроорганизмов в ВОКБ за период 2015-2022 гг. (n=56904)

Изоляты	2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
<i>S. aureus</i>	1498	23,36	1383	20,92	1370	18,88	1181	16,36	970	13,33	878	13,31	978	12,57	1019	13,15
<i>S. epidermidis</i>	520	8,11	515	7,79	448	6,17	424	5,87	403	5,54	243	3,68	168	2,16	138	1,78
<i>S. saprophyticus</i>	31	0,48	15	0,23	16	0,22	40	0,55	18	0,25	-	-	-	-	63	0,81
<i>Streptococcus spp.</i>	222	3,46	145	2,19	70	0,96	18	0,25	19	0,26	111	1,68	105	1,35	135	1,74
<i>A. baumannii</i>	327	5,10	463	7	659	9,08	641	8,88	667	9,16	780	11,83	891	11,45	750	9,68
<i>K. pneumoniae</i>	378	5,89	393	5,95	987	13,60	1440	19,94	1451	19,93	1533	23,24	2148	27,61	2044	26,4
<i>K. oxytoca</i>	8	0,12	2	0,03	2	0,03	3	0,04	2	0,03	-	-	4	0,05	5	0,06
<i>P. aeruginosa</i>	927	14,46	1003	15,17	966	13,31	1067	14,78	980	13,46	481	7,29	628	8,07	455	5,87
<i>E. coli</i>	681	10,62	798	12,07	808	11,13	615	8,51	725	9,96	502	7,61	642	8,25	767	9,90
<i>P. mirabilis</i>	63	0,98	73	1,10	131	1,81	201	2,78	213	2,93	249	3,86	296	3,80	392	5,06
<i>P. vulgaris</i>	5	0,08	1	0,02	2	0,03	17	0,24	14	0,19	-	-	-	-	3	0,04
<i>E. faecium</i>	188	2,93	340	5,14	301	4,15	211	2,92	303	4,16	212	3,21	149	1,92	139	1,79
<i>E. faecalis</i>	418	6,52	711	10,76	675	9,30	537	7,44	598	8,22	343	5,2	389	5	540	6,96
Другие <i>Enterococcus spp.</i>	6	0,09	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0,03	-	-	-	-
<i>Enterobacter spp.</i>	7	0,11	6	0,09	40	0,55	36	0,51	28	0,38	32	0,49	21	0,27	25	0,32
<i>Citrobacter spp.</i>	2	0,03	2	0,03	28	0,39	47	0,65	15	0,21	15	0,23	9	0,12	8	0,10
Другие бактерии	3	0,06	2	0,04	1	0,01	-	-	-	-	24	0,28	23	0,29	21	0,27
<i>Candida spp.</i>	1118	17,43	744	11,26	740	10,20	730	10,11	865	11,88	1181	17,9	1312	16,86	1224	15,80
<i>Aspergillus spp.</i>	11	0,17	14	0,21	13	0,18	12	0,17	8	0,11	9	0,14	17	0,23	21	0,27
<i>S. cerevisiae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,02	-	-	-	-
Всего	6413	100,0	6610	100	7257	100,0	7220	100	7279	100	6596	100	7780	100	7749	100
Микрофлора не выделена	4813	-	5629	-	6381	-	6935	-	6341	-	5946	-	7533	-	7547	-

Таблица 2 – Анализ динамики структуры выделенных микроорганизмов в реанимационно-анестезиологическом отделении за период 2015-2022 гг. (n=12644)

Изоляты	2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
<i>S. aureus</i>	208	18,47	187	14,69	263	14,09	62	5,6	78	6,0	102	5,88	131	5,80	130	6,57
<i>S. epidermidis</i>	13	1,16	31	2,4	8	0,43	22	1,99	18	1,38	5	0,29	8	0,4	3	0,15
<i>S. haemolyticus</i>	-	-	2	0,16	2	0,1	1	0,09	1	0,08	1	0,06	8	0,4	-	-
<i>S. pyogenes</i>	1	0,09	3	0,24	1	0,05	-	-	-	-	1	0,06	1	0,04	-	-
<i>S. pneumoniae</i>	1	0,09	-	-	-	-	1	0,09	1	0,08	-	-	-	-	2	0,1
<i>A. baumannii</i>	227	20,18	291	22,86	431	23,09	285	25,75	383	29,46	431	24,84	392	17,3	388	19,56
<i>K. pneumoniae</i>	92	8,18	168	13,20	427	22,87	325	29,36	391	30,1	622	35,84	835	36,99	744	37,58
<i>P. aeruginosa</i>	285	25,33	315	24,74	370	19,82	203	18,34	178	13,69	131	7,55	182	8,06	115	5,81
<i>E. coli</i>	21	1,87	24	1,89	28	1,50	17	1,54	19	1,46	33	1,9	72	3,19	40	2,02
<i>P. mirabilis</i>	7	0,62	16	1,26	17	0,91	40	3,61	46	3,54	52	3	63	2,79	82	4,14
<i>P. vulgaris</i>	-	-	-	-	-	-	6	0,54	-	-	-	-	-	-	1	0,05
<i>E. faecium</i>	43	3,82	57	4,48	62	3,32	41	3,7	49	3,77	62	3,57	51	2,26	33	1,7
<i>E. faecalis</i>	27	2,4	30	2,36	34	1,82	14	1,26	28	2,15	37	2,13	67	2,97	43	2,17
<i>Enterobacter spp.</i>	1	0,09	-	-	-	-	4	0,36	3	0,21	5	0,29	2	0,09	3	0,15
<i>Citrobacter spp.</i>	-	-	1	0,08	-	-	2	0,18	1	0,08	-	-	2	0,09	1	0,05
<i>Другие бактерии</i>	6	0,54	4	0,32	1	0,05	-	-	-	-	9	0,53	7	0,31	8	0,40
<i>Candida spp.</i>	192	17,07	141	11,08	222	11,9	84	7,59	104	8	243	14,0	433	19,18	386	19,5
<i>Aspergillus spp.</i>	1	0,09	3	0,24	1	0,05	-	-	-	-	1	0,06	3	0,13	1	0,05
Всего	1125	100,00	1273	100,00	1867	100,00	1107	100	1300	100	1735	100	2257	100	1980	100
Микрофлора не выделена	1020	-	1081	-	1725	-	1124	-	12041	-	1973	-	2634	-	2370	-

лятов) в 2018 г., 30,1% (391 изолят) – в 2019 г., 35,84% (622 изолята) – в 2020 г., 36,99% (835 изолятов) – в 2021 г., 37,58% (744 изолята) – в 2022 г. Среди грамположительной микрофлоры преобладал *S. aureus*, составивший 9,2% (1161 изолят), снизивший свою численность в 2,8 раза: с 18,47% в 2015 г. до 6,57% к 2022 г. В таблице 2 представлен анализ изменений состава выделенных в реанимационно-анестезиологическом отделении изолятов за 8-летний период.

Доля изолятов *K. pneumoniae* с 2015 г. к 2022 г. выросла на 29,4%, *A. baumannii* осталась на том же уровне. За 6 лет количество изолятов *P. aeruginosa* сократилось на 19,52%, доля *S. aureus* снизилась на 11,9%, грибов *Candida spp.* выросла на 2,43%.

Таким образом, грамотрицательные микроорганизмы по-прежнему являются преобладающими в реанимационно-анестезиологическом отделении и могут вносить значительный вклад в распространение антибиотикорезистентности. Проведенный анализ показателей антибиотикорезистентности основных возбудителей бактериальных инфекций независимо от нозологии и половозрастной структуры с 2015 по 2022 гг. показал, что с 2015 по 2020 год не встречалось резистентных к сульбактаму изолятов *A. baumannii*. Однако в 2021-2022 гг. стали появляться резистентные к ампициллину/сульбактаму изоляты *A. baumannii*: в 2021 году – 26,1%; в 2022 году – 12,4%. Антибиотикочувствительность изолятов *A. baumannii* (n=2048) в реанимационно-анестезиологическом отделении за период 2015-2022 гг. представлена на рисунке 1.

Обращает внимание появление резистентности *A. baumannii* к колистину: в 2020 г. – 6,5% резистентных изолятов, в 2021 г. – 1,5%, 2022 г. – 0,8%. В то время как с 2015 по 2019 г. 100% изолятов *A. baumannii* были чувствительны к вышеупомянутому антибиотику. На протяжении восьми лет более 80% изолятов оказались резистентны к амикацину, 100% – к цефалоспорином и фторхинолонам.

Изоляты *P. aeruginosa*, выделенные в реанимационно-анестезиологическом отделении, отличались резистентностью к большинству назначаемых антибактериальных лекарственных средств. Тем не менее чувствительность к колистину не изменилась на протяжении 8-ми лет и составила 100%. Антибиотикочувствительность *P. aeruginosa* в реанимационно-анестезиологическом отделении за период 2015-2022 гг. (n=5424) представлена на рисунке 2.

С 2015 по 2018 год при выделении *P. aeruginosa* широко назначался пиперациллин в комбинации с тазобактамом, однако в 2019 отмечен рост резистентности к данному антибиотику (59,9% резистентных изолятов), в 2022 году их доля выросла до 66,1%. Большинство изолятов *P. aeruginosa* проявляли резистентность к антибактериальным препаратам из группы карбапенемов, за исключением дорипенема, обладавшего большей антисинегнойной активностью по сравнению с другими антибиотиками из группы карбапенемов. К нему сохранили чувствительность 14,0% в 2022 г. Более 80,0% изолятов *P. aeruginosa* были резистентны к группе фторхинолонов, а именно цiproфлоксацину и левофлоксацину, что, вероятно, указывает на избыточность назначения данных антибиотиков. В 2022 году 84,3% изолятов *P. aeruginosa* были резистентны к цефтазидиму, 84,2% – к цефепиму.

Наиболее проблемным и преобладающим для реанимационно-анестезиологического отделения микроорганизмом остаются резистентные изоляты *K. pneumoniae*. Чувствительность *K. pneumoniae* (n=2025) в реанимационно-анестезиологическом отделении за период 2015-2022 гг. представлена на рисунке 3.

Антибиотики группы карбапенемов с 2018 г. утратили свою значимость, учитывая, что более 80% изолятов *K. pneumoniae* проявили резистентность к ним. Тигециклин и колистат, отличавшиеся высокой эффективностью, потеряли свою активность в отношении 4,3% и 5,7% изолятов *K. pneumoniae* в 2019 г., 38,3% и 40,2% – в 2022 году, что вызывает особую обеспокоенность ввиду отсутствия иных антибактериальных препаратов, активных в отношении клебсиеллы.

Несмотря на увеличение доли грамотрицательной флоры в стационаре и роста ее антибиотикорезистентности, актуальна проблема распространённости *MRSA* изолятов. Антибиотикочувствительность *S. aureus* в реанимационно-анестезиологическом отделении за период 2015-2022 гг. (n=900) представлена на рисунке 4.

За счет вытеснения *S. aureus* грамотрицательными микроорганизмами доля *MRSA* уменьшилась. Так, в 2015 г. 84,2% изолятов *S. aureus* были метициллин-резистентны, 88,6% – в 2017 г., 63% – в 2018 г., 64,5% – в 2019 г., 65,3% – в 2020 г., 43,5% – в 2021 г., 55% – в 2022 г. Сократилась доля резистентных изолятов *S. aureus* к фторхинолонам на 25,5% для цiproфлоксацина, 21,9% – для левофлоксацина, 22,2% – для офлоксацина

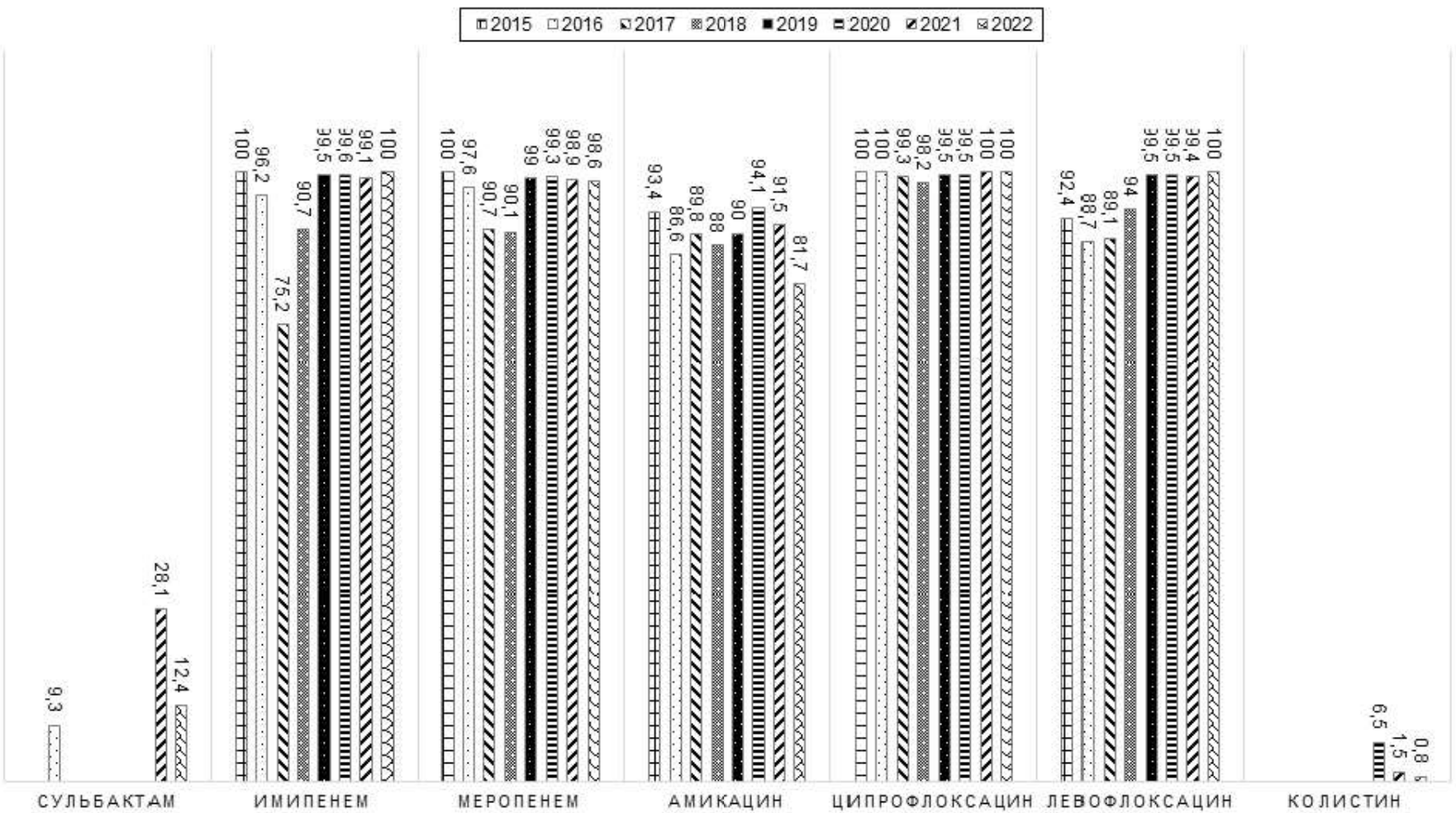


Рисунок 1 – Резистентность к антибиотикам *A. baumannii* в реанимационно-анестезиологическом отделении за период 2015-2022 гг. (n= 2835)

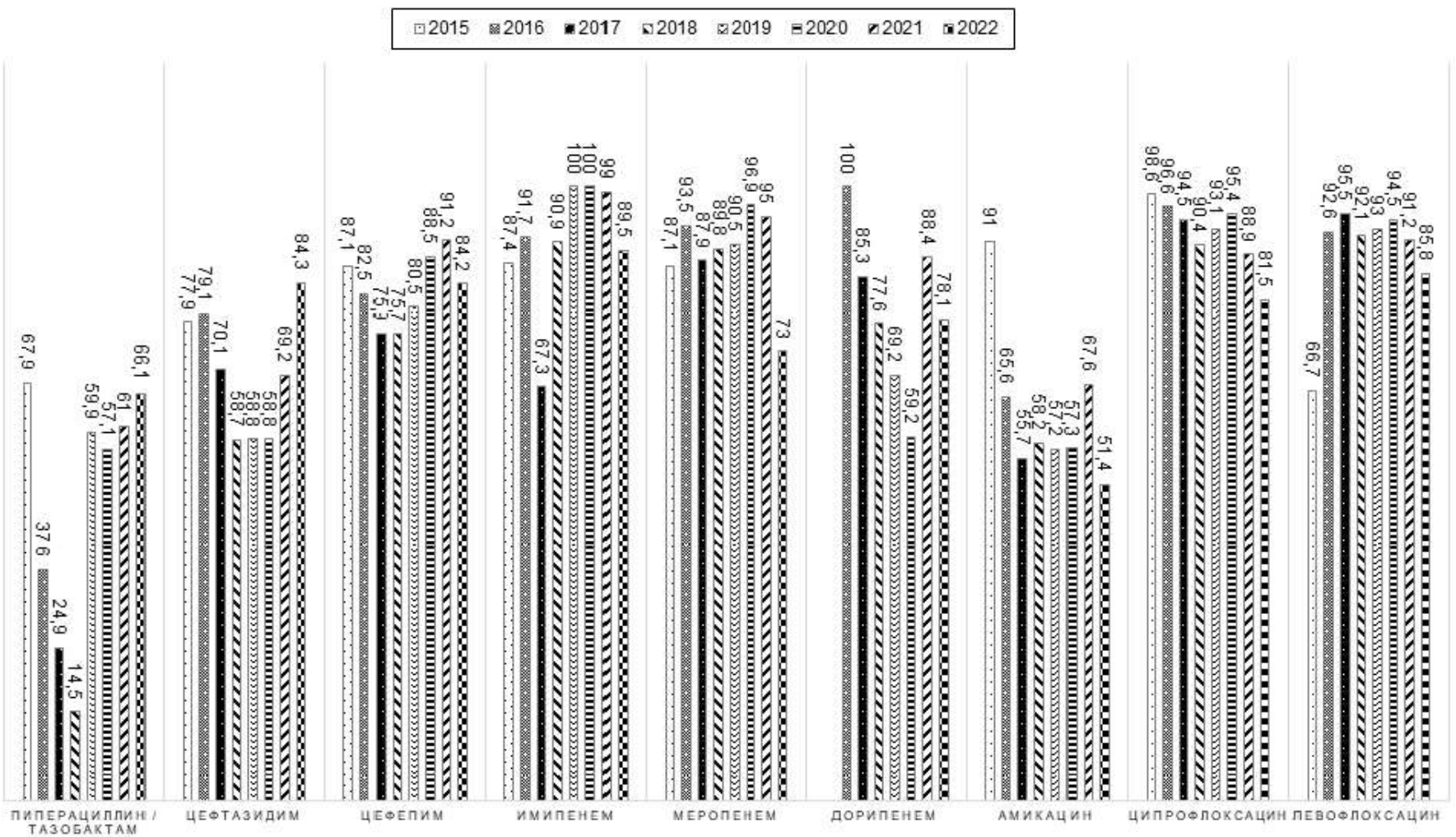


Рисунок 2 – Резистентность к антибиотикам *P. aeruginosa* в реанимационно-анестезиологическом отделении за период 2015-2022 гг. (n=1795)

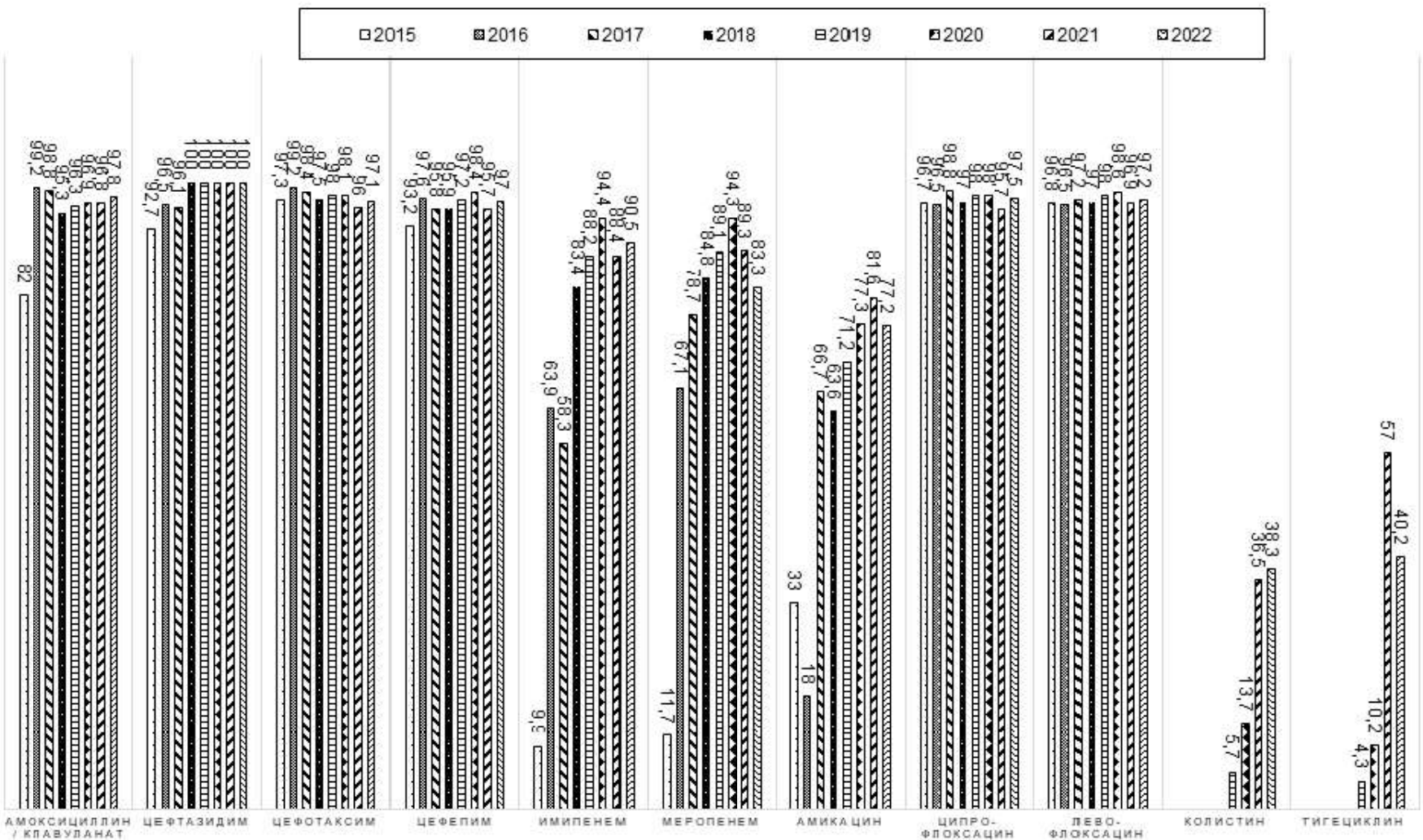


Рисунок 3 – Резистентность к антибиотикам *K. pneumoniae* в реанимационно-анестезиологическом отделении за период 2015-2022 гг. (n=3479)

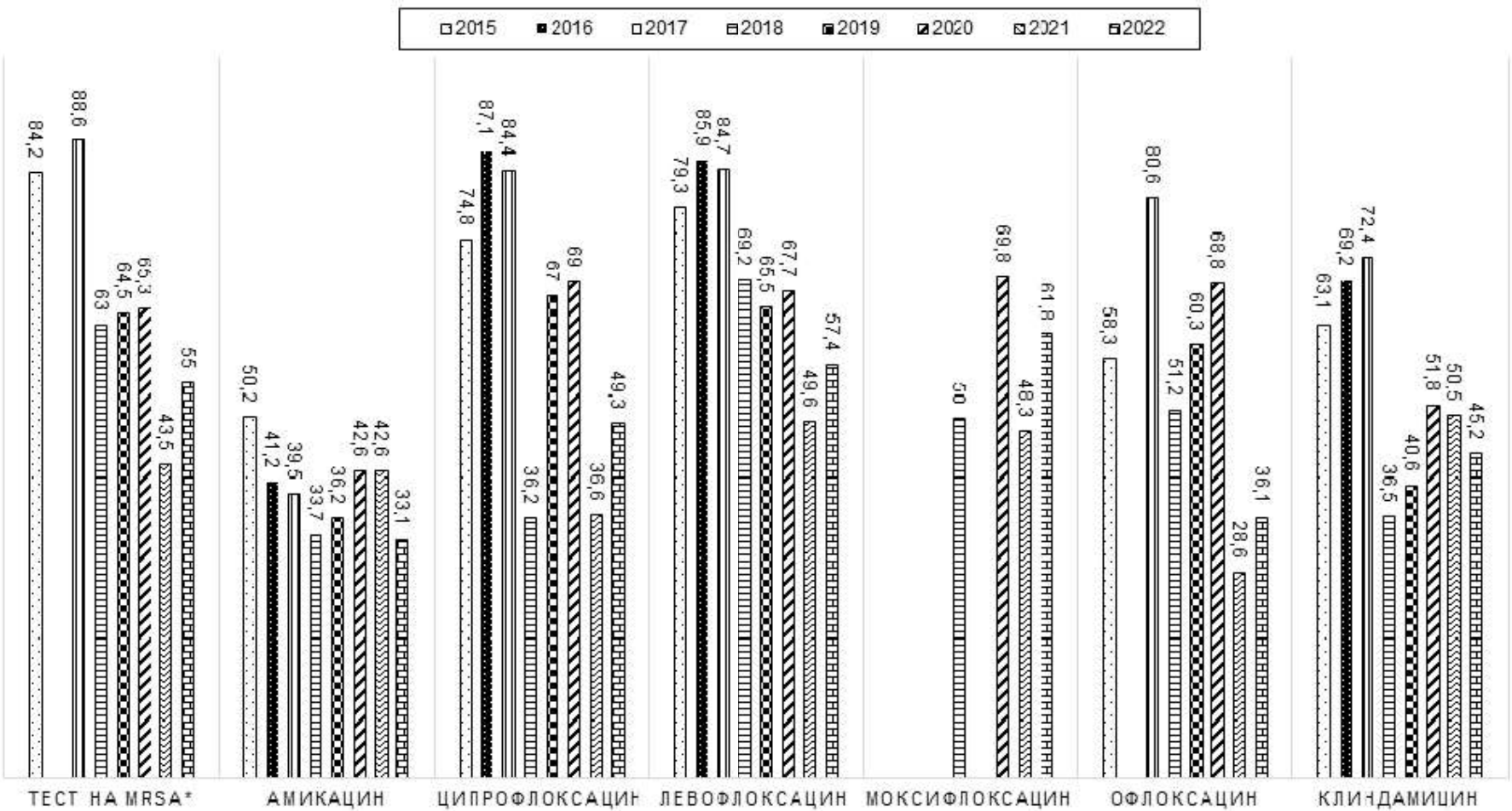


Рисунок 4 – Резистентность к антибиотикам *S. aureus* в реанимационно-анестезиологическом отделении за период 2015-2022 гг. (n=1133):

*принадлежность к *MRSA* определяли по оксациллину в 2015-2016 гг., по цефокситину – в 2017-2022 гг.

(R=49,3%, 57,4% и 36,1% – к ципрофлоксацину, левофлоксацину, офлоксацину соответственно). К амикацину и клиндамицину снизился процент устойчивых изолятов. Для сравнения, в 2015 году он составил 50,2% для амикацина и 63,1% для клиндамицина, в то время как в 2022 году снизился до 33,1% к амикацину и 45,2% к клиндамицину. Обращает внимание сохранение 100% чувствительности к тигециклину, линезолиду, тейкопланину и ванкомицину на протяжении восьми лет.

Обсуждение

В Республике Беларусь в период пандемии COVID-19 также выявлено увеличение доли изолятов *K. pneumoniae* (67,3%) и значительное увеличение у грамотрицательных бактерий устойчивости к большинству противомикробных лекарственных средств, в том числе карбапенемам. Так, продукция карбапенемаз была выявлена у 21,7% штаммов *P. aeruginosa* (МБЛ VIM), всех протестированных штаммов *A. baumannii* (ОХА23 у 3,3% изолятов, ОХА-40 – у 96,7%), у 48,2% штаммов *K. pneumoniae* ОХА-48, у 14,8% изолятов карбапенемаза КРС, у 32,6% металло-β-лактамаза NDM, еще 4,4% являлись копродукентами β-лактамаз ОХА-48 и NDM [9].

На основании 9-летнего (2012-2020 гг.) многоцентрового мониторинга видового состава бактерий, ассоциированных с раневыми инфекциями, всех стационаров Республики Беларусь установлена высокая частота выделения из раневого содержимого *Esherichia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* Обращает внимание прирост резистентности изолятов клебсиеллы к имипенему, который составил от 20,4% до 65,1% (в 3 раза) и к меропенему – от 31,3% до 68,9% (в 2,2 раза). Среди *MRSA* изолятов в 2012 г. 1% изолятов был резистентен к линезолиду, 3% – в 2020 г. [10].

Полученные результаты анализируемых антибиотикограмм микрофлоры многопрофильного стационара соответствуют микробиологической обстановке других стационаров в Республике Беларусь и во всем мире.

Результаты российских данных частоты выделения бактериальных возбудителей при нозокомиальных инфекциях показали, что грамотрицательные возбудители являются наибольшей проблемой для современного мира (n=10559, 2017-2019 гг.). *K. pneumoniae* находится на пер-

вом месте среди возбудителей нозокомиальных инфекций в стационарах России, составляя более 26%, далее следуют синегнойная палочка (около 17%) и *A. baumannii* (около 15%). С точки зрения частоты выделения группа энтеробактерий составляет более 50% от всех возбудителей, которые выделяются при нозокомиальных инфекциях в Российской Федерации. Что касается, например, *K. pneumoniae*, то устойчивость этого возбудителя к цефалоспорином III-IV поколения составляет более 80%, к карбапенемам – 70%, что делает лечение таких инфекций особенно сложным. В Российской Федерации у синегнойной палочки и ацинетобактера также крайне высока частота устойчивости к карбапенемам (около 70% и более 90% соответственно). То есть для стран СНГ за последние 20 лет ситуация изменилась кардинально [11].

Наиболее актуальными мультирезистентными бактериями, присутствующими в реанимационно-анестезиологическом отделении, ставшие угрозой в повседневной клинической практике, являются *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* [12]. Устойчивость карбапенем-резистентных изолятов *K. pneumoniae* в некоторых европейских странах, включая Италию, Грецию, Испанию, Венгрию, составляет до 43% при сохраненной 100% к тигециклину. В то же время многоцентровое проспективное когортное исследование в США выявило 46% устойчивых к тигециклину изолятов *K. pneumoniae* [13].

Заключение

Коронавирусная инфекция, господствовавшая в 2020-2022 гг., оказала влияние на политику использования антибиотиков и распространение антибиотикорезистентности в реанимационно-анестезиологическом отделении многопрофильного стационара, что подтверждается увеличением доли изолятов *K. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью на 46,8% в 2021 г. и 30% – в 2022 г.

Работа выполнена в рамках темы НИР «Разработка нового метода диагностики и интенсивной терапии сепсиса», №ГР20190090 от 05.02.2019.

The work was carried out within the frames of the research topic “The development of a new method for diagnosing and intensive therapy of sepsis”, State Registration No. 20190090 dated 05.02.2019.

Литература

1. В Беларуси зарегистрирован завозной случай коронавируса [Электронный ресурс] / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.by/ru/sobytiya/v-belarusi-zaregistrirovan-zavoznoy-sluchay-koronavirusa/>. Дата доступа: 12.01.2024.
2. Habboush, Y. Antibiotic Resistance / Y. Habboush, N. Guzman // StatPearls [Electronic resource]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023. Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513277/>. Date of access: 12.01.2024.
3. Резистентность продуцирующих карбапенемазы штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией / С. А. Божкова [и др.]. *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 2020. Т. 22, № 1. С. 47–52.
4. Яковлев, С. В. Инфекции, вызванные карбапенемо резистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии / С. В. Яковлев, М. П. Суворова, А. О. Быков // *Антибиотики и химиотерапия*. 2020. Т. 65, № 5/6. С. 41–69.
5. ВОЗ публикует список бактерий, для борьбы с которыми срочно требуется создание новых антибиотиков [Электронный ресурс] / Всемир. организация здравоохранения. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Дата доступа: 12.01.2024.
6. The quick loss of carbapenem susceptibility in *Pseudomonas aeruginosa* at intensive care units / Y. Zou [et al.] // *Int. J. Clin. Pharm.* 2018. Vol. 40, N 1. P. 175–182.
7. Тренды резистентности к антибиотикам возбудителей инвазивных бактериальных заболеваний: микробиологический мониторинг 2012–2017 гг. / Л. П. Титов [и др.] // *Здравоохранение*. 2019. № 7. С. 5–16.
8. Земко, В. Ю. Структура микрофлоры и тренды антибиотикорезистентности в реанимационно-анестезиологическом отделении многопрофильного учреждения / В. Ю. Земко, В. К. Окулич, А. М. Дзядзько // *Новости хирургии*. 2022. Т. 3, № 1. С. 61–73.
9. Система микробиологического мониторинга для оценки антибиотикорезистентности возбудителей инфекций кровотока и ее генетических детерминант / Н. А. Бонда [и др.] // *Клин. инфектология и паразитология*. 2023. Т. 12, № 1. С. 6–16.
10. Характер раневой микрофлоры и резистентность к антибиотикам: результаты мониторинга 2012–2020 гг. / Л. П. Титов [и др.] // *Изв. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук*. 2023. Т. 20, № 1. С. 58–70.
11. Дехнич, А. Преодоление антимикробной резистентности грамотрицательных патогенов [Электронный ресурс] / А. Дехнич // *Мед. вестн.* 2022. 8 мая. Режим доступа: <https://medvestnik.by/konseptvracha/preodolenie-antimikrobnj-rezistentnosti-gramotritsatelnykh-patogenov-2>. Дата доступа: 10.01.2024.
12. Containment of carbapenem resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* in a Greek hospital with a concomitant increase in colistin, gentamicin and tigecycline resistance / G. Meletis [et al.] // *New Microbiol.* 2015 Jul. Vol. 38, N 3. P. 417–421.
13. Residence in skilled nursing facilities is associated with tigecycline nonsusceptibility in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* / D. van Duin [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2015 Aug. Vol. 36, N 8. P. 942–948.

Поступила 08.11.2023 г.

Принята в печать 20.12.2023 г.

References

1. M-vo zdavookhraneniya Resp. Belarus'. An imported case of coronavirus has been registered in Belarus. Available from: <https://minzdrav.gov.by/ru/sobytiya/v-belarusi-zaregistrirovan-zavoznoy-sluchay-koronavirusa/>. [Accessed 15th January 2024]. (In Russ.)
2. Habboush Y, Guzman N. Antibiotic Resistance. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513277/>. [Accessed 15th January 2024].
3. Bozhkova SA, Gordina EM, Shneyder OV, Rukina AN, Shabanova V. Resistance of carbapenemase-producing strains of *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients with orthopedic infection. *Klin Mikrobiologiya Antimikrob Khimioterapiya*. 2020;22(1):47-52. (In Russ.). doi: 10.36488/cmac.2020.1.47-52
4. Yakovlev SV, Suvorova MP, Bykov AO. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology, clinical significance and opportunities to optimize antibiotic therapy. *Antibiotiki Khimioterapiya*. 2020;65(5-6):41-69. (In Russ.). doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69
5. Vsemir organizatsiya zdavookhraneniya. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Available from: <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. [Accessed 15th January 2024]. (In Russ.)
6. Zou Y, Lian J, Di Y, You H, Yao H, Liu J, et al. The quick loss of carbapenem susceptibility in *Pseudomonas aeruginosa* at intensive care units. *Int J Clin Pharm.* 2018 Feb;40(1):175-82. doi: 10.1007/s11096-017-0524-5
7. Titov LP, Gorbunov VA, Kharkhal AN, Davydov AV, Levshina NN. Trends in antibiotic resistance of invasive bacterial pathogens: microbiologic monitoring 2012-2017. *Zdavookhranenie*. 2019;(7):5-16. (In Russ.)
8. Zemko VYu, Okulich VK, Dzyadzko AM. Microflora structure and antibiotic resistance trends in the intensive care and anesthesia unit of a multidisciplinary institution. *Novosti Khirurgii*. 2022;3(1):61-73. (In Russ.). doi: <https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2022.1.61>
9. Bonda NA, Karpova EV, Tapalskiy DV, Stoma IO. Microbiologic monitoring system to assess antibiotic resistance of bloodstream pathogens and its genetic determinants. *Klin Infektologiya Parazitologiya*. 2023;12(1):6-16. (In Russ.). doi: 10.34883/PI.2023.12.1.021
10. Titov LP, Gorbunov VA, Kharkhal AN, Yanovich OO, Levshina NN, Blyga EG, i dr. The nature of wound microflora and antibiotic resistance: results from monitoring 2012-2020. *Izv Nats Akad Nauk Belarusi Ser Med Nauk*.

- 2023;20(1):58-70. (In Russ.). doi: 10.29235/1814-6023-2023-20-1-58-70
11. Dekhlich A. Overcoming antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *Med Vestn.* 2022;(8 maya). Available from: <https://medvestnik.by/konspektvracha/preodolenie-antimikrobnj-rezistentnosti-gramotritsatelnykh-patogenov-2>. [Accessed 15th January 2024]. (In Russ.)
12. Meletis G, Oustas E, Botziori C, Kakasi E, Koteli A. Containment of carbapenem resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* in a Greek hospital with a concomitant increase in colistin, gentamicin and tigecycline resistance. *New Microbiol.* 2015 Jul;38(3):417-21.
13. van Duin D, Cober E, Richter SS, Perez F, Kalayjian RC, Salata RA, et al. Residence in skilled nursing facilities is associated with tigecycline nonsusceptibility in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015 Aug;36(8):942-8. doi: 10.1017/ice.2015.118

Submitted 08.11.2023

Accepted 20.12.2023

Сведения об авторах:

В.Ю. Земко – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-6753-2074>, e-mail: viktoryiazia@gmail.com – Земко Виктория Юрьевна;

Ю.Г. Земко – врач-терапевт, Витебская областная клиническая больница;

В.К. Окулич – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-8226-6405>.

Information about authors:

V.Y. Ziamko – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-6753-2074>, e-mail: viktoryiazia@gmail.com – Viktoriya Y. Ziamko;

Y.G. Ziamko – therapist, Vitebsk Regional Clinical Hospital;

V.K. Okulich – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Clinical Microbiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-8226-6405>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.6.60>

Лабораторная диагностика вирусного гепатита С на современном этапе

В.Г. Попов^{1,2}, Ю.Ю. Винник^{1,2}, А.А. Петров¹, А.В. Шульмин³

¹Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер №1, г. Красноярск, Российская Федерация

²Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Российская Федерация

³Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №6. – С. 60-68.

Laboratory diagnosis of viral hepatitis C in the current period

V.G. Popov^{1,2}, Y.Y. Vinnik^{1,2}, A.A. Petrov¹, A.V. Shulmin³

¹Krasnoyarsk Regional Dermatovenerology Dispensary No. 1, Krasnoyarsk, Russian Federation

²Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

³Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(6):60-68.

Резюме.

Особенности лабораторной диагностики вирусного гепатита С (ВГС) вызывают трудности у врачей-лаборантов и клиницистов, что обусловлено высокой распространённостью стертых и бессимптомных форм. Несвоевременное установление диагноза приводит к развитию тяжелых осложнений: циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме.

В статье описано исследование сывороток крови пациентов КГБУЗ «КККВД №1» ВГС методом ИФА различными тест-системами, после чего образцы, давшие положительный и сомнительный результаты, повторно исследовались этими же тест-системами. Образцы, давшие дважды положительный результат, были отобраны для проведения подтверждающих ИФА-тестов, после чего использовалась ИФА тест-система для подтверждения наличия антител к ВГС путем выявления спектра антител к каждому из антигенов. Согласно результатам исследования при получении положительных и слабоположительных результатов скрининга необходимо использовать подтверждающие тест-системы; при получении неопределенных результатов стоит прибегать к уточняющим методам диагностики (ПЦР, иммуноблот). Также установлены референсные значения для результатов, полученных методом скрининга.

Ключевые слова: диагностика, вирусный гепатит С, иммуноферментный анализ, антитела, подтверждающие тесты, референсные значения.

Abstract.

The peculiarities of laboratory diagnosis of viral hepatitis C (VHC) give rise to difficulties for laboratory doctors and clinicians, which is driven by high prevalence of erased and asymptomatic forms. Untimely diagnosis making leads to the development of severe complications: cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma.

The article describes the research of blood sera of Krasnoyarsk Regional Dermatovenerology Dispensary No. 1 patients with VHC by means of ELISA test with different test systems, after which the samples that gave positive and questionable results were reinvestigated using the same test systems. The samples that twice gave positive results were selected for conducting confirmation ELISA tests after which ELISA test system was used to prove the presence of antibodies to VHC by revealing antibodies spectrum to each antigen.

According to the results of the investigation on receiving positive and weak positive screening results it is necessary to use confirmatory test systems; in case of indeterminate results it is recommended to resort to clarification diagnosing methods (PCR, immunoblot). Reference values have also been established for the results obtained by the screening method.

Keywords: diagnosis, viral hepatitis C, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), antibodies, confirmatory tests, reference values.

Введение

По данным ВОЗ, вирусом гепатита С инфицировано около 180 млн. человек во всем мире, что составляет около 3% всего населения. 130 млн. являются хроническими носителями вируса, а 3-4 млн. заражаются вирусом гепатита С ежегодно. Примерно у 70-80% пациентов с острым вирусным гепатитом С развивается хроническая форма этого заболевания [1]. По данным Федеральной службы государственной статистики, общая заболеваемость острым вирусным гепатитом С постепенно снижается: согласно показателям на 30.11.2020 г., заболеваемость составила 1,0 на 100000 тысяч населения [2].

В соответствии с информацией, представленной Красноярским краевым медицинским информационно-аналитическим центром, среди взрослого населения за 2020 год наблюдается снижение заболеваемости, которая составила 10,9 на 1 тысячу населения [3].

Вирусные гепатиты занимают особое место среди всех хронических заболеваний. Это обусловлено распространенностью трудно диагностируемых стертых и бессимптомно протекающих форм, чаще дающих хронизацию процесса и осложняющихся циррозом печени (ЦП), а в ряде случаев – гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) [4]. Вирусный гепатит С (ВГС), наряду с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, гепатитом В и рядом других инфекционных заболеваний, является глобальной медико-социальной проблемой. Возбудитель ВГС представляет собой небольшой, покрытый оболочкой вирус. Его геном представлен одноцепочечной РНК, которая кодирует 3 структурных и 5 неструктурных белков. К каждому из этих белков вырабатываются антитела, обнаруживаемые в крови больного [5].

Характерными особенностями инфекции являются циркуляция вируса в минимальных концентрациях и не имеющая прецедентов гетерогенность ВГС, которые становятся причиной слабой иммуногенности вируса, что не приводит к выработке полноценного протективного иммунитета. ВГС по сравнению с другими гепатитами имеет самую высокую степень хронизации и является основной причиной формирования всей группы хронических болезней печени [5].

Особенностью ВГС является малосимптомное течение, длительное время остающееся нераспознанным, но постепенно прогрессирующее с развитием ЦП. Увеличение продолжительности

жизни населения в большинстве цивилизованных стран мира, рост доли пожилых людей в структуре населения определяют повышение удельного веса возрастных патологий в структуре этой заболеваемости [5].

При тестировании сывороток пациентов с подозрением на ВГС недостаточно использовать скрининговые тест-системы, необходимо полное обследование образцов к разным белкам вируса. Полученные результаты позволят определить стадию заболевания, что важно для правильного выбора тактики лечения.

По данным клинических рекомендаций, скрининговые методы лабораторной диагностики хронического вирусного гепатита С основаны на выявлении anti-HCV. Если обнаружены anti-HCV, следует обязательно провести анализ на РНК ВГС. В случае, если анализ на РНК ВГС недоступен, допустимо провести тест на HCVsAg – этот антиген в сыворотке или плазме крови также является маркером репликации ВГС. В связи с тем, что метод ПЦР экономически дорогой и труднодоступный, для многих лабораторий вариант с определением HCVsAg остается наиболее предпочтительным. Распространенными тестами на HCVsAg являются лабораторные системы с использованием ИФА-метода.

Цель исследования – обосновать эффективность подтверждающих тестов для определения вирусного гепатита С методом ИФА после проведенного скринингового обследования, а также их достаточность при получении разных типов результатов при скрининге.

Задача исследования – установить референсные границы для получаемых скрининговым методом результатов.

Материал и методы

В исследовании мы использовали сыворотки пациентов краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер №1» (КГБУЗ КККВД №1), направленных на исследование на ВГС; были использованы следующие тест-системы для иммуноферментного анализа (ИФА) на ВГС (скрининг): «ИФА-ВГС тест-система иммуноферментная для выявления и подтверждения наличия антител к вирусу гепатита С. Комплект №1/2» (ЗАО «ЭКОлаб», РФ), «МилаЛаб-ИФА-Анти-HCV тест-система иммуноферментная для выявления антител к вирусу

гепатита С. Комплект №3» (ООО «НПО «Диагностические системы», РФ); тест-системы ИФА для подтверждения наличия ВГС: «ИФА-ВГС тест-система для выявления и подтверждения наличия антител к вирусу гепатита С. Комплект №2» и «Комплект №3» (ЗАО «ЭКОлаб», РФ).

Исследования проводились с помощью автоматического ИФА-анализатора «Lazurite» (Dynex Technologies, Inc. США).

После первичного качественного исследования методом ИФА 447 образцов тест-системой «МилаЛаб-ИФА-Анти-НСV» и 516 образцов – тест-системой «ИФА-ВГС. Комплект № 1/2» отбирались пробы, давшие положительный или сомнительный результат, которые исследовались повторно теми же тест-системами. Образцы, давшие дважды положительный результат, отбирались для исследования подтверждающими ИФА-тест-системами. Затем использовалась ИФА-тест-система для подтверждения наличия антител к ВГС путем выявления спектра антител к каждому из антигенов.

Результаты и обсуждение

На основании результатов скринингового метода «МилаЛаб-ИФА-Анти-НСV» было выявлено 72 положительных образца. Согласно инструкции производителя, оценка результатов исследования на наличие определяемых антител к вирусу гепатита С производилась следующим образом: оптическая плотность (ОП), измеряемая для каждого образца, сравнивалась с расчетной величиной ОП критической – средним значением суммы ОП отрицательного контроля (К-) и коэффициента, определяемого на предприятии-изготовителе. Таким образом, для дальнейшего исследования было отобрано 67 образцов, давших положительную реакцию.

Производитель предлагает оценивать результаты только как положительные или отрицательные; мы, в свою очередь, считаем, что ОП образца является информативным показателем в оценке полученного результата в работе клинициста. Поэтому нами был введен дополнительный критерий для оценки результата, который используется в диагностике других инфекций (например, при диагностике сифилиса методом ИФА). В данном исследовании мы оценивали результат как слабоположительный, если верхняя граница ОП была рассчитана по формуле: $ОП_{\text{слаб.положит}} = ОП_{\text{крит.}} + ОП_{\text{крит.}/2}$. Соответственно, при

оценке ОП 72 положительных образцов, 31 образец был отнесен к слабоположительным. Все слабоположительные и положительные образцы дополнительно исследовались: 30 проб – при помощи «ИФА-ВГС тест-система для выявления и подтверждения наличия антител к вирусу гепатит С. Комплект №2» ЗАО «ЭКОлаб», РФ, 42 пробы – при помощи «ИФА-ВГС» комплект №3» ЗАО «ЭКОлаб», РФ.

Перед применением подтверждающего теста «ИФА-ВГС тест-система для выявления и подтверждения наличия антител к вирусу гепатит С. Комплект №2», ЗАО «ЭКОлаб», РФ, исследуемые образцы сывороток крови были разделены на две группы: слабоположительные – с оптической плотностью (ОП) от 0,255 до 0,400 в количестве 30 (83,3%) и положительные – с ОП от 0,400 в количестве 5 (16,7%), $ОП_{\text{крит.}} 0,250$.

При применении «ИФА-ВГС тест-система для выявления и подтверждения наличия антител к вирусу гепатит С. Комплект №2» определялись 6 рекомбинантных белков, сорбированных отдельно на поверхности лунок: core-p, core-n, NS₃-p, NS₄-p, NS₄-n, NS₅-p.

Согласно интерпретации:

1. Если образец дал положительную реакцию только по какому-либо core-антигену (пептидному или рекомбинантному), то его необходимо считать сомнительным.
2. Если образец дал положительную реакцию по пептидным e- и core-антигенам, а также по рекомбинантному core-антигену, то его необходимо считать положительным.
3. Если образец дал положительную реакцию только по какому-либо NS-антигену, то его необходимо считать сомнительным.
4. Если образец дал положительную реакцию по разным NS-антигенам, то его необходимо считать положительным.
5. Если образец дал положительную реакцию только по какому-либо core-антигену (пептидному или рекомбинантному), а также по одному из NS-антигенов, то его необходимо считать положительным.

В группе положительных образцов все реакции подтверждающего теста дали положительный результат. В 100% случаев выявлены антитела одновременно к core-p и core-n, в 40% – выявлены антитела к NS₃-p и NS₄-p белкам.

На основании полученных данных подтверждающего теста образцы были разделены на следующие подгруппы (рис. 1):

Таблица 1 – Распределение положительных ответов подтверждающего антигенного теста при положительных результатах «ИФА-ВГС тест-система для выявления и подтверждения наличия антител к вирусу гепатит С. Комплект №2» ЗАО «ЭкоЛаб», РФ

Образцы	Данные, кач. метод (ОП)	core-p	core-n	NS ₃ -p	NS ₄ -p	NS ₄ -п	NS ₅ -p	Результат подтверждающего метода
Положительный 1	1,555	+	+	-	-	-	-	Положительный
Положительный 2	1,850	+	+	-	-	-	-	Положительный
Положительный 3	1,943	+	+	+	-	-	-	Положительный
Положительный 4	2,045	+	+	+	+	-	-	Положительный
Положительный 5	2,100	+	+	+	-	+	-	Положительный
Слабоположительный 1	0,257	-	-	+	-	-	-	Сомнительный
Слабоположительный 2	0,284	+	-	-	-	-	-	Сомнительный
Слабоположительный 3	0,300	+	-	+	-	-	-	Положительный
Слабоположительный 4	0,278	-	-	-	+	-	-	Сомнительный
Слабоположительный 5	0,325	+	-	-	+	-	-	Положительный
Слабоположительный 6	0,360	+	-	+	+	-	-	Положительный
Слабоположительный 7	0,380	-	+	+	-	-	-	Положительный
Слабоположительный 8	0,298	+	-	-	-	+	-	Положительный
Слабоположительный 9	0,345	+	-	-	+	-	-	Положительный
Слабоположительный 10	0,394	+	+	-	-	-	-	Положительный
Слабоположительный 11	0,267	-	-	-	+	-	-	Сомнительный
Слабоположительный 12	0,288	+	-	+	-	-	-	Положительный
Слабоположительный 13	0,335	+	-	-	+	-	-	Положительный
Слабоположительный 14	0,311	+	-	+	-	-	-	Положительный
Слабоположительный 15	0,280	+	-	-	-	-	-	Сомнительный
Слабоположительный 16	0,263	-	-	+	-	-	-	Сомнительный
Слабоположительный 17	0,375	+	+	-	-	+	-	Положительный
Слабоположительный 18	0,261	-	-	-	-	+	-	Сомнительный
Слабоположительный 19	0,278	-	-	-	+	-	-	Сомнительный
Слабоположительный 20	0,295	+	-	+	-	-	-	Положительный
Слабоположительный 21	0,348	+	-	+	+	-	-	Положительный
Слабоположительный 22	0,394	-	+	-	+	-	-	Положительный
Слабоположительный 23	0,364	+	-	+	-	+	-	Положительный
Слабоположительный 24	0,386	+	-	+	+	-	-	Положительный
Слабоположительный 25	0,328	+	-	-	+	-	-	Положительный

Примечание: core-n – синтетический пептид, содержащий антигенные детерминанты, кодируемые структурной областью генома ВГС; core-p – рекомбинантный белок, кодируемый структурной областью ВГС; NS – синтетический пептид и рекомбинантные белки, содержащие антигенные детерминанты, кодируемые неструктурной областью генома ВГС;

Подгруппа 1. Положительные образцы 1 и 2: выявлены core-p, core-n белки.

Подгруппа 2. Положительный образец 3: выявлены core-p, core-n, NS₃-p белки.

Подгруппа 3. Положительный образец 4: выявлены core-p, core-n, NS₃-p, NS₄-p белки.

Подгруппа 4. Положительный образец 5: выявлены core-p, core-n, NS₄-p белки.

У пациентов в подгруппах 1, 2 и 4 был установлен диагноз «хронический вирусный гепатит

С» (ХГС). У одного пациента в 3 группе был установлен диагноз ХГС, но в стадии обострения. Таким образом, даже при положительных результатах скринингового теста ВГС результаты подтверждающего теста могут нести дополнительную информативность, благодаря возможности определения наличия антител к группе NS-антигенов.

В группе образцов, охарактеризованных скрининговым тестом как слабоположительные,

на основании результатов подтверждающего теста 8 образцов были определены как сомнительные и 17 образцов – как положительные.

При использовании «ИФА-ВГС тест-система для выявления и подтверждения наличия антител к вирусу гепатит С. Комплект №2» (ЗАО «ЭкоЛаб», РФ) в слабopоложительных образцах были выявлены антитела к следующим антигенам:

1. Только к Core-p: 2 образца.
2. Только к NS₃-p: 1 образец.
3. Только к NS₄-p: 3 образца.
4. Только к NS₄-n: 2 образца.

У пациентов с антителами к core-p антигену был установлен диагноз ХГС. В остальных случаях требовался дальнейший поиск РНК ВГС с целью уточнения диагноза (на момент проведения исследования у этих пациентов не был установлен точный диагноз).

При обследовании положительных образцов с использованием «ИФА-ВГС тест-система для

выявления и подтверждения наличия антител к вирусу гепатит С. Комплект №2» были выявлены антитела к следующим антигенам:

1. Положительные только по антигенам группы core: 3 образца.
2. Положительные по антигенам группы core и NS: 16 образцов.
3. Положительные по антигенам группы NS: не выявлено.

У всех пациентов с положительной реакцией в подтверждающем тесте установлен диагноз ХГС.

Кроме того, был проведен корреляционный анализ результатов скринингового и подтверждающего тестов (последний выполнялся с использованием другой тест-системы ЗАО «ЭкоЛаб»: тест-система иммуноферментная для выявления и подтверждения наличия антител к вирусу гепатита С «ИФА-ВГС» с 2 рекомбинантными белками: core, NS). В данное исследование были включены 42 положительных образца с ОП от 0,300

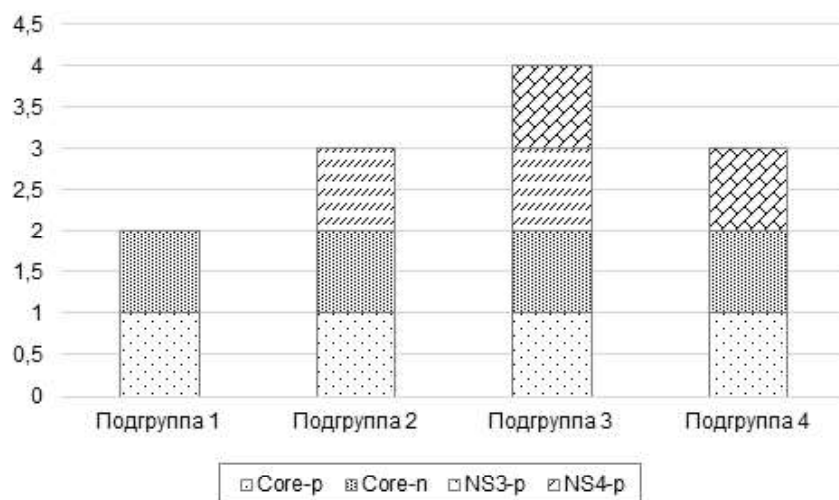


Рисунок 1 – Распределение антигенов подтверждающего теста при положительных результатах

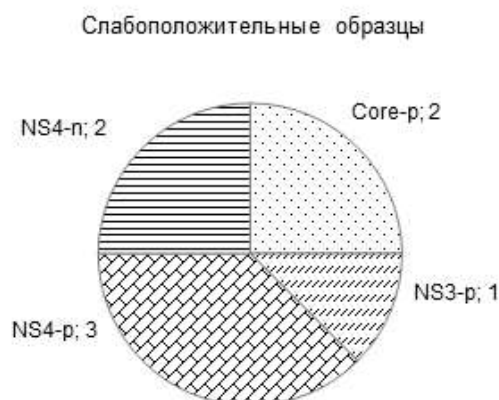


Рисунок 2 – Распределение антигенов подтверждающего теста в случае получения сомнительных результатов

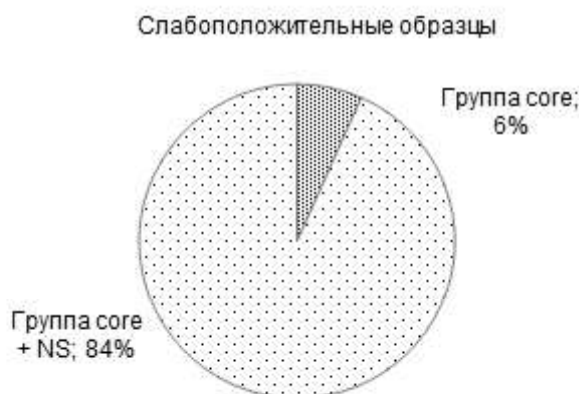


Рисунок 3 – Соотношение положительных реакций на антигены в подтверждающем тесте среди слабоположительных образцов

до 3,500, ОПкрит для core: 0,155, для NS: 0,151 (табл. 2).

На основании ОП образцов, полученных при скрининговом обследовании, результаты разделены на 3 группы: слабоположительные (с ОП от 0,300 до 1,000), положительные (от 1,000 до 2,000), положительные (от 2,000 и выше).

Согласно правилам интерпретации результатов тест-системы иммуноферментной для выявления и подтверждения наличия антител к вирусу гепатита С» «ИФА-ВГС»:

1. Образец следует учитывать как отрицательный (не содержащий антител к ВГС), если у него нет положительной реакции для каждой группы антигенов.

2. Образец следует учитывать как положительный (содержащий антитела к ВГС), если у него имеется положительная реакция для каждой группы антигенов или только по группе структурных антигенов (core) ВГС.

3. Образец с положительной реакцией только по группе неструктурных антигенов (NS) ВГС считается неопределенным.

В результате исследования данных образцов в подтверждающем тесте по антигенам core и NS были получены следующие результаты в соответствующих группах:

1. Слабоположительные образцы: с реакцией по core и NS белкам (в количестве 6 образцов); один образец с реакцией только на core (с ОП 0,913); один образец (с ОП 0,670), описанный как неопределенный, с реакцией только на NS белок; один отрицательный образец с ОП 0,315 при отсутствии реакции на core и NS белки (рис. 4).

Таким образом, при использовании подтверждающего теста образцы, давшие слабопо-

ложительную реакцию при скрининге, в 66,6% случаев были подтверждены как положительные. Положительные образцы с ОП от 1,000 до 2,000 были подтверждены в половине случаев.

При исследовании положительных образцов с ОП от 2,000 и выше, все они были подтверждены как положительные, из них положительными по core и NS белкам было 29 образцов, положительными только по белкам core – 3 образца.

Во всех сомнительных случаях для постановки диагноза ВГС результатов серологических тестов (скринингового и подтверждающего) недостаточно – требуется проведение ПЦР-диагностики.

Заключение

1. При получении любых слабоположительных и положительных результатов скринингового теста необходимо проводить дополнительные исследования с помощью подтверждающих тест-систем на 2 или более специфических антигена (для более четкого выявления серотипов) как более экономически выгодный и доступный аналог ПЦР.

2. При работе с подтверждающими тестами нами были получены сомнительные (неопределенные) результаты. Следовательно, такие образцы нужно подтверждать не только подтверждающими ИФА-тестами, но и использовать дополнительные, более специфичные методы, такие как ПЦР-диагностика (сомнительные результаты по core), иммуноблотинг (сомнительные результаты по NS).

3. Только по результатам ИФА-тестов невозможно окончательно установить наличие ВГС-инфекции.

Таблица 2 – Распределение выявленных антигенов в образцах, положительных по core и NS

Образцы	Данные, скрининговый метод (ОП)	Core	NS	Результат подтверждающего теста
Слабоположительный 1	0,766	+	+	положительный
Положительный 2	2,780	+	+	положительный
Положительный 3	2,700	+	+	положительный
Слабоположительный 4	0,670	–	+	неопределенный
Положительный 5	3,220	+	+	положительный
Слабоположительный 6	0,427	+	+	положительный
Положительный 7	3,005	+	+	положительный
Положительный 8	3,019	+	+	положительный
Положительный 9	3,064	+	+	положительный
Положительный 10	2,908	+	+	положительный
Положительный 11	1,167	+	+	положительный
Положительный 12	3,123	+	+	положительный
Положительный 13	1,253	–	–	отрицательный
Положительный 14	3,032	+	+	положительный
Слабоположительный 15	0,378	+	+	положительный
Положительный 16	2,845	+	+	положительный
Слабоположительный 17	0,315	–	–	отрицательный
Положительный 18	2,960	+	+	положительный
Положительный 19	2,494	+	+	положительный
Положительный 20	2,376	+	+	положительный
Положительный 21	2,316	+	+	положительный
Положительный 22	2,552	+	+	положительный
Положительный 23	2,682	+	+	положительный
Положительный 24	2,345	+	+	положительный
Положительный 25	2,308	+	+	положительный
Положительный 26	2,705	+	+	положительный
Положительный 27	2,155	+	–	положительный
Положительный 28	1,431	+	+	положительный
Положительный 29	2,672	+	+	положительный
Положительный 30	2,660	+	+	положительный
Положительный 31	2,813	+	+	положительный
Положительный 32	2,542	+	+	положительный
Положительный 33	2,418	+	+	положительный
Положительный 34	2,758	+	+	положительный
Положительный 35	2,741	+	+	положительный
Положительный 36	2,779	+	+	положительный
Положительный 37	1,093	–	–	отрицательный
Слабоположительный 38	0,913	+	–	положительный
Положительный 39	2,546	+	+	положительный
Положительный 40	2,383	+	+	положительный
Положительный 41	2,432	+	–	положительный
Положительный 42	2,511	+	–	положительный

Примечание: core – рекомбинантный белок, кодируемый структурной областью ВГС; NS – рекомбинантные белки (NS3, NS4, NS5), содержащие антигенные детерминанты, кодируемые неструктурной областью генома ВГС.

4. Не всегда подтверждающие тесты дают положительные результаты, что приводит к необходимости использования метода ПЦР как более

чувствительного и специфичного, поэтому подтверждающие тесты являются звеном диагностической цепочки, приводящим к удорожанию про-

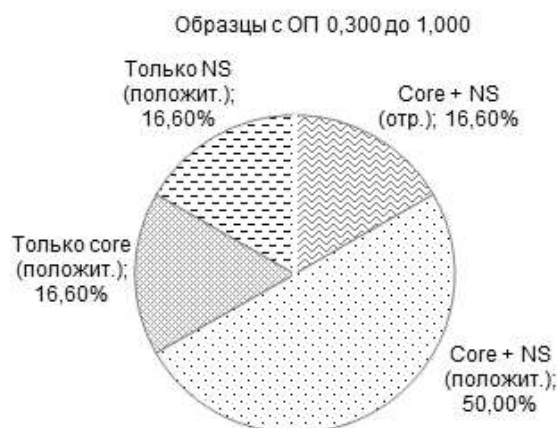


Рисунок 4 – Распределение реакций на антигены core и NS в подтверждающем тесте для группы слабоположительных образцов



Рисунок 5 – Распределение реакций на антигены core и NS в подтверждающем тесте для первой группы положительных образцов

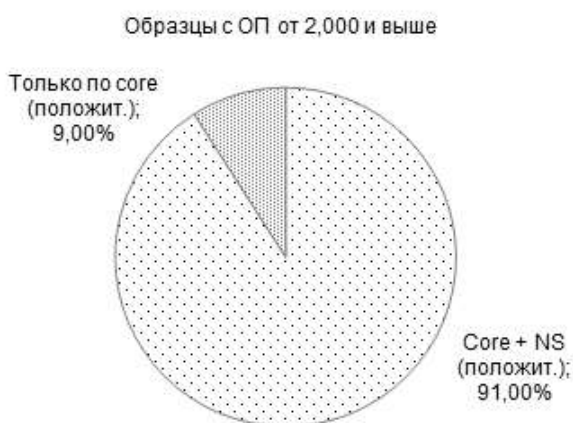


Рисунок 6 – Распределение реакций на антигены core и NS в подтверждающем тесте для второй группы положительных образцов

ведения исследований. В нашем исследовании при всех выявленных слабоположительных результатах (от 0,255 до 0,400 единиц ОП) скринингового обследования на вирусный гепатит С должен быть использован метод ПЦР, без необходимости применения подтверждающего ИФА-теста.

5. На сегодняшний день не описано референсных границ между слабоположительным (неопределенным) и положительным результатами ИФА-тестов. Благодаря сформированным нами референсным границам результаты скрининговых исследований для дальнейшей диагностики могут направляться в централизованные лаборатории, что позволит сделать диагностику вирусного гепатита С более точной и доступной. Для получения более достоверной информации о референсных границах необходимо проводить дальнейшие расширенные исследования.

Литература

1. Борисовская, А. О. Анализ заболеваемости острым и хроническим вирусным гепатитом С за 2006-2017 гг. / А. О. Борисовская, Н. А. Заяц // Бюл. мед. Интернет-конф. 2020. Т. 10, № 1. С. 7.
2. Заболеваемость населения социально-значимыми болезнями [Электронный ресурс] / Федер. служба гос. статистики. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/search?q=%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%B5%D0%BC%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C+%D0%BD%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F+%D1%81%D0%BE%D1%86%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE-%D0%B7%D0%BD%D0%B0%D1%87%D0%B8%D0%BC%D1%8B%D0%BC%D0%B8+%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8F%D0%BC%D0%B8&date_from=&content=on&date_to=&search_by=all&sort=relevance. Дата доступа: 18.01.2024.
3. Статистический сборник 2020 г. [Электронный ресурс] / Краснояр. краевой мед. информ.-аналит. центр. Режим доступа: https://www.kmiac.ru/statistics/?ELEMENT_ID=125. Дата доступа: 18.01.2024.
4. Притулина, Ю. Г. Журнал вестник новых медицинских технологий Гепатит С у пожилых людей / Ю. Г. Притулина, С. Е. Прокопенко // Вестн. новых мед. технологий. 2021. Т. 28, № 1. С. 22–25. doi: 10.24412/1609-2163
5. Алгоритм применения тестов для подтверждения результатов скрининга антител к вирусу гепатита С / А. А. Потапова [и др.] // Новости «Вектор-Бест». 2017. № 1 (83). С. 8–11.
6. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. Вып. 11 / под ред. В. И. Покровского, А. А. Тотоляна. Санкт-Петербург : ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2018. 112 с.

Поступила 02.06.2023 г.
Принята в печать 20.12.2023 г.

References

1. Borisovskaya AO, Zayats NA. Analysis of the incidence of acute and chronic viral hepatitis C for the years 2006-2017. *Byul Med Internet-konf.* 2020;10(1):7. (In Russ.)
2. Feder sluzhba gos statistiki. Incidence of socially significant diseases in the population. Available from: https://rosstat.gov.ru/search?q=%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%B5%D0%BC%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C+%D0%BD%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F+%D1%81%D0%BE%D1%86%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE-%D0%B7%D0%BD%D0%B0%D1%87%D0%B8%D0%BC%D1%8B%D0%BC%D0%B8+%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8F%D0%BC%D0%B8&date_from=&content=on&date_to=&search_by=all&sort=relevance. [Accessed 18th January 2024]. (In Russ.)
3. Krasnoyarsk Kraevoi med inform-analit tsentr. Statistical Compendium 2020. Available from: https://www.kmiac.ru/statistics/?ELEMENT_ID=125. [Accessed 18th January 2024]. (In Russ.)
4. Pritulina YuG, Prokopenko SE. Hepatitis C in the Elderly. *Vestn Novykh Med Tekhnologii.* 2021;28(1):22-5. (In Russ.). doi: 10.24412/1609-2163
5. Potapova AA, Shulgina MM, Ermolaeva MI, Syuch NI. Algorithm for application of tests to confirm hepatitis C virus antibody screening results. *Novosti Vektor-Best.* 2017;(1(83)):8-11. (In Russ.)
6. Pokrovskiy VI, Totolyan AA, red. Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review. Vol. 11. St. Petersburg, RF: FBUN NIEM im Pastera; 2018. 112 p. (In Russ.)

Submitted 02.06.2023

Accepted 20.12.2023

Сведения об авторах:

В.Г. Попов – зав. клинико-серологической лабораторией, Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер №1; преподаватель фармацевтического колледжа, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, <https://orcid.org/0000-0002-4781-2028>;

Ю.Ю. Винник – главный врач Красноярского краевого кожно-венерологического диспансера №1; д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии им. проф. В.И. Прохоренкова с курсом косметологии и ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого;

А.А. Петров – биолог клинико-серологической лаборатории, Красноярский краевой кожно-венерологический диспансер №1;

А.В. Шульмин – д.м.н., профессор, зав. кафедрой организации и экономики фармации, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, e-mail: gydwin@bk.ru – Шульмин Андрей Владимирович.

Information about authors:

V.G. Popov – head of the clinical serological laboratory, Krasnoyarsk Regional Clinical Dermatovenerology dispensary No. 1; teacher of the pharmaceutical college, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, <https://orcid.org/0000-0002-4781-2028>;

Y.Y. Vinnik – Doctor of Medical Sciences, chief physician of Krasnoyarsk Regional Dermatovenerology Dispensary No. 1; professor of the Chair of Dermatovenerology named after Prof. V.I. Prokhorenkov with the course of cosmetology and PD; Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky;

A.A. Petrov – biologist of the clinical serological laboratory; Krasnoyarsk Regional Dermatovenerology Dispensary No.1;

A.V. Shulmin – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Organization and Economics of Pharmacy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, e-mail: gydwin@bk.ru – Andrey V. Shulmin.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.6.69>

Активность иммунной системы у пациентов с болезнью Паркинсона, перенесших COVID-19

А.В. Бойко¹, М.М. Селицкий¹, В.В. Пономарев¹, И.В. Дорошкевич²

¹Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение здравоохранения «5-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №6. – С. 69-75.

Immune system activity in patients with Parkinson's disease who have had COVID-19

A.V. Boika¹, M.M. Sialitski¹, V.V. Ponomarev¹, I.V. Doroshkevich²

¹Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Establishment "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

²Healthcare Institution "The 5th City Clinical Hospital", Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(6):69-75.

Резюме.

Согласно современным научным представлениям основными причинами, которые лежат в основе клинических проявлений болезни Паркинсона (БП), являются дегенерация нейронов (особенно дофаминергических нейронов черной субстанции), а также чрезмерное накопление и агрегация нейронального белка α -синуклеина (α -син). Нейрональная патология, наблюдаемая при БП, сопровождается повышенным уровнем провоспалительных маркеров, вырабатываемых различными типами клеток, микроглиозом и астроглиозом в центральной нервной системе, а также дисрегуляцией популяций моноцитов в крови.

Цель – исследовать показатели клеточного иммунитета у пациентов с БП, перенесших COVID-19.

Материал и методы. Исследуемы группы: «1» – пациенты, перенесшие COVID-19 (n=55), группа «2» – не болевшие COVID-19 (n=30). С помощью соответствующих наборов в сыворотке крови оценивалось абсолютное (абс) и процентное соотношение (%) иммунных клеток.

Результаты. В группе «1» было 5 показателей иммунитета, величины которых были в пределах нормы только в ней, но не в группе «2» (наивные CD4+ Т-клетки %, претерминально-дифференцированные эффекторные CD4+ Т-клетки %, терминально-дифференцированные эффекторные CD4+ Т-клетки (абс и %) и ПРФК симулированная. А в группе «2» – только два: активированные Т-лимфоциты абс и центральные CD4+ Т-клетки памяти %. Статистически значимые отличия между группами были выявлены по следующим показателям: активированные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+), %; терминально-дифференцированные эффекторные CD4+ Т-клетки (CD62L-CD45RA+), абс; наивные CD8+ клетки (CD62L+CD45RA+), %; наивные CD8+ Т-клетки (CD62L+CD45RA+), абс.; терминально-дифференцированные эффекторные CD8+ Т-клетки памяти (CD62L-CD45RA+), %.

Заключение. Наши результаты независимо подтверждают международные данные о схожих изменениях иммунограммы у пациентов с БП. Ряд комбинаций показателей субпопуляций Т-клеток могут быть маркером иммунного ответа у пациентов с БП на COVID-19. Требуется дополнительные исследования для выявления связи между полученными статистически значимыми изменениям с особенностями клинического течения БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, иммунограмма, COVID-19, Т-клетки.

Abstract.

According to modern scientific concepts, the main reasons that underlie the clinical manifestations of Parkinson's disease (PD) are neuronal degeneration (especially dopaminergic neurons of the substantia nigra) and excessive accumulation and aggregation of the neuronal protein α -synuclein (α -syn). Neuronal pathology observed in PD is accompanied by increased

levels of proinflammatory markers produced by various cell types, microgliosis and astrogliosis in the central nervous system, as well as dysregulation of monocyte populations in the blood.

Objectives. To study the indicators of cellular immunity in patients with PD who have had COVID-19.

Material and methods. Groups studied were: “1” – patients who had had COVID-19 (n=55), group “2” – those who hadn’t had COVID-19 (n=30). Using appropriate kits, the absolute (abs) and percentage (%) values of the immune cells were assessed in the blood serum.

Results. In group “1” there were 5 normal indicators that were not within the “normal” range in group “2” (naive CD4+ T cells %, pre-terminally differentiated effector CD4+ T cells %, terminally differentiated effector CD4+ T cells (abs and %) and simulated PRFC. And group “2” had only two: activated T lymphocytes abs and central CD4+ T memory cells %. Statistically significant differences between the groups were identified according to the following indicators: activated T lymphocytes (CD3+HLA -DR+), %; terminally differentiated effector CD4+ T cells (CD62L-CD45RA+), abs.; naive CD8+ cells (CD62L+CD45RA+), %; naive CD8+ T cells (CD62L+CD45RA+), abs.; terminally differentiated effector CD8+ memory T cells (CD62L-CD45RA+), %.

Conclusions. Our results independently confirm international data on similar changes in the immunogram of the patients with PD. A number of combinations of indicators of T cell subpopulations may be a marker of the immune response in patients with PD to COVID- 19. Further research is required to identify the relationship between the obtained statistically significant changes and the characteristics of the clinical course of PD.

Keywords: *Parkinson’s disease, immunogram, COVID-19, T cells.*

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – второе по распространенности нейродегенеративное заболевание после болезни Альцгеймера, которым болеет более 6 миллионов человек во всем мире. Симптоматика БП обычно характеризуется двигательной дисфункцией, включающей в себя брадикинезию, тремор и ригидность. Однако немоторные симптомы этого грозного необратимого заболевания часто проявляются задолго до клинического диагноза и включают потерю обоняния, нарушение сна (например, расстройство поведения в фазе быстрого сна), запор и депрессию [1]. Согласно современным научным представлениям, основными причинами, которые, как полагают, лежат в основе этих нарушений, являются дегенерация нейронов (особенно дофаминергических нейронов черной субстанции), а также чрезмерное накопление и агрегация нейронального белка α -синуклеина (α -син) [2]. Нейрональная патология, наблюдаемая при БП, сопровождается повышенным уровнем провоспалительных маркеров, вырабатываемых различными типами клеток [3], микроглиозом и астроглиозом в центральной нервной системе (ЦНС) [4], а также дисрегуляцией популяций моноцитов в крови [5]. Повышенное воспалительное состояние биологических тканей и жидкостей у пациентов с БП не ограничивается только клетками врожденного иммунитета. В некоторых исследованиях при аутопсии ткани головного мозга у пациентов с БП была

показана повышенная инфильтрация Т-клеток CD4 и CD8. Кроме этого, отмечена аномальная частота Т-клеток в крови по сравнению со здоровыми лицами [6]. Последующие результаты научных исследований расширили знания о потенциальной воспалительной природе Т-клеток при БП и показали, что у некоторых пациентов имеется увеличение количества циркулирующих α -син-специфичных Т-клеток [7]. Т-клеточные реакции, специфичные для α -син, связаны с болезнью Паркинсона, развивающейся в молодом возрасте, и выявляются за годы до дебюта клинических симптомов [8].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что коронавирус SARS-CoV-2 обладает нейротропными свойствами. Также вирус SARS-CoV-2, как и другие вирусы, может вызывать иммунные нарушения, которые клинически проявляются в виде следующих неврологических заболеваний: острое нарушение мозгового кровообращения, спектра демиелинизирующих растройств, эпилепсии [9]. К настоящему времени описаны случаи развития делирия, менингита/энцефалита, острого поперечного миелита в дебюте и/или на фоне развернутого течения COVID-19 [9].

Наши собственные данные наблюдений за пациентами с БП показывают, что инфекция COVID-19 способна дать толчок к прогрессированию уже имеющихся симптомов БП, а также способствовать появлению новых моторных и немоторных симптомов, усилить потребность в увеличении дозы препаратов леводопы [10]. При

этом у ряда лиц дебют БП происходит после перенесенной COVID-19.

Цель – исследовать показатели клеточного иммунитета у пациентов с БП, перенесших COVID-19.

Материал и методы

Проведение исследования было одобрено независимыми этическими комитетами организаций здравоохранения. Для взятия сыворотки крови приглашались пациенты с БП, которые ранее находились на стационарном лечении в неврологических отделениях, консультировались в отделе по внебюджетной деятельности УЗ 5-я ГКБ или обращались за медицинской помощью на кафедру неврологии и нейрохирургии ГУО БелМАПО. После уточнения анамнеза по перенесенному COVID-19 пациенты были разделены на две группы: «1» – пациенты, перенесшие COVID-19 (n=55), «2» – пациенты, не болевшие COVID-19 (n=30). С помощью соответствующих наборов в сыворотке крови оценивалось абсолютное (абс) и процентное соотношение (%) следующих иммунных клеток: лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD3+CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+), НКТ-клеток (CD3+CD16+/CD56+), НК-клеток (CD3-CD16+/CD56+), Т-регуляторных клеток (CD4+CD25hiCD127-), В-лимфоцитов (CD19+), В1-лимфоцитов (CD19+CD5+), В-клеток памяти (CD19+CD5-CD27+), наивных CD4+ Т-клеток (CD62L+CD45RA+), центральных CD4+ Т-клеток памяти (CD62L+CD45RA-), претерминально-дифференцированных эффекторных CD4+ Т-клеток (CD62L-CD45RA-), терминально-дифференцированных эффекторных CD4+ Т-клеток (CD62L-CD45RA+), наивных CD8+ клеток (CD62L+CD45RA+), центральных CD8+ Т-клеток памяти (CD62L+CD45RA-), центральных CD8+ Т-клеток памяти (CD62L+CD45RA-), претерминально-дифференцированных эффекторных CD8+ Т-клеток памяти (CD62L-CD45RA-), терминально-дифференцированных эффекторных CD8+ Т-клеток памяти (CD62L-CD45RA+), а также процентное соотношение продукции реактивных форм кислорода (ПРФК спонтанная) и ПРФК стимулированная ФМА. При обработке полученных данных применяли непараметрические методы биомедицинской статистики. Т-критерий Манна–Уитни (Mann-

Whitney test, U-тест) использовали для сравнения двух групп. Результаты представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентиля (Me, Q25-Q75). Уровень значимости р приняли равным 0,1, что является приемлемым при проведении предварительных медико-биологических исследований.

Результаты

При анализе иммунограммы мы обратили внимание на следующие аспекты. В первых, при сравнении полученных данных (представленных в виде Me, Q25-Q75) с показателями нормы были обнаружены отклонения или только Me ряда показателей с одним из Q (Q25 или Q75), характеризующего распределение данного показателя, за интервал нормы или только отклонение одного из двух Q. При этом в группах «1» и «2» определялись также показатели, которые не выходили за границы нормы. В группе «1» это наблюдались в величинах, характеризующих следующие клетки: лейкоциты, лимфоциты (абс и %), НКТ-клетки (абс и %), НК-клетки абс, В-лимфоциты %, В1-лимфоциты %, В-клетки памяти (абс и %), наивные CD4+ Т-клетки %, претерминально-дифференцированные эффекторные CD4+ Т-клетки %, терминально-дифференцированные эффекторные CD4+ Т-клетки (абс и %), претерминально-дифференцированные эффекторные CD8+ Т-клетки памяти %, терминально-дифференцированные эффекторные CD8+ Т-клетки памяти %, а также ПРФК спонтанная и симулированная. В группе «2» нормальные результаты были получены при исследовании следующих показателей: лейкоциты, лимфоциты (абс и %), активированные Т-лимфоциты абс, НКТ-клетки (абс и %), НК-клетки абс, В-лимфоциты %, В1-лимфоциты %, В-клетки памяти (абс и %), центральные CD4+ Т-клетки памяти %, претерминально-дифференцированные эффекторные CD8+ Т-клетки памяти %, терминально-дифференцированные эффекторные CD8+ Т-клетки памяти %, а также ПРФК спонтанная. При исключении в группах «1» и «2» одинаковых нормальных показателей мы получили, что в группе «1» имелось 5 показателей иммунитета, величины которых не были в пределах «нормы» в группе «2» (наивные CD4+ Т-клетки %, претерминально-дифференцированные эффекторные CD4+ Т-клетки %, терминально-дифференцированные эффекторные CD4+ Т-клетки (абс и %) и ПРФК симулиро-

ванная. А в группе «2» – только два: активированные Т-лимфоциты абс и центральные CD4+ Т-клетки памяти %.

Во-вторых, статистически значимые различия между исследуемыми группами были выявлены только по следующим показателям: активированные Т-лимфоциты, %; терминально-дифференцированные эффекторные CD4+ Т-клетки, абс; наивные CD8+ клетки, %; наивные CD8+ Т-клетки, абс.; терминально-дифференцированные эффекторные CD8+ Т-клетки памяти, %. Полученные в группах значения показателей и результаты сравнения полученных величин, статистического анализа, представлены в таблице 1.

Полученные результаты, представленные в таблице 1, свидетельствуют о наличии статистически значимых отличий ($p < 0,1$) по показателям только Т-клеточного звена иммунитета между исследуемыми группами. При этом в обеих группах было снижено значение Me по показателю «наивные CD8+ клетки (CD62L+CD45RA+), %», что можно интерпретировать как изменение, характерное для иммунограммы пациентов с БП и не связано с перенесенной COVID-19. Более низкие показатели терминально-дифференцированных эффекторных CD4+ Т-клеток (CD62L-CD45RA+), абс.; наивных CD8+ клеток (CD62L+CD45RA+), %; наивных CD8+ Т-клеток (CD62L+CD45RA+), абс в группе «1», чем в группе «2», а также более высокие показатели активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+), % и терминально-дифференцированных эффекторных CD8+ Т-клеток памяти (CD62L-CD45RA+), % в группе «1», чем в группе «2» можно рассматривать маркером перенесенной COVID-19 у пациентов с БП.

Известно, что Т-активированные лимфоциты с фенотипом CD3+HLA-DR+ (активированные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+)) являются маркером поздней активации иммунитета, показателем его гиперреактивности. Их величина свидетельствует о выраженности и силе иммунного ответа. Учитывая, что основной функцией наивных Т-клеток является реакция на патогены, прежде неизвестные иммунной системе организма, то из полученных нами результатов можно говорить о снижении данной способности иммунитета у лиц с БП (как болевших, так и неболевших COVID-19). После того как наивные Т-клетки распознают антиген, они становятся активированными, начинают активно делиться, образуя клон. А уже некоторые из клеток этого клона превращаются в эффекторные Т-клетки, которые выполняют функции, специфичные для данного типа лимфоцита. Учитывая более высокий уровень терминально-дифференцированных эффекторных CD8+ Т-клеток памяти среди лиц группы «1» можно предположить, что данное заболевание, возможно, не влияет на дифференцировку в эту субпопуляцию Т-лимфоцитов.

Обсуждение

Полученные нами данные об изменении иммунограммы у лиц с БП согласуются с результатами нескольких научных групп, которые наблюдали и сообщали о нарушениях регуляции и провоспалительных реакциях Т-клеток, обнаруженных у людей с БП [11, 12]. Представленные этими авторами данные свидетельствовали о повышенном уровне антиген-экспериментирован-

Таблица 1 – Показатели иммунограммы пациентов с болезнью Паркинсона, со статистически значимым отличием между исследуемыми группами

Показатели	Группа 1	Группа 2	T-критерий Манна–Уитни (z / p-value)
Активированные Т-лимфоциты, % (н.в.=3,5-12,4)	4,9 [3,4; 8,3]	4,2 [2,65; 5,05]	1,87 / 0,061
Терминально-дифференцированные эффекторные CD4+ Т-клетки, абс. (н.в.= 0,01-0,05)	0,023 [0,009; 0,061]	0,039 [0,18; 0,76]	-1,87 / 0,061
Наивные CD8+ клетки, % (н.в.=8,3-17,1)	3,9 [2,4; 5,5]	4,75 [3,25; 7,25]	-1,96 / 0,051
Наивные CD8+ Т-клетки, абс (н.в.=0,15-0,38)	0,048 [0,027; 0,087]	0,067 [0,04; 0,11]	-1,75 / 0,08
Терминально-дифференцированные эффекторные CD8+ Т-клетки памяти, % (н.в.=3,4-14,6)	7,2 [4,8; 11,1]	4,95 [4; 7,85]	2,16 / 0,03

Примечание: н.в. – нормальная величина.

ных Т-клеток, а также увеличении количества $IFN-\gamma$, полученного из Т-клеток, $IL-4$ и $IL-17$.

Ряд русскоязычных научных публикаций свидетельствует об интересе отечественных ученых к изучению субпопуляционного состава лимфоцитов и клеток врождённого иммунитета у пациентов с БП [13, 14]. Представляют интерес данные Бочарова Е.В. и соавт. [13], которые обнаружили снижение общего числа Т-лимфоцитов ($CD3+$), преимущественно за счёт Т-хелперов ($CD4+$), $CD4+/CD8+$ -иммунорегуляторного индекса, а также снижение В-лимфоцитов ($CD20+$) и количества лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR (антигены HLA II), что сочеталось с увеличением количества лимфоцитов с экспрессией рецептора к ИЛ-2 ($CD25+$) и количества клеток, несущих на мембране $CD95+$ — маркер готовности к апоптозу. Полученными нами данные также показали снижение Т-лимфоцитов ($CD3+$), Т-хелперов ($CD3+CD4+$) и цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3+CD8+$). Однако число ряда клонов клеток их последующей дифференцировки было в норме (терминально-дифференцированные эффекторные $CD4+$ Т-клетки абс. в группе «1», например). Также в нашей работе показаны нормальные величины В-лимфоцитов %, В1-лимфоцитов %, В-клеток памяти (абс и %), что подтверждает результаты работ Красакова И.В. и соавт. [14].

Известны работы, в которых показано, что количество Т-лимфоцитов меняется в процессе прогрессирования нейродегенерации при БП. Более того, показана взаимосвязь уровня так называемых α -синуклеин-реактивных Т-лимфоцитов со стадией заболевания, возрастом пациента, а также дозой леводопы [8]. α -Синуклеин-реактивные Т-лимфоциты появляются на премоторной стадии БП, достигают максимума на этапе развития моторных симптомов и значительно снижаются на развёрнутых стадиях.

Ряд исследователей предполагает, что инфильтрация $CD8+$ Т-клетками предшествует клиническим симптомам БП, протекает параллельно прогрессирующей гибели нейронов и синуклеинопатии [15].

Современные научные данные свидетельствуют о длительно текущих изменениях иммунограммы у лиц, перенесших COVID-19 в виде нарушений Т-клеточного звена, преимущественно по $CD8+$ Т-клеткам, а также повышенную продукцию цитокинов типа 1 и интерлейкина-17 ($IL-17$) [16]. При этом авторы сообщают, что вос-

становление субпопуляций В-клеток коррелирует с восстановлением ряда клинических проявлений заболевания. Наши данные свидетельствуют о статистически значимых отличиях между лицами, перенесшими и неперенесшими COVID-19 только по уровню субпопуляций Т-клеток. При повторном анализе собранных данных мы не обнаружили у лиц группы «1» остаточных жалоб после COVID-19.

Оценка влияния COVID-19 на БП нуждается в объединении и анализе существующих данных. Потенциальные связи между риском БП и инфекционными триггерами исследовались в прошлом и включают ассоциации с гриппом, коронавирусом и вирусом Эпштейна-Барра (ВЭБ) [17]. В то время как эти работы в основном касались неспецифических исходных Т-клеточных ответов при БП, ряд исследователей решили проверить, существует ли общая повышенная чувствительность Т-клеток у людей с БП по сравнению со здоровыми лицами того же возраста в отношении общих бактериальных/вирусных антигенов (эти общие антигены включали коронавирусы простуды, риновирус, респираторно-синцитиальный вирус, ифлуэнце, цитомегаловирус, вирус ветряной оспы, коклюша и столбнячный анатоксин. Учёные подвергли воздействию патоген-специфических пептидных пулов, которые являются мишенями Т-клеточных ответов, моноклеарные клетки периферической крови пациентов с БП и здоровых лиц соответствующего возраста. Полученные авторами результаты не обнаружили различия в активации антигенспецифических Т-клеток между исследуемыми группами [17]. Эти результаты позволяют предположить, что воспалительный профиль, связанный с БП, не влияет на иммунный ответ на часто встречающиеся патогены и мишени вакцин, поскольку циркулирующие Т-клетки, специфичные для нескольких бактериальных/вирусных мишеней, имели одинаковые ответы во всех группах, что подтверждает мнение о том, что общие ответы Т-клеток схожи между здоровыми лицами и людьми с БП.

Заключение

Наши результаты независимо подтверждают международные данные о схожих изменениях иммунограммы у пациентов с БП. Маркером иммунного ответа у пациентов с БП на COVID-19 могут быть более низкие показатели терминально-диф-

ференцированных эффекторных CD4+ Т-клеток (CD62L-CD45RA+), абс.; наивных CD8+ клеток (CD62L+CD45RA+), %; наивных CD8+ Т-клеток (CD62L+CD45RA+), абс, а также более высокие показатели активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+), % и терминально-дифференцированных эффекторных CD8+ Т-клеток памяти (CD62L-CD45RA+), %. Требуется дополнительное исследование для выявления связи полученных статистически значимых изменений с особенностями клинического течения БП.

Источник финансирования: работа осуществлена в рамках выполнения НИОК(Т)Р по заданию 1.4 «Разработать алгоритм прогнозирования течения неврологических заболеваний (рассеянный склероз, воспалительные полинеuropатии, болезнь Паркинсона) у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19)» Государственной программы научных исследований «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки» (срок выполнения: 2021-2023 гг., № госрегистрации: 20210704).

Source of financing. The work was carried out as a part of the Research Project according to assignment 1.4 "To develop an algorithm for predicting the course of neurological diseases (multiple sclerosis, inflammatory polyneuropathies, Parkinson's disease) in patients who have suffered coronavirus infection (COVID-19)" of the State Scientific Research Program "Translational Medicine", subprogram 4.2 "Fundamental aspects of medical science" (date for implementation: 2021-2023, State Registration No. 20210704).

Литература

1. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease / E. Tolosa [et al.] // Lancet Neurol. 2021 May. Vol. 20, N 5. P. 385–397.
2. Kalia, L. V. Parkinson's disease / L. V. Kalia, A. E. Lang // Lancet. 2015 Aug. Vol. 386, N 9996. P. 896–912.

References

1. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2021 May;20(5):385-97. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2
2. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet. 2015 Aug 29;386(9996):896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3

3. Innate and adaptive immune responses in Parkinson's disease / A. M. Schonhoff [et al.] // Prog. Brain Res. 2020. Vol. 252. P. 169–216.
4. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia / S. A. Liddelov [et al.] // Nature. 2017 Jan. Vol. 541, N 7638. P. 481–487.
5. Alterations in blood monocyte functions in Parkinson's disease / S. K. Nissen [et al.] // Mov. Disord. 2019 Nov. Vol. 34, N 11. P. 1711–1721.
6. Dysregulation of the adaptive immune system in patients with early-stage Parkinson disease / Z. Yan [et al.] // Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2021 Jul. Vol. 8, N 5. Art. e1036.
7. β -Synuclein-reactive T cells induce autoimmune CNS grey matter degeneration / D. Lodygin [et al.] // Nature. 2019 Feb. Vol. 566, N 7745. P. 503–508.
8. α -Synuclein-specific T cell reactivity is associated with preclinical and early Parkinson's disease / C. S. Lindestam Arlehamn [et al.] // Nat. Commun. 2020 Apr. Vol. 11, N 1. P. 1875.
9. Central Nervous System Manifestations Associated with COVID-19 / A. A. Divani [et al.] // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2020 Oct. Vol. 20, N 12. P. 60.
10. Болезнь Паркинсона, ассоциированная с COVID-19 / М. М. Селицкий [и др.] // Неврология и нейрохирургия. Восточ. Европа. 2021. № 3 (11). С. 344–354.
11. Lymphocyte populations in Parkinson's disease and in rat models of parkinsonism / J. Bas [et al.] // J. Neuroimmunol. 2001 Feb. Vol. 113, N 1. P. 146–152.
12. CD4+ regulatory and effector/memory T cell subsets profile motor dysfunction in Parkinson's disease / J. A. H. Saunders // J. Neuroimmune. Pharmacol. 2012 Dec. Vol. 7, N 4. P. 927–938.
13. Нарушение иммунной и антиоксидантной защиты при болезни Паркинсона / Е. В. Бочаров [и др.] // Патогенез. 2012. Т. 10, № 1. С. 34–38.
14. Особенности показателей врождённого и адаптивного иммунитета у пациентов с болезнью Паркинсона / И. В. Красаков [и др.] // Анналы клин. и эксперим. неврологии. 2022. Т. 16, № 1. С. 14–23.
15. Terrabuiu, E. The role of the CD8+ T cell compartment in ageing and neurodegenerative disorders / E. Terrabuiu, E. Zenaro, G. Constantin // Front Immunol. 2023 Jul. Vol. 14. Art. 1233870.
16. Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients / H. A. Shuwa [et al.] // Med. 2021 Jun. Vol. 2, N 6. 720–735.
17. Unaltered T cell responses to common antigens in individuals with Parkinson's disease / G. P. Williams [et al.] // J. Neurol. Sci. 2023 Jan. Vol. 444. Art. 120510.

Поступила 09.10.2023 г.

Принята в печать 20.12.2023 г.

487. doi: 10.1038/nature21029
5. Nissen SK, Shrivastava K, Schulte C, Otzen DE, Goldeck D, Berg D, et al. Alterations in blood monocyte functions in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2019 Nov;34(11):1711-21. doi: 10.1002/mds.27815
 6. Yan Z, Yang W, Wei H, Dean MN, Standaert DG, Cutter GR, et al. Dysregulation of the adaptive immune system in patients with early-stage Parkinson disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Jul;8(5):e1036. doi: 10.1212/NXI.0000000000001036
 7. Lodygin D, Hermann M, Schweingruber N, Flügel-Koch C, Watanabe T, Schlosser C, et al. β -Synuclein-reactive T cells induce autoimmune CNS grey matter degeneration. *Nature.* 2019 Feb;566(7745):503-8. doi: 10.1038/s41586-019-0964-2
 8. Lindestam Arlehamn CS, Dhanwani R, Pham J, Kuan R, Frazier A, Dutra JR, et al. α -Synuclein-specific T cell reactivity is associated with preclinical and early Parkinson's disease. *Nat Commun.* 2020 Apr;11(1):1875. doi: 10.1038/s41467-020-15626-w
 9. Divani AA, Andalib S, Biller J, Napoli MD, Moghimi N, Rubinos CA, et al. Central Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020 Oct;20(12):60. doi: 10.1007/s11910-020-01079-7
 10. Selitskiy MM, Vist EV, Ponomarev VV, Boyko AV, Malkov AB, Mazurenko EV. Parkinson's disease associated with COVID-19. *Nevrologiya Neurokhirurgiya Vostochno Evropa.* 2021;(3(11)):344-54. (In Russ.). doi: 10.34883/PI.2021.11.3.047
 11. Bas J, Calopa M, Mestre M, Mollevi DG, Cutillas B, Ambrosio S, et al. Lymphocyte populations in Parkinson's disease and in rat models of parkinsonism. *J Neuroimmunol.* 2001 Feb;113(1):146-52. doi: 10.1016/s0165-5728(00)00422-7
 12. Saunders JAH, Estes KA, Kosloski LM, Allen HE, Dempsey KM, Torres-Russotto DR, et al. CD4+ regulatory and effector/memory T cell subsets profile motor dysfunction in Parkinson's disease. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2012 Dec;7(4):927-38. doi: 10.1007/s11481-012-9402-z
 13. Bocharov EV, Kryzhanovskiy GN, Poleshchuk VV, Kucheryanu VG, Gorozhanskaya EG, Sandalov YuG, i dr. Disruption of immune and antioxidant defenses in Parkinson's disease. *Patogenez.* 2012;10(1):34-8. (In Russ.)
 14. Krasakov IV, Davydova NI, Kalashnikova AA, Litvinenko IV, Aleksanin SS, Makarova NV. Peculiarities of innate and adaptive immunity in patients with Parkinson's disease. *Annaly Klin Eksperim Nevrologii.* 2022;16(1):14-23. (In Russ.). doi: 10.54101/ACEN.2022.1.2
 15. Terrabuio E, Zenaro E, Constantin G. The role of the CD8+ T cell compartment in ageing and neurodegenerative disorders. *Front Immunol.* 2023 Jul;14:1233870. doi: 10.3389/fimmu.2023.1233870
 16. Shuha HA, Shaw TN, Knight SB, Wemyss K, McClure FA, Pearmain L, et al. Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients. *Med.* 2021 Jun;2(6):720-735. doi: 10.1016/j.medj.2021.03.013
 17. Williams GP, Muskat K, Frazier A, Xu Y, Mateus J, Grifoni A, et al. Unaltered T cell responses to common antigens in individuals with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2023 Jan;444:120510. doi: 10.1016/j.jns.2022.120510

Submitted 09.10.2023

Accepted 20.12.2023

Сведения об авторах:

А.В. Бойко – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», <https://orcid.org/0000-0002-3466-6981>,

e-mail: aboika@tut.by – Бойко Александр Васильевич;

М.М. Селицкий – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»;

В.В. Пономарев – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»;

И.В. Дорoshkevich – заместитель главного врача по медицинской части УЗ «5-я городская клиническая больница».

Information about authors:

A.V. Boika – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, <https://orcid.org/0000-0002-3466-6981>,

e-mail: aboika@tut.by – Aliaksandr V. Boika;

M.M. Sialitski – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Establishment “Belarusian State Medical University”;

V.V. Ponomarev – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Establishment “Belarusian State Medical University”;

I.V. Doroshkevich – deputy chief physician for medical affairs, Healthcare Institution “The 5th City Clinical Hospital”.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.6.76>

Биологические и молекулярно-генетические особенности SARS-CoV-2

И.А. Субботина¹, В.М. Семенов², И.И. Куприянов¹

¹Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №6. – С. 76-82.

Biological and molecular genetic features of SARS-CoV-2

I.A. Subotsina¹, V.M. Semenov², I.I. Kupriyanov¹

¹Vitebsk State Order of the Badge of Honor Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(6):76-82.

Резюме.

Целью проведенных исследований явилось изучение возможности циркуляции коронавируса SARS-CoV-2 в популяциях различных видов домашних и диких животных, изучение его биологических и молекулярно-генетических особенностей. Всего было задействовано 24 вида животных: кошка домашняя, собака, крупный рогатый скот, мелкий рогатый скот (овцы и козы), кролик (декоративный и промысловый), морская свинка, шиншилла, свинья домашняя, лошадь, осел, норка американская, лиса чернобурая, хорь темный, мангуст, носуха, олень благородный, мышь желтогорлая, полевка рыжая, крыса серая, попугай волнистый, птица (куры, лебедь-шипун), макак-резус. У 12 видов животных (50% от всех задействованных видов животных) получены положительные пробы по выделению РНК-вируса (при проведении ПЦР) и выделению специфических антител к вирусу SARS-CoV-2 (при проведении серологического исследования): кошка домашняя, собака, норка американская, хорь темный, носуха, коза камерунская, свинья, осел, лошадь, мышь желтогорлая, полевка рыжая, попугай волнистый. Наиболее часто вирус выделялся у кошки домашней (в 5,59% проб), норки американской (7,51% проб), собаки (10,52% проб). От норки американской и кошки домашней был выделен SARS-CoV-2, который культивировали на культуре клеток VERO, проведено его полногеномное секвенирование, что позволило выявить генетические особенности вируса и значимые участки мутаций. В ходе данного исследования была получена информация о 2 новых вирусах, относящихся по классификации Pango к подтипу B.1. При анализе выявленных мутаций было предположено, что изменения в геноме вируса произошли для облегчения проникновения вируса в клетки хозяина различных видов.

Таким образом было доказано, что SARS-CoV-2 способен инфицировать не только человека, но и различные виды животных, вызывая у отдельных видов животных развитие тяжелой инфекционной болезни и даже летальный исход. Проникновение вируса в организм различных видов животных возможно благодаря наличию в организме некоторых видов животных рецепторного белка ACE-2, а также благодаря изменениям в геноме самого вируса, которые были выявлены в наших исследованиях в вирусах, выделенных из организма кошки домашней и норки американской.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, домашние и дикие животные, секвенирование, мутации.

Abstract.

Objectives. To study the possibility of SARS-CoV-2 coronavirus circulation in the populations of various species of domestic and wild animals, to study its biological and molecular genetic characteristics. A total of 24 species of animals were involved: domestic cat, dog, cattle, small cattle (sheep and goats), rabbit (decorative and commercial), guinea pig, chinchilla, domestic pig, horse, donkey, American mink, silver fox, dark polecat, mongoose, nosuha, red deer, yellow-throated mouse, red vole, gray rat, budgie, bird (chickens, mute swan), rhesus macaque. Out of them, 12 animal species (50% of all animal species involved) had positive tests for the isolation of virus RNA (during PCR) and the isolation

of specific antibodies to SARS-CoV-2 (during the serological study): domestic cat, dog, American mink, dark polecat, nosuha, Cameroonian goat, pig, donkey, horse, yellow-throated mouse, red vole, budgie.

The virus was most often isolated from domestic cats (in 5.59% of samples), American mink (7.51% of samples), and dogs (10.52% of samples). SARS-CoV-2 was isolated from American mink and domestic cat using VERO cell culture, its full genome sequencing was carried out, which made it possible to identify the genetic characteristics of the virus and significant areas of mutations. During this study, information was obtained about 2 new viruses classified as subtype B.1 according to the Pango classification. When analyzing the identified mutations, it was assumed that changes in the genome of the virus occurred to facilitate the penetration of the virus into host cells of various species.

Thus, it was proved that SARS-CoV-2 is capable of infecting not only humans, but also various species of animals, causing the development of severe infectious disease and even death in certain animal species. The virus penetration into the body of various animal species is possible due to the presence of the ACE-2 receptor protein in the body of some animal species, as well as due to changes in the genome of the virus itself, that were identified in our studies in viruses isolated from the body of domestic cat and American mink.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, domestic and wild animals, sequencing, mutations.

Введение

Период конца 2019 – середины 2023 года запомнится человечеству, как одна из серьезных пандемий, вызванных коронавирусом, получившим имя SARS-CoV-2, и проявившихся болезнью, названной COVID-19, вспышки которой и сегодня продолжают регистрироваться по всему миру.

Учитывая сходство вируса SARS-CoV-2 с SARS-CoV, а также с родственными коронавирусами, циркулирующими у летучих мышей, считается, что вирус SARS-CoV-2 сформировался у отдельных видов рукокрылых в Китае. Однако в настоящее время все еще неясно, передался ли вирус непосредственно от летучей мыши человеку или через промежуточного хозяина, равно как и диким и домашним животным, которые могут выступать в качестве резервуаров вируса. В результате проведения ряда исследований было показано, что вирус SARS-CoV-2 способен реплицироваться в организме большого круга млекопитающих. Эта способность вируса связывается с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2), являющимся цинксодержащим металлоферментом. В настоящее время установлено, что АПФ2 обладает сродством к S-гликопротеинам ряда коронавирусов, включая вирусы SARS-CoV и SARS-CoV-2. Учитывая тот факт, что АПФ2 экспрессируется в большинстве тканей млекопитающих и является основой проникновения SARS-CoV-2 в клетку, можно предполагать возможный риск заражения данным вирусом широкого круга домашних животных, домашнего скота и диких животных [1-3].

Во время пандемии COVID-19 были зарегистрированы естественные случаи передачи вируса SARS-CoV-2 животным, в том числе свободно гуляющим белохвостым оленям (*Odocoileus virginianus*) в Северной Америке и выращиваемой американской норке (*Neovison vison*) на нескольких континентах [4-7]. Чтобы понять потенциал вирусного тропизма, опосредованного АПФ2, рядом ученых было изучено распределение рецепторов АПФ2 в тканях дыхательных путей и кишечника некоторых диких и полуодомашненных млекопитающих, включая парнокопытных (оленей, быков, верблюдов, свиней, бегемота), виды куньих и других млекопитающих с помощью иммуногистохимии. Экспрессия рецептора АПФ2 была обнаружена в бронхиальном или бронхиолярном эпителии нескольких европейских и азиатских видов оленей, двугорбого верблюда (*Camelus bactrianus*), европейского барсука (*Meles meles*), горноста (Mustela erminea), гиппопотама (*Hippopotamus amphibious*), морского тюленя (*Phoca vitulina*) и хохлача (*Cystophora cristata*). Дальнейшее картирование рецепторов АПФ2 в носовых раковинах и трахее выявило редкую экспрессию рецептора в эпителиальных клетках слизистой оболочки и случайное появление в подслизистом железистом эпителии козули западной (*Capreolus capreolus*), лося (*Alces alces*) и альпаки (*Vicungu pacos*). Только у европейского барсука и горноста наблюдались высокие уровни рецептора АПФ2 в эпителии слизистой оболочки носа, что может указывать на высокую восприимчивость к возбудителю новой респираторной инфекции. Экспрессия рецептора АПФ2 в клетках кишечника была повсеместной

во многих исследованных таксонах. Результаты исследований демонстрируют потенциальную возможность вирусной инфекции, опосредованной АПФ2, у некоторых диких млекопитающих и подчеркивают внутритаксоновую изменчивость экспрессии рецептора АПФ2, которая может влиять на восприимчивость хозяина и инфекцию [1, 2, 8-10].

Таким образом, актуальность вопроса о потенциальной возможности инфицирования различных видов животных и их роли в эпидемическом процессе не вызывает сомнения.

Цель работы – изучить интенсивность циркуляции вируса SARS-CoV-2 в популяциях домашних и диких животных и определить молекулярно-генетические особенности выделенных разновидностей вируса.

Материал и методы

Изучение циркуляции вируса SARS-CoV-2 проводилось в популяциях домашних и диких животных. Всего было задействовано 24 вида животных: кошка домашняя, собака, крупный рогатый скот, мелкий рогатый скот (овцы и козы), кролик (декоративный и промысловый), морская свинка, шиншилла, свинья домашняя, лошадь, осел, норка американская, лиса чернобурая, хорь темный, мангуст, носуха, олень благородный, мышь желтогорлая, полевка рыжая, крыса серая, попугай волнистый, птица (куры, лебедь-шипун), макак-резус.

Биологическим материалом для исследований служили: мазки или смывы со слизистых оболочек ротовой и носовой полостей (клюва у птиц), со слизистой оболочки прямой кишки (клоаки у птиц). У павших животных отбирали биоптаты паренхиматозных органов (легкие, сердце со сгустком крови, селезенка, печень, почки, лимфатические узлы (миндалины у птицы)).

ПЦР-исследование проводили с использованием отечественных наборов «АртБиоТех» (г. Минск, Республика Беларусь) и «СИВитал» (г. Витебск, Республика Беларусь). Серологическое исследование проводили с использованием набора «ID-VET» (Франция).

Культивирование вируса проводили на культуре клеток VERO в стандартных условиях.

Секвенирование образцов, выделенных от животных, было выполнено с последующей сборкой последовательности вируса SARS-CoV-2. Использована технология Nanopore MinION с по-

крытием 2600x. Результаты были депонированы в базе Gisaid [<https://gisaid.org/>].

Для обозначения и оценки клеточных линий вируса SARS-CoV-2 использовали номенклатурные системы Nextstrain и Pango, составленные в рамках базы данных GISAID. База данных GISAID является самым крупным в мире хранилищем последовательностей вирусов SARS-CoV-2 и содействует геномной эпидемиологии с целью мониторинга появления новых штаммов вируса SARS-CoV-2 по всей планете. Динамические номенклатурные системы Nextstrain и Pango были разработаны и опубликованы в начале 2020 года, и широко используются во всем мире как для классификации вирусов SARS-CoV-2, так и оценки географического распространения вариантов вируса, вызывающих озабоченность и научный интерес.

Результаты

В результате проведенного мониторинга по изучению циркуляции SARS-CoV-2 в популяциях различных видов животных нами были получены положительные результаты исследований (выделение РНК вируса SARS-CoV-2 либо выделение специфически антител к вирусу SARS-CoV-2) в популяциях следующих 12 видов животных (50% от всех обследованных видов): кошка домашняя (*Felis catus* Linnaeus, 1758), собака (*Canis familiaris* Linnaeus, 1758), коза камерунская (*Capra hircus* Linnaeus, 1758), свинья домашняя (*Sus domesticus* Erxleben, 1777), лошадь (*Equus ferus* Boddaert, 1785), осел (*Equus asinus* Linnaeus, 1758), норка американская (*Neovison vison* Schreber, 1777), хорь темный (*Mustela putorius* Linnaeus, 1758), носуха (*Nasua nasua* Linnaeus, 1766), попугай волнистый (*Melopsittacus undulatus* Shaw, 1805), желтогорлая мышь (*Sylvaemus flavicollis* Melchior, 1834), рыжая полёвка (*Myodes glareolus* Schreber, 1780).

Специфические антитела были выделены у кошки домашней в 34,9% проб сыворотки крови и у собаки в 6,7% проб, с титром антител от 0,705 до 3,361.

У двух видов животных – кошки домашней и норки американской – был выделен вирус и проведено его секвенирование.

В ходе данного исследования была получена информация о 2-х новых вариантах вируса SARS-CoV-2, относящихся по классификации Pango к подтипу B.1. Также были выявлены и отдельные

мутации в генетической структуре вируса. Списки значимых мутаций приведены в таблицах 1 и 2.

Генетически близкие последовательности приведены на рисунке 1.

Обсуждение

В настоящее время на основании многочисленных исследований, проведенных в разных странах, было установлено, что на ранних этапах пандемии COVID-19 (до февраля 2020 года) в геноме вируса стабильно фиксировались три основные группы мутаций, обусловившие три ветви эволюционного развития (кластер 1–3) вируса SARS-CoV-2. Основное число этих мутаций относится к гену ORF1ab, но только одна из них приводит к замене аминокислоты, а остальные единичные мутации являются синонимичными. Но уже к концу марта 2020 года эволюционное развитие трех кластеров замедлялось и в основном обнаруживались варианты вируса SARS-CoV-2 с G мутацией в S-гене (позиция D614G).

Нельзя исключить, что варианты вируса SARS-CoV-2 с данной мутацией появились уже в первой половине января 2020 года, а дальше произошло быстрое распространение 4 вариантов вируса SARS-CoV-2, имеющих данную мутацию. К апрелю 2020 года вирусы SARS-CoV-2, не содержащие в геномах мутацию D614G, встречались только в 25% случаев. Выявленная нами G-мутация в S-гене (позиция D614G) у вируса SARS-CoV-2, выделенного от животных, говорит об изменении биологических свойств вируса, облегчающих его передачу не только от человека к человеку, но и от человека к животным. Такая особенность может быть обусловлена тем, что мутация в позиции D614G затрагивает спайк-белок вируса SARS-CoV-2, который играет важную роль в проникновении вируса в клетки хозяина. Мутация в позиции D614G связана с повышенной инфекционностью и стала доминирующим вариантом во всем мире. Таким образом, отмеченное исследователями повсеместное распространение штаммов вируса SARS-CoV-2 у людей, имеющих мутацию в позиции D614G, обуславливающую

Таблица 1 – Список отличительных мутаций hCoV-19/mink/Belarus/RRPCEM-VIS_2216O/2021. Образец получен от *Mustela putorius furo* (2020-06-22) – Betacoronavirus Clade GH. GISAID Accession ID: EPI_ISL_2521999

Ген	Аминокислотные замены
S	D614G
S	R682Q
N	S194L
NS3	Q57H
NS7a	T61I
NS7a	V93F
NS7b	L6M
NSP2	A360V
NSP8	T141M
NSP12	P323L

Таблица 2 – Список отличительных мутаций hCoV-19/cat/Belarus/RRPCEM-VIS_1884O/2021. Образец получен от *Felis catus* (2020/11/19) – Betacoronavirus Clade GH. GISAID Accession ID: EPI_ISL_2100634

Ген	Аминокислотные замены
S	D614G
N	S194L
NS3	Q57H
NS7a	T61I
NS7a	V93F
NS7b	L6M
NSP8	T141M
NSP12	P323L

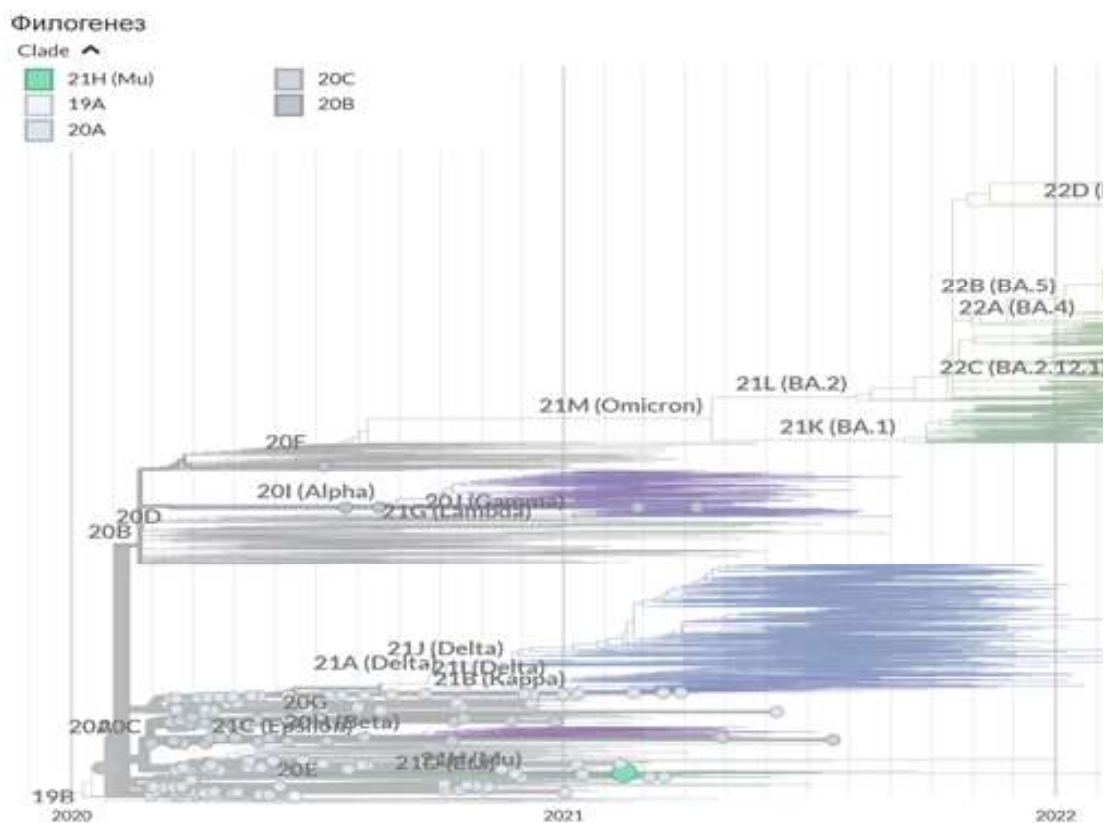


Рисунок 1 – Филогенетическое дерево пандемических штаммов вируса SARS-CoV-2. Точками обозначены 164 близких образца, относящихся к подтипу Pango B

ускоренный процесс контакта вируса с клеткой хозяина и проникновением в нее, и установленный нами факт циркуляции таких вирусов у животных позволяет предположить, что в дальнейшем могут происходить мутации, приводящие не только к еще более широкому распространению вируса SARS-CoV-2 у животных и птиц, но и изменяющие его вирулентность.

Полифункциональный структурный S-белок вируса SARS-CoV-2, необходимый для поддержания жизненного цикла вируса (life style), обеспечивает его адаптацию к различным условиям существования, определяет его контагиозность и патогенность. Спайковый белок SARS-CoV-2 имеет большое значение в патогенезе SARS-CoV-2. Помимо tMprSS spike SARS-CoV-2 может протеолитически активироваться другими клеточными протеазами, такими как катепсин B и 1 (эндосомальные цистеиновые протеазы), а также фурин, эластаза, фактор X и трипсин, которые способны к подобному «прайминговому» протеолизу, запуская процесс вхождения вируса в клетки хозяина. Выявленная нами мутация R682Q распо-

ложена в рецептор-связывающем домене (RBD) спайк белка у штамма вируса SARS-CoV-2, выделенного от животных, может потенциально влиять на взаимодействие вируса с рецептором АПФ2, и тем самым на способность проникновения вируса внутрь клеток человека и животных.

Заключение

Таким образом проведенные исследования доказывают возможность циркуляции вируса SARS-CoV-2 в организме различных видов животных, вызывая у отдельных видов развитие инфекционной болезни и даже летальный исход. Проведенное полногеномное секвенирование вируса SARS-CoV-2, выделенного из организма кошки домашней и норки американской, показало значимые мутации в генетической структуре возбудителя, позволяющие ему легче проникать в клетки различных видов животных. Выделение вируса в большом количестве из организма домашних питомцев говорит о необходимости проведения более глубокого изучения данного

вопроса с точки зрения его эпидемической и возможной эпизоотической значимости.

Литература

1. Broad host range of SARS-CoV-2 predicted by comparative and structural analysis of ACE2 in vertebrates / J. Damas [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2020 Sep. Vol. 117, N 36. P. 22311–22322.
2. Susceptibility of Raccoon Dogs for Experimental SARS-CoV-2 Infection / C. M. Freuling [et al.] // Emerg. Infect. Dis. 2020 Dec. Vol. 26, N 12. P. 2982–2985.
3. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and different domestic animals to SARS-coronavirus-2 / J. Shi [et al.] // Science. 2020 May. Vol. 368, N 6494. P. 1016–1020.
4. Animals and COVID-19 [Electronic resource] / Centers for Disease Control and Prevention. Mode of access: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/animals.html>. Date of access: 27.12.2023.
5. Infection with SARS-CoV-2 in Animals : Aetiology Epidemiology Diagnosis Prevention and Control References [Electronic resource] / World Organisation For Animal Health. Mode of access: https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/

6. COV-19/A_Factsheet_SARS-CoV-2.pdf. Date of access: 27.12.2023.
6. Guidance on working with farmed animals of species susceptible to infection with SARS-CoV-2 [Electronic resource] / World Organisation For Animal Health. Mode of access: https://www.woah.org/fileadmin/Home/MM/Draft_OIE_Guidance_farmed_animals_cleanMS05.11.pdf. Date of access: 27.12.2023.
7. SARA-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020 / N. Oreshkova [et al.] // Euro Surveill. 2020 Jun. Vol. 25, N 23. Art. 2001005.
8. Response & Containment Guidelines : Interim Guidance for Animal Health and Public Health Officials Managing Farmed Mink and other Farmed Mustelids with SARS-CoV-2 [Electronic resource]. Mode of access: https://www.aphis.usda.gov/publications/animal_health/sars-cov-2-mink-guidance.pdf. Date of access: 27.12.2023.
9. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2 / J. Shi [et al.] // Science. 2020 May. Vol. 368, N 6494. P. 1016–1020.
10. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human / H. D. Song [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005 Feb. Vol. 102, N 7. P. 2430–2435.

Поступила 22.11.2023 г.

Принята в печать 20.12.2023 г.

References

1. Damas J, Hughes GM, Keough KC, Painter CA, Persky NS, Corbo M, et al. Broad host range of SARS-CoV-2 predicted by comparative and structural analysis of ACE2 in vertebrates. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Sep;117(36):22311-22322. doi: 10.1073/pnas.2010146117
2. Freuling CM, Breithaupt A, Müller T, Sehl J, Balkema-Buschmann A, Rissmann M, et al. Susceptibility of Raccoon Dogs for Experimental SARS-CoV-2 Infection. Emerg Infect Dis. 2020 Dec;26(12):2982-5. doi: 10.3201/eid2612.203733
3. Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and different domestic animals to SARS-coronavirus-2. Science. 2020 May 29;368(6494):1016-20. doi: 10.1126/science.abb7015
4. Centers for Disease Control and Prevention. Animals and COVID-19. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/animals.html>. [Accessed 27th December 2023].
5. World Organisation For Animal Health. Infection with SARS-CoV-2 in Animals : Aetiology Epidemiology Diagnosis Prevention and Control References. Available from: https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/COV-19/A_Factsheet_SARS-CoV-2.pdf. [Accessed 27th December 2023].

6. World Organisation For Animal Health. Guidance on working with farmed animals of species susceptible to infection with SARS-CoV-2. Available from: https://www.woah.org/fileadmin/Home/MM/Draft_OIE_Guidance_farmed_animals_cleanMS05.11.pdf. [Accessed 27th December 2023].
7. Oreshkova N, Molenaar RJ, Vreman S, Harders F, Munnink BBO, Hakze-van der Honing RW, et al. SARA-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. Euro Surveill. 2020 Jun;25(23):2001005. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005
8. Response & Containment Guidelines: Interim Guidance for Animal Health and Public Health Officials Managing Farmed Mink and other Farmed Mustelids with SARS-CoV-2. Available from: https://www.aphis.usda.gov/publications/animal_health/sars-cov-2-mink-guidance.pdf. [Accessed 27th December 2023].
9. Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. Science. 2020 May;368(6494):1016-20. doi: 10.1126/science.abb7015
10. Song HD, Tu CC, Zhang GW, Wang SY, Zheng K, Lei LC, et al. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Feb;102(7):2430-5. doi: 10.1073/pnas.0409608102

Submitted 22.11.2023

Accepted 20.12.2023

Сведения об авторах:

И.А. Субботина – к.в.н, доцент кафедры эпизоотологии и инфекционных болезней, Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины; докторант кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет; <https://orcid.org/0000-0001-8346-2988>,

e-mail: irin150680@mail.ru – Субботина Ирина Анатольевна;

В.М. Семенов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-7029-9226>;

И.И. Куприянов – ассистент кафедры эпизоотологии и инфекционных болезней, Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины, <https://orcid.org/0000-0001-7436-3099>.

Information about authors:

I.A. Subotsina – Candidate of Veterinary Sciences, associate professor of the Chair of Epizootology and Infectious Diseases, Vitebsk State Order of the Badge of Honor Academy of Veterinary Medicine; doctoral student of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-8346-2988>,

e-mail: irin150680@mail.ru – Irina A. Subotsina;

V.M. Semenov – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-7029-9226>;

I.I. Kupriyanov – lecturer of the Chair of Epizootology and Infectious Diseases, Vitebsk State Order of the Badge of Honor Academy of Veterinary Medicine, <https://orcid.org/0000-0001-7436-3099>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.6.83>

Анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности работников предприятия по производству машин и оборудования г.Витебска за 2015-2019 годы

Ю.А. Годяцкая, Т.А. Грибок, Н.А. Муквич, В.А. Синкевич

Витебский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №6. – С. 83-88.

The analysis of morbidity with temporary disability of machinery and equipment production enterprise workers in Vitebsk for 2015-2019

Yu.A. Hadziatskaya, T.A. Gribok, N.A. Mukvich, V.A. Sinkevich

Vitebsk Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(6):83-88.

Резюме.

Цель исследования – проанализировать заболеваемость с временной утратой трудоспособности (ВУТ) на предприятии по производству машин и оборудования г.Витебска за период 2015 – 2019 годы для обоснования включения данного предприятия в гигиенический проект «Совершенствование мер профилактики профессиональной и производственно обусловленной заболеваемости работников предприятий по производству машин и оборудования» (далее - Проект).

Материал и методы. Анализ заболеваемости с ВУТ проводился среди группы лиц, подвергающихся в процессе профессиональной деятельности воздействию неблагоприятных факторов производственной среды (экспонированная группа) и группы лиц, профессиональная деятельность которых не связана с воздействием вредных производственных факторов (неэкспонированная группа). Для анализа заболеваемости с ВУТ использованы данные по списочному составу работников и сведения из форм ведомственной отчетности «Сведения о причинах временной нетрудоспособности на предприятии машиностроительной отрасли г.Витебска».

Результаты. Показатель заболеваемости с ВУТ в случаях среди работников экспонированной группы в 2015, 2016, 2018 и 2019 годах статистически значимо превышал показатели заболеваемости с ВУТ в случаях среди работников неэкспонированной группы.

Заключение. Статистическая достоверность различий показателей состояния здоровья работников в группах сравнения позволяет предположить влияние факторов производственной среды на выявленные нарушения состояния здоровья среди работников экспонированной группы.

Ключевые слова: условия труда, заболеваемость с временной утратой трудоспособности.

Abstract.

Objectives. To analyze morbidity with temporary disability (TD) at the enterprise for the production of machinery and equipment in the city of Vitebsk for the period from 2015 to 2019 to justify the inclusion of this enterprise in the hygienic project “Improving measures for the prevention of occupational and production-related morbidity among the employees of enterprises for production of machinery and equipment”.

Material and methods. The analysis of morbidity with temporary disability was made among a group of people exposed during their professional activities to adverse factors in the working environment (exposed group) and a group of people whose professional activities are not associated with exposure to harmful production factors (non-exposed group). To analyze the morbidity with temporary disability, data on the payroll of employees and information from the departmental reporting forms “Information on the causes of temporary disability at an enterprise in the mechanical engineering industry of Vitebsk” were used.

Results. The index of morbidity with temporary disability in cases among workers of the exposed group in 2015, 2016, 2018 and 2019 was statistically significantly higher than the indices of morbidity with temporary disability in cases among the non-exposed group workers.

Conclusions. The statistical reliability of the differences in the health status indices of workers in the comparison groups suggests the influence of working environmental factors on the revealed health problems among the exposed group workers.

Keywords: working conditions, morbidity with temporary disability.

Введение

Обеспечение здоровых и безопасных условий труда является залогом сохранения трудовых ресурсов, устойчивого социально-экономического развития государства в целом. Вредные условия труда негативно влияют на эффективность использования трудовых ресурсов, состояние здоровья настоящего и будущего поколений, значительно снижают производительность труда, приводят к профессиональным болезням [1-3].

Одним из критериев оценки влияния факторов производственной среды на здоровье работников, позволяющим устанавливать взаимосвязь между ее уровнем и условиями труда, является заболеваемость с временной утратой трудоспособности (ВУТ) [4].

Большое внимание уделяется изучению состояния здоровья работающего населения, влиянию на него конкретных факторов производственной среды и трудового процесса с целью создания благоприятных условий жизнедеятельности, минимизации воздействия вредных факторов производственной среды, сохранения и укрепления здоровья работников, а также для разработки и реализации мероприятий, направленных на снижение профессиональной и профессионально обусловленной заболеваемости [2].

Практическое применение результатов анализа динамики распространенности заболеваемости с ВУТ реализуется посредством выявления заболеваний, которые чаще регистрируются среди работающих под воздействием вредных производственных факторов; разработкой целенаправленных мероприятий по улучшению условий труда; оценкой качества и эффективности проводимых профилактических мероприятий.

В настоящее время активно внедряется теория риска, призванная стать инструментом управления и обоснования оптимального распределения материальных и иных ресурсов общества на различные виды деятельности. По

определению ВОЗ профессиональный риск – математическая концепция, отражающая ожидаемую частоту и (или) тяжесть неблагоприятных реакций на данную экспозицию. Согласно определению профессиональный риск – это, прежде всего, прогностическая вероятность частоты и тяжести неблагоприятных реакций на воздействие вредных факторов производственной среды и трудового процесса. В то же время в теории рисков различают «априорный» (прогностический) и «апостериорный» (реальный) риски. Оценка условий труда по гигиеническим критериям является априорной, предварительной и ее следует подкреплять апостериорной, реальной (фактической) оценкой риска. Главным критерием в оценке апостериорного риска является профессиональная заболеваемость, то есть частота заболеваний от воздействия конкретных профессиональных факторов. Оценка апостериорного риска осуществляется в результате проведения комплексной гигиенической оценки условий труда и анализа заболеваемости с ВУТ работников.

Целью данной работы являлось проведение анализа заболеваемости с ВУТ на предприятии по производству машин и оборудования г. Витебска за период 2015 – 2019 годы для обоснования включения данного предприятия в гигиенический проект (далее – Проект) «Совершенствование мер профилактики профессиональной и производственно обусловленной заболеваемости работников предприятий по производству машин и оборудования».

Материал и методы

При выборе предприятия для включения в данный Проект одним из важнейших критериев являлся показатель заболеваемости с ВУТ в случаях на 100 круглогодично работающих. Для анализа заболеваемости с ВУТ использованы данные по списочному составу работников. Сформирована группа лиц, подвергающаяся в процессе

профессиональной деятельности воздействию неблагоприятных факторов производственной среды – экспонированная группа (среднегодовая численность которой за анализируемый период составила 348 человек), и группа лиц, профессиональная деятельность которых не связана с воздействием вредных производственных факторов – неэкспонированная группа (среднегодовая численность которой за анализируемый период составила 106 человек).

Анализ заболеваемости с ВУТ осуществлен в соответствии с методическими указаниями № 112-9911 «Углубленный анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности» [5]. Структура заболеваемости с временной утратой трудоспособности изучалась по классам болезней.

Для качественной оценки показателей заболеваемости с ВУТ использована «Шкала оценки показателей заболеваемости с ВУТ», предложенная Е.Л. Ноткиным. Данная шкала показателей заболеваемости с ВУТ имеет 7 уровней оценки ВН: очень низкая (менее 50 случаев на 100 работающих), низкая (50-59), ниже средней (60-79), средняя (80-99), выше средней (100-119), высокая (120-149) и очень высокая (150 случаев и более). В днях нетрудоспособности эти значения увеличены в 10 раз.

Статистическая обработка выполнена с использованием программ Microsoft Excel. Данные представлены в виде средних значений количественных показателей и стандартной ошибки среднего. Существенность различий средних значений оценивалась по коэффициенту Стьюдента. Статистически значимыми различиями считали при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов лабораторного контроля условий труда, проведенный специалистами санитарно-эпидемиологической службы области, позволил установить, что основными производственными факторами, оказывающими влияние на здоровье работников данного предприятия, являются физические факторы (шум, вибрация общая и локальная, тепловое, ультрафиолетовое излучение), промышленные аэрозоли (кремний диоксид аморфный в смеси с оксидами марганца в виде аэрозоля конденсации с содержанием каждого из них не более 10%, смесь аэрозолей сложного состава), химические вещества (углерода оксид, азота диоксид, озон, марганца оксид, диЖелезо триоксид, масла минеральные, гидрохлорид, ацетальдегид, пропан-2-он, бен-

зол, метилбензол, диметилбензол, углеводороды алифатические предельные и др.), тяжесть и напряженность трудового процесса. При этом установлено, что работающие ряда цехов (механосборочный участок №1, механосборочный участок №2, инструментальный участок, энерго-механический отдел) подвергаются одновременному воздействию двух-трех факторов производственной среды с превышением установленных гигиенических нормативов.

По результатам комплексной гигиенической оценки условий труда, проведенной специалистами санитарно-эпидемиологической службы области, установлено, что условия труда у 82,8% работников отнесены к допустимым (класс 2), у 17,2% – к вредным, в том числе 12,3% – работает во вредных условиях 1 степени (класс 3.1.), 4,4% – во вредных условиях 2 степени (класс – 3.2.), 0,5% – во вредных условиях 3 степени (класс 3.3.).

В ходе анализа показателей заболеваемости с ВУТ установлено, что динамика показателя временной нетрудоспособности (ВН) в случаях характеризуется следующим образом: среди работников экспонированной группы – умеренная тенденция к росту со среднегодовым темпом прироста (+4,7%), тогда как среди работников неэкспонированной группы – выраженная тенденция к росту со среднегодовым темпом прироста (+7,7%), обусловленная ростом в 1,59 раза случаев ВН в 2017 году к уровню предыдущего года в связи с болезнями органов дыхания, не связанными с производственными факторами (табл. 1).

Как следует из анализа данных заболеваемости, представленных в таблице 1, показатели заболеваемости с ВН в случаях среди работников экспонированной группы имели статистически значимые различия по сравнению с показателями заболеваемости среди работников неэкспонированной группы. Так, в 2015, 2016, 2018 и 2019 годах зафиксированы более высокие значения показателей заболеваемости по случаям ВН, превышения находились в пределах от 23% ($t=5,64$, $p<0,05$) до 48% ($t=6,40$, $p<0,05$).

Изучение особенностей структуры заболеваемости с ВУТ в случаях у работников предприятия проведено по усредненным данным за 2015-2019 годы (табл. 2).

В результате анализа структуры заболеваемости с ВУТ установлено, что среди работников экспонированной и неэкспонированной групп первое место в системе рангов занимают болезни органов дыхания; второе ранговое место – болез-

Таблица 1 – Динамика трудопотерь работников предприятия за период 2015-2019 годы (на 100 работающих)

Годы	Экспонированная группа работников (n=348)	Неэкспонированная группа работников (n=106)
	случаи временной нетрудоспособности	случаи временной нетрудоспособности
2015	92,9±1,4	62,6±4,5*
2016	85,5±1,9	64,1±4,7*
2017	95,7±1,1	102,0±1,4
2018	106,3±1,3	77,8±4,0*
2019	105,7±1,3	85,8±3,3*
Среднегодовое значение (95%ДИ)	97,42±11,81	78,45±22,60

Примечание: p<0,05 – различия заболеваемости с временной нетрудоспособностью в случаях среди работников экспонированной и неэкспонированной групп, n – число лиц в группе.

Таблица 2 – Сравнительный анализ структуры заболеваемости с временной утратой трудоспособности по случаям (%)

Нозологии	Временная утрата трудоспособности по случаям (%)	
	Экспонированная группа работников (n=348)	Неэкспонированная группа работников (n=106)
Болезни органов дыхания	61,6	56,4
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	12,9	8,6
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	10,4	8,4
Болезни системы кровообращения	4,5	7,0
Болезни органов пищеварения	3,4	2,8
Болезни кожи и подкожной клетчатки	1,8	3,6
Болезни мочеполовой системы	1,9	3,5
Болезни глаза и его придаточного аппарата	1,1	3,1
Новообразования	0,8	2,4
Болезни уха	0,3	2,5
Болезни нервной системы	0,0	0,7
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	0,7	0,0
Прочие	0,7	1,0

ни костно-мышечной системы и соединительной ткани; третье место – травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин; четвертое место – болезни органов кровообращения; пятое место – болезни органов пищеварения.

Проанализированы среднегодовые уровни заболеваемости с ВУТ в группах сравнения предприятия за 2015-2019 годы. Среднегодовые показатели заболеваемости с ВУТ работников экспонированной группы составили 97,42 (95% ДИ 85,60 – 109,23) случая ВН на 100 круглогодичных работников и были выше по сравнению с аналогичными показателями среди работников неэк-

спонированной группы – 78,45 (95%ДИ 55,85 – 101,06) случая ВН.

Уровень среднегодовой заболеваемости с ВУТ по числу случаев на 100 круглогодично работающих в экспонированной группе по шкале Е.Л. Ноткина соответствует оценке «средний», в неэкспонированной группе «ниже среднего» (табл. 3).

Таким образом, статистическая достоверность различий показателей состояния здоровья работников в группах сравнения позволяет предположить влияние факторов производственной среды на выявленные нарушения состояния здоровья среди работников экспонированной группы. С

учетом установленного уровня профессионального риска на предприятии выработаны управленческие решения, реализуется ряд корректирующих мероприятий для улучшения условий труда на рабочих местах (проведена замена физически изношенного оборудования, крышных вентиляторов, замена и утепление оконных проемов, выполнен ремонт системы освещения, завершены работы по реконструкции теплотрассы и др.). Управление профессиональным риском на предприятии осуществляется на основании комплексного подхода, позволяющего проводить поэтапное улучшение условий труда на рабочих местах, и связанное с этим уменьшение профессиональных рисков для работников. Приоритетность принятия необходимых мер (организационно-технических, лечебно-профилактических и административно-правовых) определяется на основе установленного уровня (категории) профессионального риска.

Заключение

Динамика заболеваемости с ВУТ среди работников экспонированной группы – лиц, подвергавшихся в процессе профессиональной деятельности воздействию неблагоприятных факторов производственной среды, за период 2015-2019 годы по числу случаев временной нетрудоспособности характеризовалась тенденцией к умеренному росту. В структуре заболеваемости с ВУТ лидировали болезни органов дыхания, на втором месте болезни костно-мышечной системы, на третьем месте – травмы и отравления. При сравнении с критериальными показателями временной нетрудоспособности выявлено, что показатель заболеваемости с ВУТ в днях среди работников экспонированной группы в 2015, 2016, 2018 и 2019 годах регистрировался выше среднего уровня заболеваемости.

Таблица 3 – Оценка показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности работников в случаях в соответствии с критериальными показателями временной нетрудоспособности по шкале Е.Л. Ноткина

Годы	Уровень заболеваемости с временной утратой трудоспособности в случаях	
	Экспонированная группа	Неэкспонированная группа
2015	средний	ниже среднего
2016	средний	ниже среднего
2017	средний	выше среднего
2018	выше среднего	ниже среднего
2019	выше среднего	средний
Среднегодовое значение	средний	ниже среднего

Анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности подтверждает обоснованность включения предприятия по производству машин и оборудования г.Витебска в гигиенический проект «Совершенствование мер профилактики профессиональной и производственно обусловленной заболеваемости работников предприятий по производству машин и оборудования». В ходе реализации Проекта разрабатываются мероприятия, направленные на улучшение условий труда работников предприятий по производству машин и оборудования г.Витебска, на основе оценки уровня профессионального риска здоровью работников. Эффективность выполненных и планируемых мероприятий по снижению профессиональных рисков будет проведена по результатам комплексной гигиенической оценки условий труда, санитарно-гигиенического состояния предприятия (по контрольному списку вопросов – чек-листу), анализа показателей профессиональной заболеваемости и уровня заболеваемости с ВУТ работников предприятия.

Литература

1. Национальная стратегия устойчивого социально-экономического развития Республики Беларусь до 2030 года [Электронный ресурс] : одобрено Президиумом Совета Министров Респ. Беларусь 2 мая 2017 г. Минск, 2017. Режим доступа: <https://economy.gov.by/uploads/files/NSUR2030/Natsionalnaja-strategija-ustojchivogo-sotsialno-ekonomicheskogo-razvitija-Respubliki-Belarus-na-period-do-2030-goda.pdf> Дата доступа: 30.01.2024.
2. О Государственной программе «Рынок труда и содействие занятости» на 2021–2025 годы : постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 30 дек. 2020 г., № 777 // Pravo.by [Электронный ресурс] : Нац. правовой интернет-портал Респ. Беларусь / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22000777&p1=1> Дата доступа: 30.01.2024.
3. Условия труда и заболеваемость работающих на про-

мышленных предприятиях заводского района г. Минска / Н. П. Кудрейко [и др.] // Сборник материалов республиканской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье и окружающая среда», посвященной 90-летию республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» (Минск, 26–28 окт. 2017 г.): в 2 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С. И. Сычик. Минск: РНМБ, 2017. Т. 1. С. 146–149.

4. Арабей, С. В. Анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности работников, занятых при производстве жидких лекарственных средств / С. В. Арабей, А. В. Гиндюк // Здоровье и окружающая среда: сб. науч.

тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С. И. Сычик. Минск, 2021. Вып. 31. С. 113–118.

5. Углубленный анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности работающих: метод. указания № 112-9911: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30 нояб. 1999 г. // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии. Ч. 8 / Науч.-исслед. ин-т санитарии и гигиены, Респ. центр гигиены и эпидемиологии; ред.: В. С. Голуб, С. М. Соколова; сост. Г. Е. Косяченко. Минск: РЦГЭ МЗ РБ, 2001. С. 79–100.

Поступила 28.11.2023 г.

Принята в печать 20.12.2023 г.

References

1. National Strategy for Sustainable Socio-Economic Development of the Republic of Belarus until 2030: одобрено Президиумом Совета Министров Респ. Беларусь 2 мая 2017 г. Минск, RB; 2017. Available from: <https://economy.gov.by/uploads/files/NSUR2030/Natsionalnaja-strategija-ustojchivogo-sotsialno-ekonomicheskogo-razvitiya-Respubliki-Belarus-na-period-do-2030-goda.pdf> [Accessed 30th January 2024]. (In Russ.)
2. On the State Program "Labor Market and Employment Promotion" for 2021-2025 years: postanovlenie Soveta Ministrov Rесп. Беларусь, 30 dek. 2020 g., № 777. V: Nats tsentr pravovoi inform Rесп. Беларусь. Pravo.by: Nats pravovoi internet-portal Rесп. Беларусь. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22000777&p1=1> [Accessed 30th January 2024]. (In Russ.)
3. Kudreyko NP, Kosyachenko GE, Tishkevich GI, Laptev SV, Rakevich AV. Working conditions and morbidity of workers at industrial enterprises of the factory district of Minsk city. V: M-vo zdravookhraneniya Rесп. Беларусь, Nauch-prakt tsentr

gigieny; Sychik SI, red. Sbornik materialov respublikanskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda», posvyashchennoi 90-letiyu respublikanskogo unitarnogo predpriyatiya «Nauchno-prakticheskii tsentr gigieny» (Minsk, 26–28 okt 2017 g.): v 2 t. Minsk, RB: RNMB; 2017. T 1. P. 146-9. (In Russ.)

4. Arabey SV, Gindyuk AV. Analysis of morbidity with temporary loss of working capacity of workers engaged in the production of liquid pharmaceuticals. V: M-vo zdravookhraneniya Rесп. Беларусь, Nauch-prakt tsentr gigieny; Sychik SI, red. Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sb nauch tr. Minsk, RB; 2021. Вып 31. P. 113-8. (In Russ.)
5. In-depth analysis of morbidity with temporary loss of working capacity of employees: metod ukazaniya № 112-9911: utv M-vom zdravookhraneniya Rесп. Беларусь 30 noyab 1999 g. V: Nauch-issled in-t sanitarii i gigieny, Rесп tsentr gigieny i epidemiologii; Golub VS, Sokolova SM, red; Kosyachenko GE, sost. Sbornik ofitsial'nykh dokumentov po meditsine truda i proizvodstvennoi sanitarii. Ch 8. Minsk, RB: RTsGE MZ RB; 2001. P. 79-100. (In Russ.)

Submitted 28.11.2023

Accepted 20.12.2023

Сведения об авторах:

Ю.А. Годяцкая – зав. отделением социально-гигиенического мониторинга и оценки рисков, Витебский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, e-mail: monitoring.otdel@mail.ru – Годяцкая Юлия Александровна;

Т.А. Грибок – зав. отделением гигиены труда, Витебский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья;

Н.А. Муквич – зав. организационного отдела, Витебский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья;

В.А. Синкевич – главный государственный санитарный врач Витебской области, главный врач Витебского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья.

Information about authors:

Yu.A. Hadziatskaya – head of the department of social and hygienic monitoring and risk assessment, Vitebsk Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health,

e-mail: monitoring.otdel@mail.ru – Yuliya A. Hadziatskaya;

T.A. Gribok – head of the occupational hygiene department, Vitebsk Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health;

N.A. Mukvich – head of the organizational department, Vitebsk Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health;

V.A. Sinkevich – chief state sanitary doctor of the Vitebsk region, chief physician of Vitebsk Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.6.89>

Стоматологический профиль детей с хроническим стоматитом

А.В. Кузьменкова, Е.Г. Асирян

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №6. – С. 89-94.

Dental profile of children with chronic stomatitis

A.V. Kuzmiankova, E.G. Asiryan

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(6):89-94.

Резюме.

Цель исследования – изучить стоматологический профиль детей с хроническим стоматитом.

Материал и методы. В ходе работы проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов стоматологического исследования 120 пациентов детского возраста (4-18 лет) с хроническим стоматитом.

Результаты. В результате анализа стоматологического профиля детей с хроническим стоматитом выявлены отклонения от нормы в исследуемых показателях.

Заключение. У детей с хроническим стоматитом наблюдалось статистически значимое увеличение показателей интенсивности кариеса зубов и ухудшение показателей уровня гигиены полости рта, что негативно влияет на состояние слизистой полости рта и течение стоматита. У всех детей с хроническим стоматитом выявлен разный уровень интенсивности кариеса зубов. У пациентов во временном прикусе выявлена высокая интенсивность кариеса зубов. У детей в возрасте 6-18 лет, имеющих смешанный и постоянный прикус, установлен средний уровень интенсивности кариеса зубов. У детей всех возрастных групп с хроническим стоматитом интенсивность кариеса зубов статистически значимо выше чем в группе контроля ($p < 0,05$).

При определении уровня гигиены полости рта было выявлено, что у детей в возрасте 4-5 лет (временный прикус) выявлена плохая гигиена полости рта. У детей в возрасте 6-13 лет (смешанный прикус) определена неудовлетворительная гигиена полости рта и в возрасте 13-18 лет (постоянный прикус) плохая гигиена полости рта. У детей в возрасте 4-18 лет с хроническим стоматитом уровень гигиены полости рта статистически значимо выше чем в группе контроля ($p = 0,004$).

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, дети, индекс интенсивности кариеса зубов, уровень гигиены полости рта, стоматит.

Abstract.

Objectives. To study the dental profile of children with chronic stomatitis.

Material and methods. During the work, a retrospective and prospective analysis of the results of a dental study of 120 pediatric patients (4-18 years old) with chronic stomatitis was carried out.

Results. As a result of the analysis of the dental profile of children with chronic stomatitis deviations from the norm in the studied parameters were identified.

Conclusions. In children with chronic stomatitis, there was a statistically significant increase in the intensity of dental caries and a deterioration in the level of oral hygiene, which negatively affects the condition of the oral mucosa and the course of stomatitis.

All children with chronic stomatitis had different levels of intensity of dental caries. In patients with temporary bite, a high intensity of dental caries was revealed; in children with mixed and permanent bite, an average level of intensity of dental caries was found, but all of them were statistically significantly higher than in the children from the control group ($p < 0.05$). When determining the level of oral hygiene, it was revealed that children during the period of temporary bite had poor oral hygiene, children during the period of mixed bite had unsatisfactory oral hygiene and children during the

period of permanent bite had poor oral hygiene, which was significantly different from the control group ($p=0.004$).
 Keywords: oral mucosa, children, dental caries intensity index, oral hygiene level, stomatitis.

Введение

Стоматит является заболеванием слизистой оболочки полости рта, протекающим без повреждения или с повреждением целостности эпителия в различных отделах с уточненной или неуточненной этиологией [1]. В детской стоматологии стоматиты встречаются наиболее часто среди иных воспалительных заболеваний полости рта и составляют 70-80% всех заболеваний слизистой оболочки [2].

В настоящее время этиология и патогенез стоматитов остаются до конца не выясненными, а лечение больных представляет определенные трудности.

Одним из самых распространенных заболеваний твердых тканей зубов является кариес, представляющий собой сложный патологический процесс, возникающий в результате сочетанного воздействия общих и местных факторов [1]. Заражение детей кариесогенной микрофлорой происходит сразу после прорезывания зубов, чаще всего при несоблюдении элементарных гигиенических правил (облизывание сосок, ложек, поцелуи в губы). Важными патогенетическими факторами, способствующими развитию кариеса, являются нарушение характера, режима питания и несоблюдение правил по уходу за здоровьем полости рта [3]. Установлена прямая зависимость между длительностью течения рецидивирующего стоматита и количеством вирулентных микроорганизмов, что указывает на снижение резистентности слизистой оболочки рта. Численность микробных ассоциаций на ее поверхности коррелирует также и с тяжестью течения заболевания [4].

Является актуальным изучение стоматологического профиля у детей с хроническим стоматитом в зависимости от стадии формирования слизистой полости рта. Цель исследования – изучить стоматологический профиль детей с хроническим стоматитом.

Материал и методы

На базе Филиала №1 Детской стоматологической поликлиники г. Витебска было проведено исследование в период 2021-2023 года, в котором приняло участие 120 пациентов детского возраста от четырех до восемнадцати лет, обоих полов. Дети разделены на две группы на основании физиологических изменений, а именно стадии формирования слизистой оболочки полости рта. Группа А ($n=42$) включала пациентов в возрасте от 4 до 7 лет с хроническим стоматитом в стадии первичного формирования слизистой, в группу В ($n=38$) вошли дети в возрасте от 8 до 18 лет с этой же патологией в стадии вторичного формирования слизистой. Контрольную группу составили здоровые дети без заболеваний слизистой оболочки полости рта в анамнезе. В группу С ($n=20$) определили детей от 4 до 7 лет с первичной стадией формирования слизистой, группу D ($n=20$) составили пациенты от 8 до 18 лет с вторичной стадией формирования слизистой. Группы были сопоставимы по полу и возрасту ($p>0,05$, табл. 1).

Клиническое обследование включало:

- осмотр челюстно-лицевой области, изучение состояния кожных покровов с определением физиологической окраски и выявления патологических элементов поражения как первичных (пятно, узелок, узел, бугорок, пузырек, пузырь, гнойник, киста), так и вторичных (эрозия, эксфолиация, афта, язва, трещина, корка, рубец), определение состояния красной каймы губ;

- пальпацию регионарных лимфатических узлов (околоушных, подчелюстных, подбородочных, шейных).

Осмотр мягких тканей ротовой полости проводился двумя зеркалами при широко раскрытой полости рта с оценкой анатомо-топографических зон слизистой полости рта по клиническим критериям: цвет, рельеф, целостность эпителия. Осуществлялся последовательный осмотр губ, ком-

Таблица 1 – Группы детей, включенных в обследование ($n=120$)

Группы исследования	Группа А ($n=42$)	Группа В ($n=38$)	Группа С ($n=20$)	Группа D ($n=20$)
Возраст, г	5 (5; 7)	13 (9; 16)	5 (5; 7)	14 (8; 17)
Пол, м/ж	22/20	17/21	11/9	8/12

мисур, щек, вестибулярной поверхности десны, ротоглотки, небных поверхностей, языка, дна полости рта и язычных поверхностей десны.

Размер очага поражений регистрировали с помощью измерения величины эрозивно-язвенных поражений. Данный метод позволяет определить площадь эрозивной поверхности патологического элемента на слизистой оболочке полости рта с применением метиленового синего и градуированной шкалы, после чего производили подсчеты, по предложенной авторами методике. В данном методе все эрозивные элементы, в зависимости от площади, подразделяются на три категории:

- S% до 30 мм² (до 10%) – I категория;
- S% 31-80 мм² (до 11-25%) – II категория;
- S% свыше 80 мм² (более 25) – III категория

[5].

При осмотре оценивалось состояние твердых тканей зубов, наличие ортодонтических и ортопедических конструкций, регистрировались стоматологические индексы.

Для регистрации стоматологического здоровья пациента, а именно состояния зубов, использовали индекс интенсивности кариеса зубов [1]. Для регистрации уровня гигиены полости рта у детей в возрасте 4-7 лет и 8-18 лет использовали индекс зубного налета PLI Silness-Loe [1, 6].

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета прикладных программ «Statistica 10.0». Для описания признака распределения, которое отличается от нормального, использовали медиану и интерквартильный интервал. Использовались непараметрические методы статистического исследования: критерий Манна-Уитни (для анализа различий в двух независимых группах по количественному признаку).

Результаты и обсуждение

В результате клинического обследования челюстно-лицевой области было выявлено, что кожные покровы у всех обследованных пациентов (группа А и группа В) физиологической окраски. Первичные и вторичные элементы поражения на кожных покровах в области круговой мышцы рта и красной кайме губ наблюдались у 10 (12,5%) детей, одинаково часто в обеих группах.

При пальпации регионарных лимфатических узлов их увеличение наблюдалось у 31 (38,75%)

ребенка с хроническим стоматитом ($p < 0,05$), при этом в группе А количество детей с лимфаденизмом составило 21 (50%) человек ($p < 0,05$), в группе В – 10 (26,32%) пациентов ($p < 0,05$).

Среди пациентов группы А у 16 (76,19%) пациентов наблюдалось одновременное увеличение в двух-трех группах регионарных лимфатических узлов: подчелюстные и подбородочные увеличены у 5 (23,8%) детей, подчелюстные и шейные – у 10 (47,6%) человек, подчелюстные, подбородочные и шейные – у 6 (28,57%) пациентов. В группе В у 6 (60%) детей увеличены подчелюстные лимфоузлы, у 4 (40%) подчелюстные и шейные.

Учитывая возрастные особенности лимфоидной ткани в детском возрасте больший процент пациентов, имеющий данный симптом, характерен для младшей возрастной группы. В то же время, у большинства детей этого возраста увеличение лимфатических узлов наблюдалось в двух-трех группах регионарных лимфатических узлов, что может говорить о длительности процесса, а также о его хроническом течении, длительной персистенции микроорганизмов. Следует обязательно обращать внимание на характер регионарных лимфатических узлов для пациентов с хронической патологией ротовой полости [7].

При осмотре слизистой оболочки полости рта в обеих группах с хроническим стоматитом (А и В) выявлено, что патологические элементы поражения имеют различную локализацию. На слизистой оболочке преддверия полости рта установлены патологические элементы поражения у 13 (16,25%) пациентов. Элементы поражения, локализующиеся на слизистой щек, наблюдались у 22 (27,5%) детей. Слизистая оболочка прикрепленной десны в области конкретных зубов поражена у 12 (15%) детей. Патологические элементы обнаруживались на твердом небе у 2 (2,5%) пациентов, на спинке языка – у 3 (3,75%) детей. Дно полости рта имело патологические элементы поражения у 2 (2,5%) пациентов из всех случаев. В преобладающем большинстве патологические элементы поражения локализовались на всей слизистой оболочке полости рта у 26 (32,5%) детей. При изучении частоты распространения данных симптомов статистически значимых различий между группами А и В не выявлено ($p > 0,05$), элементы поражения одинаково часто встречались в обеих возрастных группах.

На момент обращения за квалифицированной стоматологической помощью проводилась

регистрация величины эрозивно-язвенных поражений [5].

Первая категория, при которой наблюдаются эрозивно-язвенные поражения меньшего диаметра, чаще выявлялись у детей младшей возрастной группы ($p < 0,05$), тогда как элементы третьей категории достоверно чаще выявлялись у детей группы В ($p < 0,05$). Вторая категория эрозивно-язвенных поражений одинаково часто выявлялась у детей обеих групп ($p > 0,05$). В то же время, самые значительные по категории поражения статистически значимо чаще установлены у детей в возрасте от 8 до 18 лет ($p < 0,05$, табл. 2).

Учитывая, что наличие кариозных полостей, неудовлетворительный уровень гигиены, наличие ортодонтических и ортопедических конструкций отрицательно влияют на микробиоценоз ротовой полости, данная ситуация благоприятствует формированию хронического воспалительного процесса. Основываясь на этих данных, следует пристально следить за состоянием полости рта, регулярно проводить первичную и вторичную медицинскую профилактику стоматологических заболеваний.

В ходе проведения исследования в отношении стоматологического здоровья пациенты с хроническим стоматитом были разделены на группы в соответствии с видом прикуса (временный, смешанный, постоянный). Количество детей в возрасте 4-5 лет в первой группе с временным прикусом (группа К) составило 18 человек, в возрасте 6-13 лет со смешанным прикусом (группа L) – 36 человек, дети с постоянным прикусом (группа М) – 26 человек (табл. 3).

Группы контроля также разделили по возрасту и виду прикуса: группа N – 13 детей в возрасте 4-5 лет с временным прикусом, группа O – 19 детей в возрасте 7-13 лет, имеющая смешанный вид прикуса, и группа P – 8 человек старше 13 лет с постоянным видом прикуса.

Установлено, что в группе К уровень интенсивности кариеса зубов составил $8,23 \pm 6,13$, что соответствует высокой интенсивности кариеса зубов и является декомпенсированной формой течения кариеса. Согласно полученному результату, детям, имеющим такую активность, показана санация полости рта не менее шести раз в год.

В группе L данный индекс составил $5,72 \pm 3,48$, что соответствует высокому уровню интенсивности кариеса зубов и является субкомпенсированной формой активности кариеса. Согласно полученному результату, детям, имеющим такую активность, показана санация полости рта не менее трех раз в год.

Интенсивность кариеса зубов у пациентов в группе М составила $6,45 \pm 4,26$, что говорит о высоком уровне интенсивности кариеса зубов и соответствует субкомпенсированной форме активности кариеса зубов в соответствии с возрастом пациентов. Данная группа детей нуждается в осмотре и санации не менее шести раз в год.

Показатели статистически значимо отличались у детей с хроническим стоматитом и детьми контрольных групп ($p < 0,05$). В группе N этот показатель

Таблица 2 – Результаты оценки эрозивно-язвенных поражений слизистой ротовой полости у детей с хроническим стоматитом

Категория	Группа А (n=42)	Группа В (n=38)	Достоверность
1 (S до 30 мм ²)	22 (52,38%)	9 (23,68%)	($p < 0,05$)
2 (S 31-80 мм ²)	14 (33,33%)	16 (42,11%)	($p > 0,05$)
3 (S свыше 80 мм ²)	6 (14,29%)	13 (34,21%)	($p < 0,05$)

Таблица 3 – Интенсивности кариеса зубов у обследованных пациентов (n=120)

Индекс	Интенсивности кариеса зубов					
	Временный прикус (кп)		Смешанный прикус (кп+КПУ)		Постоянный прикус (КПУ)	
Группа	К	С	L	CD	М	D
Возраст	4-5 лет		6-13 лет		старше 13 лет	
Количество пациентов	n=18	n=13	n=36	n=19	n=26	n=8
Значения индекса	$8,23 \pm 6,13$	$3,93 \pm 2,78$	$5,72 \pm 3,48$	$4,43 \pm 2,72$	$6,45 \pm 4,26$	$3,24 \pm 2,28$
Достоверность	p=0,0019		p=0,03		p=0,0027	

Таблица 4 – Уровень гигиены полости рта у пациентов детского возраста (n=120)

Индекс	PLI Silness-Loe			
	A	C	B	D
Группа	4-7 лет		8-18 лет	
Возраст	4-7 лет		8-18 лет	
Количество пациентов	n=42	n=20	n=38	n=20
Значения индекса	2,3±2,72	1,05±2,72	2,6±2,72	1,13±2,72
Достоверность	p=0,004		p=0,004	

равен 3,93±2,78 (p=0,0019), в группе О 4,43±2,72 (p=0,03), в группе Р у детей индекс интенсивности кариеса зубов составил 3,24±2,28 (p=0,0027).

Для регистрации стоматологического здоровья детей в возрасте 4-7 лет и 8-18 лет в отношении гигиены полости рта использовали индекс зубного налета PLI Silness-Loe (табл. 4).

У детей с хроническим стоматитом в обеих возрастных группах А и В выявлено статистически значимое увеличение индекса по сравнению с контрольной группой. В группе А значение индекса 2,3±2,72, что достоверно выше, чем в группе контроля С 1,05±2,72 (p=0,004). В группе В данный показатель равен 2,6±2,72, что достоверно выше, чем в группе контроля D 1,13±2,72 (p=0,004).

Заключение

В результате проведенного исследования было выявлено, что в обеих возрастных группах пациентов с хроническим стоматитом наблюдалось статистически значимое увеличение показателей интенсивности кариеса зубов и ухудшение показателей уровня гигиены полости рта, что негативно влияет на состояние слизистой полости рта и течение стоматита.

У всех детей с хроническим стоматитом выявлен разный уровень интенсивности кариеса зубов. У пациентов с временным прикусом выявлена высокая интенсивность кариеса зубов, у детей в смешанном и постоянном прикусе средний уровень интенсивности кариеса зубов, однако все они статистически значимо выше, чем у детей контрольной группы (p<0,05).

При определении уровня гигиены полости рта было выявлено, что у детей во временном прикусе выявлена плохая гигиена полости рта, у детей в смешанном прикусе неудовлетворительная гигиена полости рта и в постоянном прикусе плохая гигиена полости рта, что достоверно отличалось от группы контроля (p=0,004).

Таким образом неудовлетворительная гигиена полости рта и высокая интенсивность кариеса

являются усугубляющими факторами, способствующими развитию стоматита. В то же время отрицательные показатели гигиены полости рта и высокий уровень интенсивности кариеса зубов, с одной стороны, и частые стоматиты, сопровождающиеся интенсивными болезненными элементами поражений слизистой, с другой стороны, формируют так называемый «порочный» круг, усугубляя действие друг друга. Привитие детям навыков гигиены, контролируемые чистки, своевременная санация полости рта, комплексная корректная терапия при стоматите являются одними из ключевых моментов, которые будут способствовать снижению риска хронизации патологии ротовой полости.

Литература

1. Об утверждении клинических протоколов : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 30 нояб. 2022 г., № 112 // Pravo.by [Электронный ресурс] : Нац. правовой интернет-портал Респ. Беларусь / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22339442p&p1=1> Дата доступа: 30.01.2024.
2. Кузьменкова, А. В. Клиническая эффективность магнитолазерной терапии у детей при стоматите / А. В. Кузьменкова, Е. Г. Асирян // Стоматология. Эстетика. Инновации. 2022. Т. 6, № 1. С. 24–29.
3. Терапевтическая стоматология детского возраста : учебник / Т. Н. Терехова [и др.] ; под ред. Т. Н. Тереховой. 2-е изд., испр. и доп. Минск : Новое знание, 2021. 550 с.
4. Панкрушева, Т. А. Исследования по разработке состава и технологии таблеток для лечения стоматитов / Т. А. Панкрушева, И. Н. Маравина, М. С. Чекмарёва // Науч. результаты биомед. исслед. 2018. Т. 4, № 1. С. 77–87.
5. Дедова, Л. Н. Индекс регенерации слизистой оболочки рта (ИРСОР) – новый метод диагностики эрозивно-язвенных поражений в стоматологии / Л. Н. Дедова, Т. Н. Федорова // Пародонтология. 2005. № 4. С. 16–20.
6. Попруженко, Т. В. Профилактика основных стоматологических заболеваний / Т. В. Попруженко, Т. Н. Терехова. Москва : МЕДпресс-информ, 2009. 464 с.
7. Капитан, Т. В. Пропедевтика детских болезней с уходом за детьми / Т. В. Капитан. Москва : МЕДпресс-информ, 2019. 896 с.

Поступила 01.11.2023 г.

Принята в печать 20.12.2023 г.

References

1. On approval of clinical protocols: postanovlenie M-va zdravookhraneniya Resp Belarus', 30 noyab 2022 g. № 112. V: Nats tsentr pravovoi inform Resp Belarus'. Pravo.by: Nats pravovoi internet-portal Resp. Belarus'. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22339442p&p1=1> [Accessed 30th January 2024]. (In Russ.).
2. Kuzmenkova AV, Asiryani EG. Clinical efficacy of magnetolaser therapy in children with stomatitis. Stomatologiya Estetika Innovatsii. 2022;6(1):24-9. (In Russ.).
3. Terekhova TN, Belaya TG, Belik LP, Borovaya ML, Burak ZhM, Gorbacheva KA, i dr; Terekhova TN, red. Pediatric Therapeutic Dentistry: uchebnik. 2-e izd, ispr i dop. Minsk, RB: Novoe znanie; 2021. 550 p. (In Russ.).
4. Pankrusheva TA, Maravina IN, Chekmareva MS. Studies on the development of formulation and technology of tablets for the treatment of stomatitis. Nauch Rezul'taty Biomed Issled. 2018;4(1):77-87. (In Russ.). doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-77-87
5. Dedova LN, Fedorova TN. Oral mucosa regeneration index (ORSI) - a new method of diagnosing erosive-ulcerous lesions in dentistry. Parodontologiya. 2005;(4):16-20. (In Russ.).
6. Popruzhenko TV, Terekhova TN. Prevention of major dental diseases. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2009. 464 p. (In Russ.).
7. Kapitani TV. Propaedeutics of pediatric diseases with pediatric care. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2019. 896 p. (In Russ.).

Submitted 01.11.2023

Accepted 20.12.2023

Сведения об авторах:

А.В. Кузьменкова – м.м.н., старший преподаватель кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, e-mail: angelinadetstom@gmail.com – Кузьменкова Ангелина Владимировна;

Е.Г. Асирян – д.м.н., доцент, профессор кафедры педиатрии №1, проректор по научной работе, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

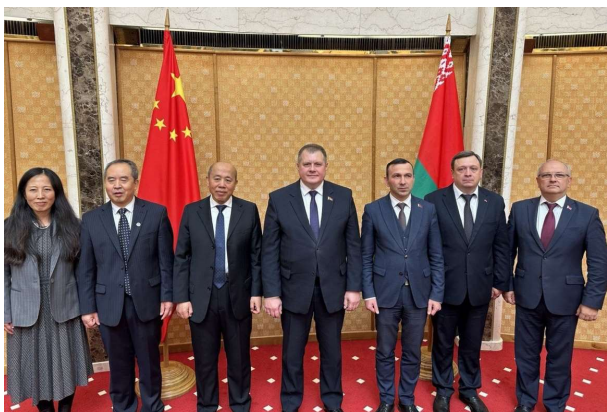
Information about authors:

A.V. Kuzmiankova – Master of Medical Sciences, senior lecturer of the Chair of Pediatric Dentistry & Orthodontics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

e-mail: angelinadetstom@gmail.com – Angelina V. Kuzmiankova;

E.G. Asiryani – Doctor of Medical Sciences, associate professor, Vice-rector for Research, professor of the Chair of Pediatrics No. 1, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Форум ректоров учреждений высшего образования Республики Беларусь и Китайской Народной Республики



В целях расширения сотрудничества с китайскими учреждениями высшего образования 21-22 ноября в г. Минске проходил Форум ректоров учреждений высшего образования Республики Беларусь и Китайской Народной Республики. В работе Форума принял участие ректор ВГМУ Алексей Чуканов. В рамках Форума было подписано соглашение о создании китайско-белорусской Ассоциации университетов, членом которой стал ВГМУ.

Диалоговая площадка с участием члена Республиканской информационно-пропагандистской группы, руководителя ОНТ Марата Маркова



23 ноября в рамках Единого дня информирования на базе Витебского государственного медицинского университета состоялась диалоговая площадка с участием члена Республиканской информационно-пропагандистской группы, руководителя ОНТ (ЗАО «Второй национальный телеканал») Марата Маркова. В работе диалоговой площадки приняли участие ректор ВГМУ Алексей Чуканов, администрация университета, профессорско-преподавательский состав, студенты.

Предметом обсуждения стал вопрос обеспечения информационной безопасности, которая находится в тесной взаимосвязи с безопасностью экономической. Присутствующие имели возможность задать Марату Сергеевичу интересующие их вопросы, благодаря чему диалог получился живым и информативным.

Посол Исламской Республики Иран посетил ВГМУ

21 ноября 2023 г. УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» посетила делегация Посольства Исламской Республики Иран в Республике Беларусь во главе с Чрезвычайным и Полномочным Послом Исламской Республики Иран в Республике Беларусь г-ном Алиреза Санеи.

В переговорах приняли участие проректор по международным связям и организационно-правовой работе Лиц Д.Н., декан факультета подготовки иностранных граждан Побяржин В.В. и начальник отдела международных связей управ-



ления международных и межрегиональных связей Пчелинцева А.А.

На встрече был обсужден широкий спектр вопросов, посвященных установлению сотрудничества в образовательной и научной сферах с высшими медицинскими учреждениями образования Ирана, а также перспективам обучения граждан Ирана в ВГМУ.

Состоялась встреча делегации Посольства с гражданами Ирана, обучающимися в ВГМУ. Студенты рассказали о своей жизни в г. Витебске и учебе в университете, поделились положительными эмоциями и отзывами о Республике Беларусь и обучении в ВГМУ.

Команда ВГМУ одержала победу на Республиканской студенческой олимпиаде по хирургии

23 ноября в ВГМУ состоялось торжественное открытие Республиканской студенческой олимпиады по хирургии с международным участием. С приветственным словом к участникам обратился ректор университета Алексей Чуканов. На протяжении 2 дней командам из БГМУ (г.Минск), ВГМУ, ГГМУ (г.Гомель), ГрГМУ (г.Гродно), РНИМУ (г.Москва), СГМУ (г.Смоленск), СибГМУ (г.Томск) предстояло состязаться в различных хирургических специализациях.

Команда ВГМУ одержала победу на олимпиаде, с небольшим отрывом опередив команду СибГМУ (г.Томск), занявшую 2-е место. 3-место в напряженной борьбе завоевали студенты РНИМУ (г.Москва).

Поздравляем и желаем достижения новых профессиональных вершин!

XXIII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Студенческая медицинская наука XXI века»

27 октября в конференц-зале главного учебного корпуса ВГМУ состоялось Пленарное заседание XXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Студенческая медицинская наука XXI века».

На пленарном заседании присутствовали проректор по научной работе Елена Асирян, руководитель СНО Ангелина Кузьменкова, профессорско-преподавательский состав университета, победители конференции.

Проректор по научной работе Елена Асирян открыла пленарное заседание со словами благодарности и ценности, которую мы имеем в лице научных руководителей. Благодаря им сейчас мы можем гордиться работами студентов, представленными на заседаниях секций. Был отмечен труд и воодушевление научной деятельностью всех выступивших студентов.

По итогам проведения всех секций президиумом было выделено 2 лучших доклада: студентки 4 курса Евгении Тягушевой педиатрического факультета Национально-исследовательского Мордовского государственного университета им Н.П.Огарева и студентки 6 курса Елены Левкович педиатрического



факультета Белорусского государственного медицинского университета. Заслуженные призы – дипломы 1,2 и 3 степени – были вручены более 100 студентам, которые делают первые и уверенные шаги в науке, а также участникам конференции, которые ежегодно демонстрируют свои успехи в научной деятельности.

Визит в ВГМУ представителей высших учебных заведений и колледжей Республики Узбекистан

По результатам визита в ВГМУ делегации представителей высших учебных заведений и колледжей Республики Узбекистан, который проходил в рамках Форума «Дни здравоохранения и медицинского образования Узбекистан-Беларусь», достигнуты договоренности об организации академических обменов студентами и преподавателями между ВГМУ и вузами Республики Узбекистан.

Заклучены договоры о сотрудничестве с Ташкентским государственным стоматологическим институтом, Ташкентской медицинской академией, Ташкентским педиатрическим медицинским институтом, Ташкентским фармацевтическим институтом, Ферганским медицинским институтом общественного здоровья.



Тренинги в учебном центре практической подготовки и симуляционного обучения

В учебном центре практической подготовки и симуляционного обучения 31 октября в рамках сетевого взаимодействия были проведены командные тренинги студентов 4 курса лечебного факультета ВГМУ и учащихся 2 курса специальности «Сестринское дело» учреждения образования «Полоцкий государственный медицинский колледж имени Героя Советского Союза З.М. Тусноловой-Марченко», а также учащихся 2 курса специальности «Лечебное дело» учреждения образования «Витебский государственный медицинский колледж имени академика И.П. Антонова».

17 и 20 октября в учебном центре практической подготовки и симуляционного обучения в рамках сетевого взаимодействия были проведены командные тренинги для студентов 4 курса лечебного факультета ВГМУ и учащихся Оршанского государственного медицинского колледжа.

Команда ВГМУ на Международной олимпиаде по морфологии

Витебский государственный медицинский университет на Международной олимпиаде по морфологии среди студентов 2 курса, проходившей 7-8 декабря на базе Новосибирского государственного медицинского университета, представила команда «plexus.brachialis.sinister» (в составе Юпатова Сергея, Чичеровой Кристины, Гриц Ангелины, Коваленка Артема, Кукурузьяк Дарьи, Кочетыгина Алексея) во главе с доцентом кафедры анатомии человека ВГМУ Петько Ириной. Команда достойно справилась с заданиями олимпиады, заняв 5 место (диплом 2 степени).

Команда ВГМУ заняла 2 место на XI Международной студенческой олимпиаде по дисциплине «Анатомия человека»

15 декабря на базе Белорусского государственного медицинского университета прошла XI Международная студенческая олимпиада по дисциплине «Анатомия человека».

Витебский государственный медицинский университет представила команда в составе Юпатова Сергея, Чичеровой Кристины, Кочетыгина Алексея во главе с ассистентом кафедры анатомии человека Городко Светаликой. Команда достойно справилась с заданиями олимпиады, заняв 2 место (диплом 2 степени). В индивидуальном зачёте Юпатов Сергей занял 1 место, Чичерова Кристина – 2 место, Кочетыгин Алексей – 3 место.

Правила для авторов

Журнал «Вестник ВГМУ» публикует статьи на русском и английском языках по следующим отраслям науки:

- медицинским;
- биологическим (медико-биологические аспекты);
- фармацевтическим;
- психологии и педагогике.

Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что за правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программу Microsoft Word. Размеры полей: сверху – 2 см; снизу – 2 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Рукопись печатается через двойной интервал с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Структура рукописи

Рукопись статьи должна включать следующие части:

1. Титульный раздел
2. Структурированное резюме и ключевые слова на русском и английском языках
3. Введение
4. Материал и методы
5. Результаты
6. Обсуждение
7. Заключение
8. Литература
9. Рисунки и таблицы

1. Титульный раздел должен содержать:

Название статьи – должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи.

Фамилию и инициалы автора (авторов) – при написании авторов статьи фамилию следует указывать после инициалов имени и отчества;

Официальное название учреждений, в которых выполнялась работа.

Сведения об авторах – указываются полностью фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела), ORCID (если есть). Все лица, обозначенные как авторы, должны соответствовать критериям этого понятия (см. рекомендации ICMJE).

Адрес для корреспонденции – приводятся рабочий почтовый адрес места работы или домашний адрес, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Благодарности – авторы могут выразить благодарности людям или организациям, способствовавшим публикации рукописи в журнале, но не являющимся её авторами (научное руководство или консультация, критический анализ исследования, сбор данных, финансирование, техническое и лингвистическое редактирование, предоставление пациентов для участия в исследовании и их лечение, предоставленные данные, в том числе рисунки и пр.). Хорошим тоном считается выражение благодарности анонимным рецензентам.

Информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов: указывается источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.).

Наличие / отсутствие конфликта интересов. Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов – финансовые отношения. Возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество.

Количество рисунков и таблиц. Если количество рисунков и таблиц не указано на титульной странице, редакции и рецензентам бывает трудно определить, все ли рисунки и таблицы, которые должны сопровождать рукопись, были в неё включены.

2. **Структурированное резюме** оригинальной научной статьи должно точно отражать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от нее, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Резюме должно включать разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», «Ключевые слова» (не менее 6) и «Источники финансирования» и быть представленным на двух языках: русском и английском. Объем резюме должен составлять около 200-250 слов.

Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов.

В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также пристатейные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

3. В разделе «**Введение**» статьи описывается состояние изучаемой проблемы и её актуальность. Указывается цель исследования либо гипотеза, проверяемая исследованием или наблюдением и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

4. Раздел «**Материал и методы**» должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки.

При описании экспериментов, проводившихся на людях, авторы должны указать, соответствовала ли процедура этическим стандартам локального и национального комитета, отвечающего за эксперименты на людях, а также требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. При описании экспериментов на животных авторы должны указать, действовали ли они в соответствии с локальными и национальными требованиями к использованию и обращению с лабораторными животными.

5. Раздел «**Результаты**» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. Важно, чтобы проиллюстрированная информация не дублировала уже приведенную в тексте. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

Представленные в статье результаты желательно сопоставить с предыдущими работами в этой области как автора, так и других исследователей. Такое сравнение дополнительно раскроет новизну проведенной работы, придаст ей объективности.

Формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте.

6. В разделе «**Обсуждение**» полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

7. **Заключение.** Должны быть четко сформулированы выводы и в сжатом виде отразить основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. Выводы необходимо сопоставить с целями исследования.

8. **Литература** оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок, например: [1, 2].

В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. Желательно цитировать источники, опубликованные в течение последних 5-7 лет. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости.

Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников.

Редакция с целью максимального снижения неполноты или неточности информации в приводимых пристатейных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок и сама оформляет References (литературу на английском языке) в формате Vancouver.

9. **Таблицы, иллюстрации и рисунки** должны быть набраны в отдельном файле, через один интервал, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Убедитесь, что каждая таблица и рисунок процитированы в тексте. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся.

Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы, выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

Подписано в печать 20.12.2023 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ.л. 11,74.

Тираж 200 экз. Заказ

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.

Адрес: пр-т Фрунзе, 27, г. Витебск, Республика Беларусь, 210009.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.

