



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

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

Vestnik of Vitebsk State Medical University

Peer-reviewed scientific-practical journal

2022
Том 21
№4
(июль-август)



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 21 №4 (июль-август) 2022

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, 2022

Главный редактор:

Анатолий Тадеушевич Щастный – д.м.н., профессор, ректор учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», г. Витебск, 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», г. Витебск, Республика Беларусь.

Редакционная коллегия:

С.С. Алексанин – д.м.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;
В.Я. Бекиш – 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.Ю. Карпук – д.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
В.И. Козловский – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
М.Р. Конорев – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Н.Г. Луд – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
О.В. Лысенко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.А. Наркевич – д.ф.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;
С.И. Пиманов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
В.М. Семенов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
В.А. Снежицкий – д.м.н., профессор, г. Гродно, Республика Беларусь;
И.А. Сучков – д.м.н., доцент, г. Рязань, Российская Федерация;
А.К. Усович – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь.

Редакционный совет:

В.П. Адашкевич – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Ю.В. Алексеенко – к.м.н., доцент, 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;
И.И. Генералов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
С.В. Ключкова – д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;
А.Н. Львов – д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;
О.Д. Мяделец – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Д.Б. Никитюк – д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;
С.С. Осочук – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Д.В. Пискун – к.м.н., г. Херизау, Швейцария;
С.П. Рубникович – д.м.н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь;
Д.П. Сиврев – д.м.н., профессор, г. Стара Загора, Болгария;
А.Д. Таганович – д.м.н., профессор, г. Минск, 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. Лапусева – 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

V E S T N I K

of Vitebsk State Medical University

**(Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo
Universiteta)**

Vol. 21 No. 4 (July-August) 2022

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 “Vestnik VGMU” journal are available under
Creative Commons “Attribution” 4.0 license.



© Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, 2022

Editor-in-Chief:

Anatoliy T. Shchastniy – Dr. Sci. (Med.), 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, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Republic of Belarus.

Editorial Board:

S.S. Aleksanin – Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);
V.Ya. Bekish – 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. Karpuk – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
V.I. Kozlovskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
M.R. Konorev – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
N.G. Lud – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
O.V. Lysenko – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.A. Narkevich – Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);
S.I. Pimanov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
V.M. Semenov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
V.A. Snezhitskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor (Grodno, Republic of Belarus);
I.A. Suchkov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Ryazan, Russian Federation);
A.K. Usovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus).

Editorial Council:

V.P. Adaskevich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
Yu.V. Alekseyenko – Cand. Sci. (Med.), Associate 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);
I.I. Generalov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
S.V. Klochkova – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);
A.N. Lvov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);
O.D. Myadelets – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
D.B. Nikityuk – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);
Osochuk S.S. – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
D.V. Piskun – Cand. Sci. (Med.) (Herisau, Switzerland);
S.P. Rubnikovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus);
D.P. Sivrev – Dr. Sci. (Med.), Professor (Stara Zagora, Bulgaria);
A.D. Tahanovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus);
G.I. Yupatov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus).

Editorial office:

I.A. Bebashko – 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

М.О. Мяделец, В.О. Мяделец, О.Д. Мяделец **9**
 Морфонеуроиммуноэндокринные взаимоотношения в местном (тканевом) гомеостазе эпидермиса кожи и ее барьерно-защитных функциях. Часть 1

Л.М. Немцов, Г.И. Юпатов **20**
 Терапия и профилактика диареи, ассоциированной с инфекцией *Clostridium difficile* в период пандемии COVID-19

Биохимия

Т.В. Рябцева, А.Д. Таганович, Д.А. Макаревич **29**
 Оценка взаимодействия ФНО-альфа с олигопептидом Trp-Asn-Trp-Val in vitro

Патологическая анатомия

Е.Ф. Пчельникова, В.Н. Бринкевич, В.С. Огризко, В.А. Игнатович, Я.А. Говорушкина **35**
 Патоморфология плаценты при COVID-19 инфекции

Внутренние болезни

Ю.Г. Юпатов, Т.И. Дмитраченко, В.М. Семёнов, Н.Ю. Васильева **43**
 Цирроз печени: диспансерное наблюдение, эффективность противовирусной терапии

Акушерство и гинекология

Я.И. Бик-Мухаметова, Т.Н. Захаренкова, Н.М. Голубых, И.И. Агеева **52**
 Особенности функционирования фетоплацентарного комплекса при внутрипеченочном холестазае беременных и его акушерских и перинатальных осложнениях

Хирургия

Ю.И. Ярец, И.А. Славников **59**
 Использование качественных и количественных характеристик микробиоты острых ран для дифференцированного подхода к выбору тактики предоперационной подготовки к аутодермопластике

Contents

Review

M.A. Miadzelets, V.A. Miadzelets, A.D. Miadzelets
 Morphoneuroimmunoendocrine relationships in local (tissue) homeostasis of the skin epidermis and its barrier-protective functions. Part 1

L.M. Nemtsov, H.I. Yupatau
 Therapy and prevention of diarrhea associated with *Clostridium difficile* infection during the COVID-19 pandemic

Biochemistry

T.V. Ryabtseva, A.D. Tahanovich, D.A. Makarevich
 The assessment of TNF- α interaction with oligopeptide Trp-Asn-Trp-Val in vitro

Pathologic anatomy

E.F. Pchelnikova, V.N. Brinkevich, V.S. Ogrizko, V.A. Ignatovich, Ya.A. Govorushkina
 Pathomorphology of the placenta in COVID-19 infection

Internal medicine

Y.H. Yupatau, T.I. Dmitrachenko, V.M. Semenov, N.Y. Vasilyeva
 Liver cirrhosis: dispensary observation, the effectiveness of antiviral therapy

Obstetrics and gynecology

Ya.I. Bik-Mukhametova, T.N. Zakharenkova, N.M. Golubykh, I.I. Ageeva
 Features of the fetoplacental complex functioning in intrahepatic cholestasis of pregnancy and its obstetric and perinatal complications

Surgery

Y.I. Yarets, I.A. Slavnikov
 The use of qualitative and quantitative characteristics of the microbiota of acute wounds for a differentiated approach to the preoperative preparation tactics choice for autodermoplasty

Инфекционные болезни		Infectious diseases	
В.В. Горбачёв, Т.И. Дмитраченко, В.М. Семёнов, С.К. Егоров	70	V.U. Harbachou, T.I. Dmitrachenko, V.M. Semenov, S.K. Yahorau	
Реактивация цитомегаловируса при тяжелых инфекционных поражениях дыхательных путей различной этиологии		Cytomegalovirus reactivation in severe respiratory infections of different etiology	
Нервные болезни		Neurology	
Д.В. Турлюк, В.А. Янушко, В.Я. Хрыщанович, С.А. Алексеев, О.Ф. Кардаш, Т.В. Свинковская, Н.А. Пинчук, М.А. Кругликова, Э.Г. Кордзахия	79	D.V. Turluk, V.A. Yanushko, V.Y. Khryshchanovich, S.A. Alekseev, O.F. Kardash, T.V. Svinkovskaya, N.A. Pinchuk, M.A. Kruglikova, E.G. Kordzakhia	
Нейropsychологическое тестирование как скрининговый метод диагностики когнитивно-аффективного мозжечкового синдрома у пациентов с вертебробазилярной недостаточностью		Neuropsychological testing as a screening method for diagnosing cognitive-affective cerebellar syndrome in patients with vertebrobasilar insufficiency	
Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела		Technology of drugs production. Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy. Organization of pharmacy	
О.Г. Сечко, В.М. Царенков	89	O.G. Sechko, V.M. Tsarenkov	
Оценка острой токсичности 3-[4-(2-фторбензоил) пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)- фенил]бензамида		The assessment of acute toxicity of 3-[4-(2-fluorobenzoyl)piperazine-1-carbonyl]-N- [3-(trifluoromethyl)-phenyl]benzamide	
Педагогика и психология высшей школы		Pedagogics and psychology of higher school	
Н.Б. Дорофеев, И.В. Жильцов, С.П. Кулик, О.А. Голюченко	100	N.B. Dorofeev, I.V. Zhyltsou, S.P. Kulik, V.A. Haliuchenka	
Результаты оценки социального самочувствия студентов ВГМУ методом анонимного анкетирования		The results of social well-being evaluation of VSMU students obtained by the method of anonymous survey	
Новости	114	News	
Правила для авторов	117	Instructions for authors	

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.4.9>

Морфонеуроиммуноэндокринные взаимоотношения в местном (тканевом) гомеостазе эпидермиса кожи и ее барьерно-защитных функциях. Часть 1

М.О. Мяделец, В.О. Мяделец, О.Д. Мяделец

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

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №4. – С. 9-19.

Morphoneuroimmunoendocrine relationships in local (tissue) homeostasis of the skin epidermis and its barrier-protective functions. Part 1

M.A. Miadzelets, V.A. Miadzelets, A.D. Miadzelets

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

Vestnik VGMU. 2022;21(4):9-19.

Резюме.

Обзор открывает цикл планируемых статей о морфонеуроиммуноэндокринной системе кожи (МНИЭСК). В цикле планируется подробно рассмотреть морфологию, местные нервную, иммунную и эндокринную системы кожи как общего покрова организма, участвующие в обеспечении ее структурного гомеостаза. В данной статье эти вопросы затрагиваются в отношении эпидермиса как самой наружной ткани кожи. Эти вопросы поднимаются и в плане представлений о нейроиммуноэндокринологии кожи – раздела дерматологии, который интенсивно развивается в последнее время. Авторам представляется, что в названии этого раздела отсутствует указание на то, что центральным звеном в представлениях о нейроиммуноэндокринной системе кожи должна стоять морфология, т.е. структура, которая определяет самую первостепенную и важнейшую функцию кожи – барьерно-защитную, т.к. на нее опираются другие многочисленные функции этого органа. С целью восполнить этот пробел авторы предлагают включить в комплекс местных факторов, обеспечивающих тканевой гомеостаз кожи, как важный компонент главные клетки эпидермиса – кератиноциты. Эти клетки рассматриваются в данном обзоре не только с позиции их способности превращаться в мощный барьер на пути вредных факторов внешней среды – роговое вещество, но и как клетки, принимающие участие в нервном, иммунном и эндокринном звеньях обеспечения местного тканевого гомеостаза. Подробно рассматривается строение эпидермиса как многослойного плоского ороговевающего эпителия, входящих в его состав двух основных видов клеток: кератиноцитов и меланоцитов. Поднимаются вопросы единства структурных, нервных, иммунных и эндокринных механизмов регуляции тканевого гомеостаза эпидермиса, вопросы участия кератиноцитов в нейро-, иммуно- и эндокринных процессах обеспечения барьерно-защитной функции кожи.

Ключевые слова: кожа, местный гомеостаз кожи, нейроиммуноэндокринные взаимоотношения в местном гомеостазе эпидермиса.

Abstract.

The review opens a series of planned articles on the morphoneuroimmunoendocrine system of the skin (MNIESS). In the series it is planned to consider in detail morphology, local nervous, immune and endocrine systems of the skin as a general covering of the body, involved in ensuring its structural homeostasis. In the present article these issues are touched upon in relation to the epidermis as the outermost tissue of the skin. These issues are also raised in terms of neuroimmunoendocrinology of the skin – a branch of dermatology that has been intensively developing in recent years. At the same time, there is no indication in the title of this section that the central link in the ideas about the neuroimmunoendocrine system of the skin should be morphology, i.e., a structure that determines the most primary and

most important function of the skin – barrier-protective, because other numerous functions of this organ rely on it. In order to fill this gap, the authors propose to include as an important component main cells of the epidermis – keratinocytes in the complex of local factors ensuring tissue homeostasis of the skin. These cells are considered in this review not only from the standpoint of their ability to turn into a powerful barrier to harmful environmental factors – keratin, but also as cells involved in the nervous, immune and endocrine components of local tissue homeostasis. The structure of the epidermis as a stratified squamous keratinizing epithelium, which is part of two main types of cells: keratinocytes and melanocytes, is also considered in detail. The issues of the unity of structural, nervous, immune and endocrine mechanisms of tissue homeostasis regulation of the epidermis, the participation of keratinocytes in neuro-, immune- and endocrine processes to ensure the barrier-protective function of the skin are raised.

Keywords: skin, local skin homeostasis, neuroimmunoendocrine relationships in the local homeostasis of the epidermis.

Введение

Организм человека и животных может существовать только в условиях постоянства внутренней среды – гомеостаза, или гомеокинеза. Гомеостаз – это саморегуляция, способность открытой системы сохранять постоянство своего внутреннего состояния посредством скоординированных реакций, направленных на поддержание динамического равновесия. Представления о постоянстве внутренней среды было сформулировано в 1878 году французским учёным Клодом Бернаром. Американский физиолог Уолтер Кеннон в 1932 году в книге «The Wisdom of the Body» («Мудрость тела») предложил термин «гомеостаз» для координированных физиологических процессов, которые поддерживают большинство устойчивых состояний организма. В дальнейшем этот термин был распространен на способность любой открытой системы динамически сохранять постоянство своего внутреннего состояния в различных условиях существования и был назван гомеокинезом. Понятия «гомеостаз» и «гомеокинез» представляют собой очень близкие модели состояния внутренней среды биосистем. Различие между ними состоит единственно в том, что они характеризуют одно и то же явление в различных условиях существования организма и животных. Так, гомеокинез определяет ритмические изменения параметров существования организма, тогда как гомеостаз рассматривает лишь средние значения переменных параметров внутренней среды.

С методологических позиций выделяют различные виды гомеостаза: структурный, метаболический, температурный, иммунный и др. Для обеспечения этих видов гомеостаза существуют специальные механизмы, которые не являются

строго специфическими для какой-либо одной его разновидности, и часто различные формы гомеостаза обеспечиваются сочетанием разных механизмов.

Такая сложная открытая система, как организм животных и человека, обеспечивается основными его регуляторными системами – нервной, эндокринной и иммунной. Как показали исследования, регуляторные механизмы этих систем существуют не сами по себе, изолированно друг от друга, а тесно переплетаются. Примером являются факты, что клетки иммунной системы способны вырабатывать гормоны, которые продуцируются эндокринными клетками и, наоборот, эндокринные клетки продуцируют гормоны (цитокины) иммунокомпетентных клеток, а также нейромедиаторы нервной системы. И.О. Смирнова и соавт. [1], ссылаясь на работы других авторов, указывают: «...В настоящее время очевидно, что кожа и, особенно, эпидермис имеют мощные нейроэндокринные свойства. Окончания нервных волокон и клетки Меркеля, эндотелиоциты сосудов, иммунные клетки (клетки Лангерганса, эпидермальные Т-лимфоциты, моноциты/макрофаги, тучные и другие клетки, кератиноциты и меланоциты способны продуцировать гормоны, другие регуляторные пептиды, аналогичные таковым в ЦНС, иммунной и эндокринной системах. Так, различные клетки кожи синтезируют и секретируют гормоны, биогенные амины, ретиноиды и витамин D и другие вещества. Экспрессия этими же клетками рецепторов к соответствующим биологически активным веществам указывает на то, что основными механизмами взаимодействия в пределах различных структур кожи являются ауто- и паракриновые».

Установление подобных фактов навело ученых на мысль, что в организме ничто не суще-

ствуется полностью обособленно друг от друга, а для достижения полного согласования в поддержании гомеостаза в разных условиях существования (гомеокинеза) необходимо сочетание разных механизмов. При этом данные сочетания должны иметь разные пропорции. На основе этих возникла новая отрасль биологических и медицинских знаний, которая получила название нейроиммуноэндокринология [1, 2]. Одним из важнейших разделов этой науки является нейроиммуноэндокринология кожи. Это объясняется огромным значением системы общего покрова для жизнедеятельности организма.

Общий (кожный) покров является самой крупной системой организма, а кожа – самым крупным органом этой системы как по занимаемой площади, так и по массе. Это объясняется тем, что гиподерма, часто неправильно именуемая подкожно-жировой клетчаткой, на самом деле является третьим слоем кожи, причем теснейшим образом связанным с дермой как структурно, так и функционально. При этом гиподерма имеет весьма переменные индивидуальные размеры у разных лиц, что объясняет большие вариации объема кожи в организме [3-5].

Помимо кожи, в состав системы кожного, или общего, покрова входят такие органы, как волосы, сальные, потовые, церуминозные, слезные, молочные железы. У некоторых млекопитающих животных разнообразие желез, возникших на основе сальных и потовых желез, гораздо большее. К системе общего покрова относятся также ногтевые органы (ногти), а у животных когти. В силу большой значимости кожа является жизненно важным органом. Достаточно вспомнить скальпирование, т.е. снятие кожи головы с волосами, после которого многие из подвергнутых этой варварской процедуре людей не выживали. При больших объемах поражения кожи (отморожения, ожоги и проч.) смерть наступает в 100% случаев. Кожу называют «шоковым» органом.

Если ожоги 1-2 степени, занимающие менее 5% поверхности тела, не приводят к смерти, то летальность среди пострадавших с обширными, глубокими ожогами (более 25% поверхности тела) достигает даже при современном лечении 80-85%. Многие клиницисты считают, что глубокие ожоги, занимающие более 45-50% поверхности тела, являются несовместимыми с жизнью. Смерть пострадавшего может наступить в разные сроки. Непосредственной причиной быстрой смерти на месте происшествия (в очаге пожара)

или в ближайшие часы и дни могут быть отравление CO, гипоксия (удушение дымом), ожоговый шок, дыхательная недостаточность вследствие тяжелого поражения дыхательных путей. В более поздние сроки смерть наступает от различных осложнений (пневмония, сепсис, кровотечение из язв ЖКТ, перитонит после перфорации язв, тромбоэмболия и др.). Причиной смерти через 50-60 дней является прогрессирующее ожоговое истощение [3, 5].

В процессе эволюции общий покров животных приспособился к самым различным неблагоприятным внешним, а также в дальнейшем и внутренним воздействиям. Это требовало новых структурных изменений и приспособлений, обеспечивающих адаптацию организма ко все новым и новым раздражителям. Пожалуй, прежде всего, структурно обеспечивалась одна из первых функций общего покрова – барьерно-защитная функция [1-12]. Ее реализация обеспечивала древним организмам адаптацию ко многим неблагоприятным факторам внешней среды и расширяла ареал их проживания. Так, внешний покров животных, обитающих в водной среде, приспособился к существованию организма в этой среде, к поддержанию водно-минерального гомеостаза, однако оказался не готовым к высыханию организма при переходе к наземному существованию. Такие животные были вынуждены сохранять в организме воду путем поведенческих реакций: зарыванием в землю (дождевые черви), паразитированием в организмах других, более высокоразвитых животных, прятаться в неосвещенных влажных местах и т.д.

Проблема расширения ареала проживания была решена с появлением многослойного плоского ороговевающего эпителия (эпидермиса). С его появлением существенно укрепилась барьерно-механическая функция. Возникновение способности у кожного покрова противодействовать высыханию и многим агрессивным факторам внешней среды является уникальным барьерно-защитным механизмом, имеющим место только у рептилий, птиц и млекопитающих. Однако уже у амфибий, имеющих две среды обитания (водная и наземная), имеется один слой корнеоцитов. Этот факт свидетельствует о том, что на данной ступени развития животных природой был найден верный и надежный путь совершенствования барьерно-защитной функции.

В настоящей статье не планируется детальное рассмотрение эволюции общего покрова. Достаточно сказать, что усложнение его струк-

турной организации требовалось для усиления предъявляемых к нему функций, обеспечения их структурной базы.

На самых ранних этапах развития внешнего покрова одним из самых важных явлений для структурного обеспечения барьерно-защитной функции явилась регенерация – его постоянное обновление. Данная функция в связи со спецификой существования этого покрова стала реализовываться с помощью митотического деления и, в значительно меньшей степени, за счет внутриклеточной регенерации. Таким образом, происходило расширение и усложнение механизмов реализации барьерно-защитной функции как основной.

Всё изложенное потребовало изучения точных механизмов, регулирующих процессы обеспечения работы звеньев барьерно-защитных функций. Возникли местная эндокринная (МЭС) и иммунная системы (кожноассоциированная лимфоидная ткань, КАЛТ) кожного покрова. Для экстренной реализации защитных свойств они локализованы *in situ*, однако тесно связаны с регуляторными системами на уровне организма. Наконец, эти местные подсистемы объединяются вместе с периферической нервной системой кожи, а через нее – с центральной нервной системой, эндокринной и иммунной системами.

Поскольку в здоровой коже периферическая нервная система, КАЛТ и МЭС обеспечивают поддержание ее адекватного, нормального строения, а многие, если не все заболевания системы кожного покрова реализуются через нарушения указанных выше систем, была предложена новая отрасль науки, которая занимается изучением этих процессов как в условиях нормы, так и при кожной патологии. Этот раздел науки называется нейроиммуноэндокринология общего покрова НИЭСК [1, 2]. Однако это представляется не совсем правильным, и следует расширить представления и говорить о морфонеуроиммуноэндокринологии системы кожи (МНИЭСК). Представления о ней могут органично дополнить предложенные И.С. Смирновой и соавт. представления о нейроиммуноэндокринологии системы кожи (НИЭСК) [1]. Несмотря на громоздкость предлагаемого термина, он подчеркивает взаимосвязь всех частей этой местной системы. Ведь и нервное, и иммунное, и эндокринное звенья НИЭСК всецело направлены на обеспечение нормальной, адекватной функциональной морфологии кожи. И главные структуры – клетки эпидермиса кератиноциты – в этом самым активным образом участвуют.

Авторы настоящей статьи, имея за плечами достаточно большой опыт работы как в фундаментальном, так и в клиническом аспектах, рискнули написать серию статей, в которых показать взаимосвязь структуры кожи, ее местных нервных, эндокринных, иммунных компонентов как на уровне общего покрова, так и в целом организме. Таким образом, будут подробно описаны структура кожи, ее барьерно-защитные функции, периферическая нервная система кожи, эндокринные и иммунные функции кожи. При этом следует сразу подчеркнуть, что иммунная функция в коже реализуется не только и не столько при внедрении каких-либо инородных агентов, а реализуется на более глубоком уровне. Весьма интересными являются развиваемые и доказанные представления А.Г. Бабаевой [8, 9], А.Г. Бабаевой и Е.А. Зотикова [10] о том, что иммунная система организма прежде всего выполняет функцию строгого контроля «качества и количества своего». Таким образом, КАЛТ определяет и обеспечивает особенности строения и функционирования кожи и ее компонентов, являясь важным звеном в поддержании тканевого гомеостаза барьерно-защитных свойств.

Тем не менее, важными являются и другие составляющие предложенной системы, причем между ними имеется тесная взаимосвязь.

Структурный компонент МНИЭСК

Строение кожи (рис. 1А, Б) [3, 5, 11, 12, 14]. Кожа является самым крупным органом человека. Ее масса вместе с гиподермой, которая является частью кожи и неправильно называется подкожно-жировой клетчаткой, может очень сильно варьировать, достигая у тучных людей до 70% и более от всей массы тела.

Кожа как орган состоит из трех слоев и является органом слоистого типа. Наружный слой называется эпидермисом и иначе является многослойным плоским ороговевающим эпителием. В толстой коже ладоней и подошв он состоит из пяти слоев. Эти слои (стратификация) образуются в результате того, что в процессе терминальной дифференцировки кератиноциты перемещаются в вертикальном направлении, и постепенно дифференцирующиеся клетки оказываются на одном уровне, формируя слои: базальный, шиповатый, зернистый, блестящий и роговой. Терминальная дифференцировка заканчивается гибелью кератиноцитов и превращением их в мертвые ро-

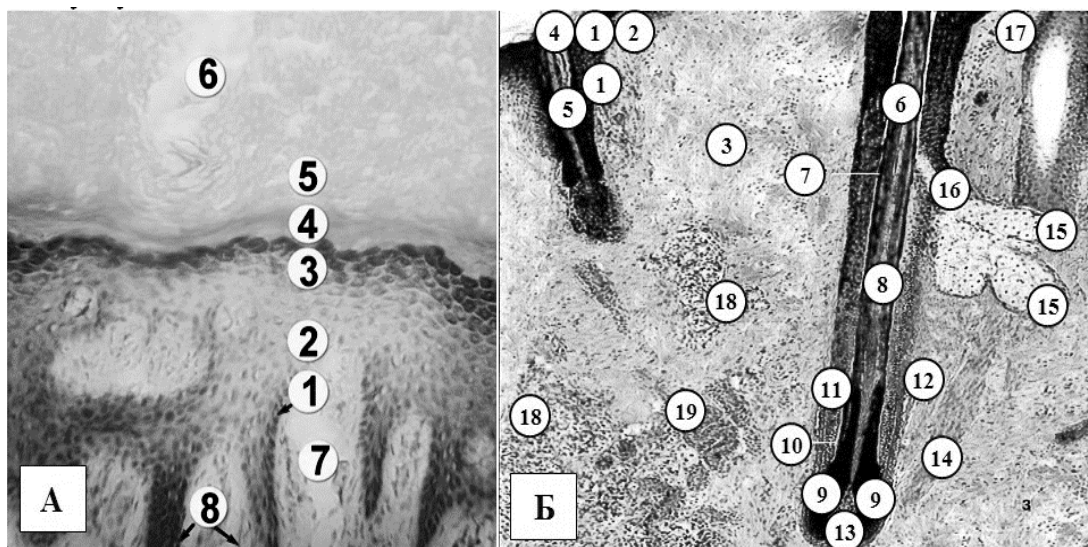


Рисунок 1 – Строение кожи человека: А – толстая кожа ладони (рис. О.Д. Мядельца): 1 – базальный слой эпидермиса; 2 – шиповатый слой эпидермиса; 3 – зернистый слой; 4 – блестящий слой; 5 – роговой слой; 6 – проток потовой железы в роговом слое; 7 – сосочковый слой дермы; 8 – кровеносные капилляры в дерме. Б – тонкая кожа [13]: 1 – эпидермис; 2 – сосочковый слой дермы; 3 – сетчатый слой дермы; 4 – стержень выпадающего волоса; 5 – колба волоса; 6 – корковое вещество корня функционирующего волоса; 7 – кутикула волоса; 8 – мозговое вещество волоса; 9 – волосяная луковица; 10 – внутреннее волосяное влагалище; 11 – наружное волосяное влагалище; 12 – волосяная сумка; 13 – волосяной сосочек; 14 – мышца, поднимающая волос; 15 – концевые отделы сальной железы; 16 – выводной проток сальной железы; 17 – волосяная воронка; 18 – концевые отделы потовой железы; 19 – выводной проток потовой железы

говые чешуйки, в названии которых укоренился неправомерный термин «корнеоциты». В тонкой коже имеется только 4 слоя, поскольку блестящий слой отсутствует.

Основными клетками эпидермиса, составляющими около 90% всех его клеток, являются кератиноциты. Они в эмбриогенезе образуются из наружного зародышевого листка (зачатка) – кожной эктодермы. Этот зачаток находится в тесном морфофункциональном взаимодействии с зачатком центральной нервной системы – нейроэктодермой. Данное обстоятельство объясняет тесную морфофункциональную связь кожи с нервной системой. Кератиноциты являются единственными клетками кожи, способными к превращению в роговые чешуйки. Другие клетки, присутствующие в эпидермисе, хотя также погибают и слущиваются с поверхности, однако характерные для рогового вещества изменения в них (образование корнеоцитов, ламеллярных телец, межламеллярного матрикса) не происходят.

Базальный слой. Кератиноциты эпидермиса являются главными клетками эпидермиса кожи и его базального слоя, играющими главную роль в

барьерно-защитной функции кожи. Во-первых, они в этой функции участвуют в качестве достаточно мощного механического препятствия, представленного значительным количеством слоев живых клеток [3-5, 14]. Во-вторых, путем биохимических реакций кератиноциты превращаются в роговые чешуйки, корнеоциты, также обладающие высокими прочностными свойствами по отношению ко многим вредным факторам внешней среды [16, 17]. В-третьих, кератиноциты при повреждении кожи выделяют большое количество регуляторных факторов (цитокинов, гормонов, аутокоидов), которые стимулируют в ней иммунные процессы, ее регенераторные и барьерно-защитные свойства. В-четвертых, в условиях нормы и, в особенности, при повреждении кожного покрова происходит контракция краев раны, а в дальнейшем быстрое ее заживление [3-5, 14-20].

Кератиноциты базального слоя тонкой кожи имеют столбчатую форму, тогда как в толстой коже они овальные. Среди базальных кератиноцитов имеются стволовые клетки. Между базальными кератиноцитами находятся связывающие их десмосомы (адгезионные контакты). Базаль-

ные клетки лежат непосредственно на базальной мембране и связаны с ней полудесмосомами. В базальных кератиноцитах содержатся органеллы общего назначения: митохондрии, лизосомы, эндоплазматическая сеть двух видов, пероксисомы, клеточный центр, а также промежуточные тонофиламенты, формирующиеся из синтезированных кератиноцитами белков цитокератинов. Тонофиламенты в последующем в верхних слоях эпидермиса с помощью специального белка филагрина превращаются в тонофибриллы, формирующие опорную сеть в будущих корнеоцитах.

В кератиноцитах имеются также включения гликогена. Однако его количество в нормальном, неизменном эпидермисе невелико, и обычными гистохимическими методами выявляется в ничтожных количествах. Вместе с тем, при раздражающем влиянии на кожу неблагоприятных факторов, приводящих к значительному увеличению толщины эпидермиса, гликоген в кератиноцитах появляется в достаточно больших количествах, при этом не только в базальных кератиноцитах, но и в кератиноцитах шиповатого слоя (рис. 2) [18].

В базальных кератиноцитах содержатся также включения меланина в виде меланосом. Меланосомы синтезируются клетками дендритной формы меланоцитами. Меланоциты передают меланин с помощью своих отростков кератиноцитам путем экзоцитоза. Меланин поглощает

ультрафиолетовые лучи и защищает кератиноциты от их повреждающего действия. Кроме того, меланин частично снижает силу воздействия ионизирующей радиации и лазерного излучения, а также обладает термоизолирующим эффектом.

Часть базальных кератиноцитов является стволовыми клетками. Эти клетки лежат на вершинах эпидермальных гребешков, т.е. защищены от неблагоприятных факторов внешней среды местоположением. По данным T.D. Allen, C.S. Potten (1974), S.B. Noach (2003), эпидермис тонкой кожи состоит из эпидермальных пролиферативных единиц (ЭПЕ) [5, 19, 20]. Эти единицы (рис. 3) состоят из 6-8 базальных кератиноцитов, 2 шиповатых, 1 зернистого и 8-12 роговых чешуек (корнеоцитов), которые имеют гексагональную форму в плоскостном изображении, а объемная их форма представлена додекаэдром, т.е. четырнадцатиугольником (рис. 3).

Базальные кератиноциты, которые лежат в центральной зоне ЭПЕ, являются истинными стволовыми клетками. Эти клетки имеют на своем базальном полюсе, лежащем на базальной мембране, гладкую поверхность. Это так называемые «гладкие» клетки [5]. Они, как истинные стволовые клетки, делятся редко, у человека в основном в ночное время. Поэтому редкие митозы их можно найти только при исследовании в дневное время суток. Снаружи от «гладких» клеток

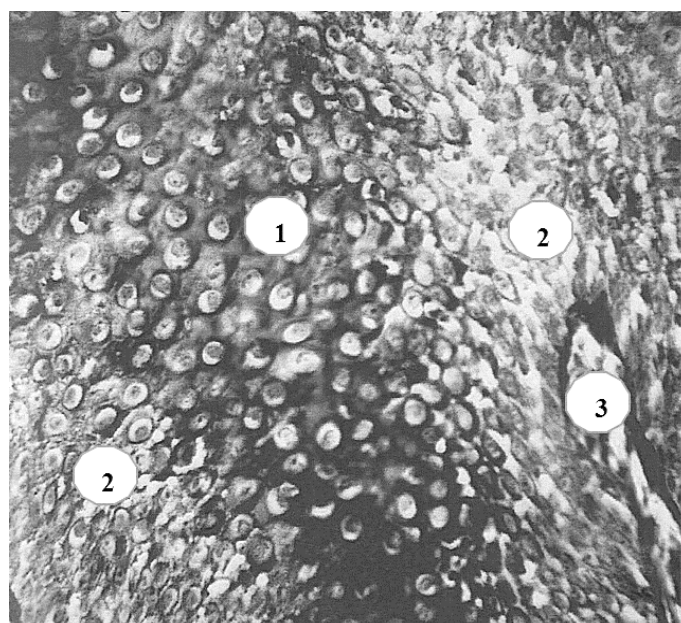


Рисунок 2 – Гликоген в эпидермисе пациента с псориатической эритродермией:

1 – кератиноциты с резко выраженным окрашиванием на гликоген; 2 – кератиноциты со слабым окрашиванием на гликоген; 3 – дермальный сосочек

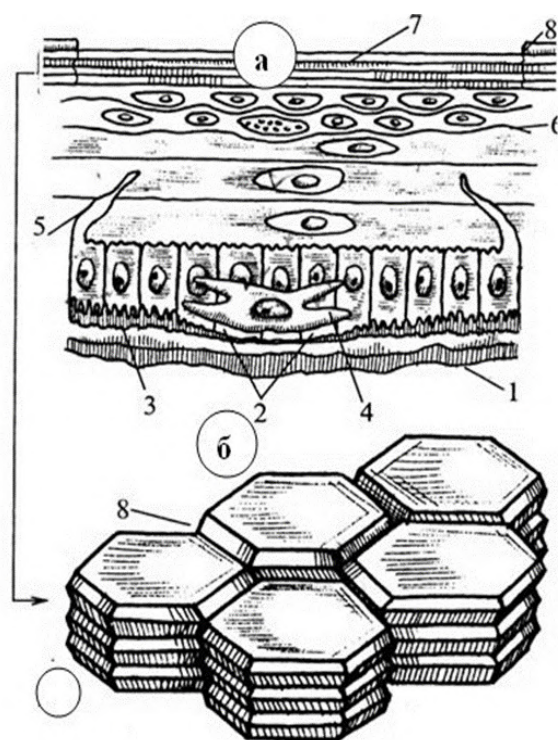


Рисунок 3 – Схема строения эпидермальной пролиферативной единицы: а – общий вид: 1 – базальная мембрана; 2 – «гладкие» базальные кератиноциты, не имеющие цитоплазматических отростков на базальном полюсе (эпидермальные стволовые клетки); 3 – «зубчатые» базальные кератиноциты (полустволовые клетки); 4 – клетка Лангерганса; 5 – шиповатый, 6 – зернистый, 7 – роговой слой эпидермиса; б – схема организации рогового слоя: 8 – специализированный контакт роговых чешуек – сквамосома

располагаются «зубчатые» клетки. Их базальная плазмолемма формирует многочисленные небольшие отростки, напоминающие микроворсинки. Эти клетки постепенно высвобождаются от прочных связей с базальной мембраной и с соседними клетками, готовясь к перемещению в шиповатый слой и продолжая делиться. Их считают полустволовыми клетками, которые способны перемещаться в шиповатый слой и расплываться по поверхности базальных клеток, образуя два ряда.

В базальных кератиноцитах начинается синтез белков цитокератинов, из которых формируются тонофиламенты, выполняющие опорно-механическую и защитную функции.

Таким образом, поскольку в базальных клетках осуществляются синтетические процессы,

часть из них является уже частично дифференцированными. Как считают И.О. Смирнова и соавт. [1], базальные кератиноциты обеспечивают не только механическое прикрепление базальных кератиноцитов к базальной мембране и через нее – с соединительной тканью дермы, но и химическую коммуникационную связь двух тканей путем рецепции различных сигнальных молекул и переноса ионов, питательных и других веществ из дермы. Не исключается также поступление регуляторных и других веществ из базальных кератиноцитов в дерму [1].

Являясь главными клетками эпидермиса, осуществляющими процесс ороговения – важнейший процесс в формировании барьерно-защитных свойств кожи, при действии на них различных неблагоприятных факторов кератиноциты приобретают черты иммунокомпетентных клеток. Они активируются и выделяют массу хемокинов, привлекающих в кожу Т-лимфоциты, а также цитокины, схожие с макрофагальными. Таким образом, кератиноциты, преобразуя внешние сигналы в секрецию цитокинов и хемотаксических факторов, оказывающих ауто- и паракринное воздействие, и изменяя экспрессию молекул адгезии, запускают так называемое первичное антигенезависимое воспаление. Это воспаление может трансформироваться в фазу амплификации и образования антигензависимых связей кератиноцитов с Т-лимфоцитами и антигенпредставляющих клеток, АПК. На этом этапе кератиноциты сами приобретают способность выступать в качестве АПК [1].

Таким образом, кератиноциты способны участвовать в реализации барьерно-защитных свойств не только как формирующие роговой защитный слой клетки. Кроме того, кератиноциты способны секретировать и другие цитокины и аутокоиды, такие как ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, фактор некроза опухоли, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, трансформирующие факторы роста. Среди цитокинов, продуцируемых кератиноцитами, обнаружен также фактор, активирующий натуральные киллеры (ЭНКАФ), а также ЭТАФ – эпидермальный тимоцитаактивирующий фактор, ЭТАФ [1, 5]. По имеющимся данным, кератиноциты способны синтезировать и секретировать меланоцитстимулирующий и адренкортикотропный гормоны [1]. Таким образом, кератиноциты способны участвовать в иммунных процессах и в то же время выступать в качестве эндокринных клеток.

Кроме кератиноцитов, в базальном слое залегают ядра и других клеток. Это меланоциты, клетки Лангерганса, Меркеля, внутриэпидермальные α, β -Т-лимфоциты, гамма-дельта-Т-лимфоциты. Иногда указывают наличие очень редко встречающихся гранулоцитов и тучных клеток.

Меланоциты. Меланоциты являются клетками нейроглиального происхождения, составляющими 10-25% клеток базального слоя эпидермиса [21-26]. Они образуются из нервного гребня (ганглиозных пластинок) и мигрируют в эпидермис во внутриутробный период. Окончательная дифференцировка этих клеток осуществляется под влиянием меланотропина (МСТГ) и адренокортикотропина (АКТГ) – аденогипофизарных гормонов, образующихся из гигантской молекулы проопиомеланокортина (ПОМК) в аденоцитах передней и промежуточной долей гипофиза. Меланоциты являются клетками эпидермиса, вырабатывающими пигмент меланин (рис. 4).

У человека меланоциты определяют зависящую от расы человека конституционную меланиновую пигментацию (цвет кожи) и различную у лиц с разным фототипом кожи возможность загара.

Это отростчатые клетки, простирающие отростки на значительное расстояние, так что один меланоцит обеспечивает синтезированным им меланином около 40-50 кератиноцитов. При обычной окраске гематоксилином и эозином меланоциты имеют слабоокрашенную цитоплазму и темноокрашенное ядро («светлые клетки»).

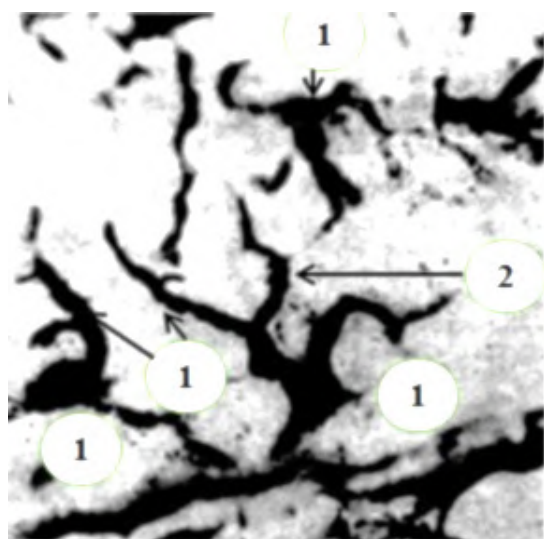


Рисунок 4 – Меланоциты эпидермиса кожи. ДОФА-реакция. По Р.С. Бабаянцу, Ю.И. Лоншакову: 1 – тела; 2 – отростки меланоцитов

Элективное окрашивание меланоцитов осуществляют с помощью гистохимической ДОФА-реакции. Меланоциты связаны между собой и с кератиноцитами с помощью десмосом, а с базальной мембраной – с помощью полудесмосом.

В меланоцитах обнаруживаются многочисленные органеллы: митохондрии, оба вида эндоплазматической сети, комплекс Гольджи, рибосомы и полисомы, расположенные диффузно кератиновые тонофиламенты [1, 5, 14, 21-23].

Совокупность кератиноцитов и меланоцитов называют меланиновой единицей. Меланоциты в меланиновой единице своими отростками тесно контактируют друг с другом и кератиноцитами, а по некоторым сведениям, и с нервными волокнами [21]. При патологии (например, витилиго) с ними контактируют и клетки Лангерганса [23]. В меланиновой единице благодаря тесному контакту друг с другом меланоциты осуществляют ауторегуляцию интенсивности биосинтеза меланина и насыщение им кератиноцитов. Одновременно наличие тесной связи меланоцитов с кератиноцитами регулирует рост и созревание этих клеток.

В отношении механизма передачи меланина кератиноцитам существует две точки зрения. Согласно наиболее принятой точке зрения меланоцит внедряет свои отростки в кератиноцит, где они отпочковываются, и фрагменты их остаются в кератиноците [5]. По утверждению других авторов, меланоциты путем экзоцитоза выделяют гранулы меланина в межклеточное пространство, а затем они поглощаются путем эндоцитоза кератиноцитами. В клетках хорошо развит орган белкового синтеза и секреции: гранулярная ЭПС и пластинчатый комплекс Гольджи, а также митохондрии, лизосомы, пероксисомы, компоненты цитоскелета. В меланоцитах выражена активность ферментов ДОФА-оксидазы и тирозиназы, которые осуществляют синтез меланина из аминокислоты тирозина. Различают две разновидности меланина – эумеланин и феомеланин. Эумеланин находится в эпидермисе и волосяных фолликулах и синтезируется как в меланоцитах базального слоя эпидермиса, так и в области эпителия волосяной луковицы (матрицы), непосредственно прилегающей к волосяному сосочку. Он имеет цвет от коричневого до черного. Он устойчив к действию различных кислот, щелочей, но обесцвечивается при длительной экспозиции на свету и при окислении перекисью водорода. Этот меланин обладает противоопухолевым эффектом [1, 21].

Феомеланин имеет цвет от желтого до красного и обнаруживается только в волосяном фолликуле. Он менее устойчив к действию кислот и щелочей.

Меланин в меланоцитах находится в меланосомах. Меланосомы представляют собой видоизмененные лизосомы, имеющие округлую форму и размеры 0,6-0,8 мкм. Образование меланина происходит в следующей последовательности. Вначале в гранулярной ЭПС синтезируется фермент тирозиназа, которая поступает в комплекс Гольджи. Различают четыре стадии развития меланосом:

1. Не содержащие меланина округлые по форме меланосомы с очень высокой активностью ферментов, концентрирующихся вдоль тонофиламентов. Их размеры равны 0,3 мкм.

2. Меланосомы эллипсоидной формы и размерами около 0,5 мкм в длину. В таких меланосомах содержатся продольные тонофиламенты, на которых располагается меланин. Тонофиламенты дают позитивную реакцию на ферменты. Ферменты выявляются также на мембранах меланосом.

3. Меланосомы содержат меланин, образующийся путем неферментной полимеризации, а активность ферментов в них очень низкая.

4. Меланосомы содержат меланин, образующийся путем неферментной полимеризации, активность ферментов в них отсутствует [23].

Таким образом, меланоциты отличаются от кератиноцитов своим происхождением из нейроэктодермы и способностью синтезировать меланин. Между этими двумя популяциями клеток существует тесное взаимодействие в обеспечении барьерно-защитных свойств кожи. Синтез меланина и его транспорт в эпителиальные клетки стимулируются меланоцитстимулирующим гормоном (МСГ) и АКТГ, а также действием солнечных лучей.

Механизм защиты меланина от действия УФЛ заключается не в прямом поглощении их квантов, как считали ранее, а в поглощении и инактивации активных радикалов, образующихся при воздействии УФ-облучения на клетки и ткани кожи. При повышенном образовании активных радикалов антиоксидантный эффект меланина уменьшается и может переходить в прооксидантный [1].

В настоящее время меланоциты относят к АПУД-системе. Как считают, эти клетки способны поглощать предшественники биогенных

аминов и превращать их в биогенные амины при одновременной секреции нейропептидов. При этом синтез этих веществ запускает ультрафиолетовое облучение. Продуцируемые биогенные амины и нейропептиды оказывают свое воздействие в первую очередь на процессы меланогенеза и меланизации кератиноцитов, с которыми меланоциты тесно контактируют, образуя меланиновую единицу. При этом основные эффекты УФО на кожу опосредуются через меланоцитстимулирующий и адренокортикотропный гормоны, которые синтезируются и секретируются как меланоцитами, так и кератиноцитами [24-25].

Установлено также, что отростки меланоцитов образуют синапсы с нервными окончаниями, экспрессирующими пептид, связанный с кальцитониновым геном. Этот пептид увеличивает в культуре клеток эпидермиса деление меланоцитов, содержание в них меланина и степень меланизации кератиноцитов [22, 23, 26, 27].

Заключение

Таким образом, в коже существует относительно самостоятельная морфонеуроиммуноэндокринная система, которая осуществляет практически все звенья функциональных проявлений общего покрова человека и животных. Эта система тесно связана с аналогичными регуляторными системами на уровне всего организма. В данной статье рассмотрена только часть этой системы. В следующей статье будет продолжено рассмотрение строения и барьерно-защитных функций кератиноцитов-корнеоцитов, клеток Лангерганса, клеток Меркеля, внутриэпидермальных лимфоцитов и механизмы кератинизации.

Литература

1. Смирнова, И. О. Нейроиммуноэндокринология кожи и молекулярные маркеры ее старения / И. О. Смирнова, И. М. Кветной, И. В. Князькин. Санкт-Петербург : ДЕАН, 2005. 288 с.
2. Корнева, Е. А. Нейрогуморальное обеспечение иммунного гомеостаза / Е. А. Корнева, В. М. Клименко, Э. К. Шхинек ; Акад. наук СССР, Науч. совет по проблемам приклад. физиологии человека, Ин-т физиологии им. И. П. Павлова. Ленинград : Наука, Ленингр. отд-ние, 1978. 176 с.
3. Мяделец, О. Д. Клеточные механизмы барьерно-защитных функций кожи и их нарушения при кожных заболеваниях / О. Д. Мяделец. Витебск : ВГМУ, 2000. 283 с.
4. Мяделец, О. Д. Функциональная морфология и общая патология кожи / О. Д. Мяделец, В. П. Адашкевич. Витебск : ВГМУ, 1997. 269 с.

5. Мяделец, О. Д. Морфофункциональная дерматология / О. Д. Мяделец, В. П. Адашкевич. Москва : Мед. лит., 2006. 752 с.
6. Барьерные свойства кожи в норме и при патологии / Н. Н. Мурашкин [и др.] // Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского. 2015. Т. 94, № 6. С. 165–169.
7. Нарлен, Л. Новые взгляды на формирование, структуру и функционирование кожного барьера и их практическая значимость / Л. Нарлен // Косметика и медицина. 2002. № 5. С. 8–17.
8. Бабаева, А. Г. Иммунологические механизмы регуляции восстановительных процессов / А. Г. Бабаева. Москва : Медицина, 1972. 159 с.
9. Бабаева, А. Г. Регенерация и система иммуногенеза / А. Г. Бабаева. Москва : Медицина, 1985. 255 с.
10. Бабаева, А. Г. Иммунология адаптивного роста, пролиферации и их нарушений / А. Г. Бабаева, Е. А. Зотиков. Москва : Наука, 1987. 207 с.
11. Мяделец, О. Д. Гистология, цитология и эмбриология человека : в 2 ч. Ч. 1 : Цитология, эмбриология и общая гистология / О. Д. Мяделец. Витебск : ВГМУ, 2014. 439 с.
12. Мяделец, О. Д. Гистология, цитология и эмбриология человека : учеб. для студентов учреждений высш. образования по специальности «Лечебное дело». Ч. 2 : Частная гистология / О. Д. Мяделец. Витебск : ВГМУ, 2016. 489 с.
13. Гемонов, В. В. Гистология, цитология и эмбриология : атлас : учеб. пособие / В. В. Гемонов, Э. А. Лаврова; под ред. С. Л. Кузнецова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 168 с.
14. Руководство по изучению кожного покрова млекопитающих / отв. ред. В. Е. Соколов, П. П. Женевская. Москва : Наука, 1988. 280 с.
15. Свирщевская, Е. В. Роль липидов в барьерных свойствах кожи / Е. В. Свирщевская, Е. В. Матушевская // Клиническая дерматология и венерология. 2019. Т. 18, № 3. С. 360–365. doi: 10.17116/klinderma201918031360
16. Соболевская, И. С. Влияние темновой депривации на морфологию ламеллярных телец и других клеточных компонентов кератиноцитов эпидермиса / И. С. Соболевская, О. Д. Мяделец, О. Б. Островская // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. 2021. Т. 18, № 1. С. 80–88. doi: 10.29235/1814-6023-2021-18-1-80-88
17. Эрнандес, Е. И. Липидный барьер кожи и косметические средства / Е. И. Эрнандес, А. Марголина, А. Петрухина. 2-е изд. Москва : Косметика и медицина, 2003. 339 с.
18. Мяделец, О. Д. Активность щелочной фосфатазы и содержание гликогена в эпидермисе как показатели нарушения его тканевого гомеостаза / О. Д. Мяделец, В. О. Мяделец, М. О. Мяделец // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 67-й науч. сес. сотр. ун-та, 2-3 февр. 2012 г. / Витебский гос. мед. ун-т; ред. В. П. Дейкало. Витебск : ВГМУ, 2012. С. 318–319.
19. Allen, T. D. Fine-structural identification and organization of the epidermal proliferative unit / T. D. Allen, C. S. Potten // J. Cell. Sci. 1974 Jul. Vol. 15, N 2. P. 291–319. doi: 10.1242/jcs.15.2.291
20. Hoath, S. B. The organization of human epidermis: functional epidermis units and phi proportionality / S. B. Hoath, D. G. Leahy // J. Invest. Dermatol. 2003 Dec. Vol. 121, N 6. P. 1440–1446. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12606.x
21. Innervation of melanocytes in human skin / M. Hara [et al.] // J. Exp. Med. 1996 Oct. Vol. 184, N 4. P. 1385–1395. doi: 10.1084/jem.184.4.1385
22. Calcitonin gene-related peptide upregulates melanogenesis and enhances melanocyte dendricity via induction of keratinocytederived melanotropic factors / M. Toyoda [et al.] // J. Investing Dermatol. Symp. Proc. 1999 Sep. Vol. 4, N 2. P. 116–125.
23. Birbeck, M. S. An electron microscope study of basal melanocytes and high-level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo / M. S. Birbeck, A. S. Breathnach, J. D. Everal // J. Invest. Dermatol. 1961 Jul. Vol. 37, N 1. P. 51–64.
24. Misery, L. Langerhans cells in neuro-immuno-cutaneous system / L. Misery // J. Neuroimmunol. 1998 Aug. Vol. 89, N 1/2. P. 83–87. doi: 10.1016/s0165-5728(98)00117-9
25. Misery, L. Neuro-immuno-cutaneous system (NICS) / L. Misery // Pathol. Biol. (Paris). 1996 Dec. Vol. 44, N 10. P. 867–874.
26. Regulation of langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide / G. Hosoi [et al.] // Nature. 1993 May. Vol. 363, N 6425. P. 159–163. doi: 10.1038/363159a0
27. The proopiomelanocortin system in cutaneous neuroimmunomodulation. An introductory overview / T. Luger [et al.] // Ann. NY Acad. Sci. 1999 Oct. Vol. 885. P. xi–xiv. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb08661.x

Поступила 12.04.2022 г.

Принята в печать 10.08.2022 г.

References

1. Smirnova IO, Kvetnoi IM, Kniazkin IV. Neuroimmunoendocrinology of skin and molecular markers of skin aging. St Petersburg, RF: DEAN; 2005. 288 p. (In Russ.)
2. Korneva EA, Klimenko VM, Shkhinek EK; Akad nauk SSSR, Nauch sovet po problemam priklad fiziologii cheloveka, In-t fiziologii im IP Pavlova. Neurohumoral support of immune homeostasis. Leningrad, RF: Nauka, Leningr otd-nie; 1978. 176 p. (In Russ.)
3. Miadeletc OD. Cellular mechanisms of skin barrier-protective functions and their disorders in skin diseases. Vitebsk, RB: VG MU; 2000. 283 p. (In Russ.)
4. Miadeletc OD, Adaskevich VP. Functional morphology and general skin pathology. Vitebsk, RB: VG MU; 1997. 269 p. (In Russ.)
5. Miadeletc OD, Adaskevich VP. Morphofunctional Dermatology. Moscow, RF: Med lit; 2006. 752 p. (In Russ.)
6. Murashkin NN, Amburchan ET, Epishev RV, Materikin AI. Skin barrier properties in norm and pathology. Peditriya Zhurn im GN Speranskogo. 2015;94(6):165-9. (In Russ.)
7. Narlen L. New views on the formation, structure and functioning of the skin barrier and their practical relevance. Kosmetika Meditsina. 2002;(5):8-17. (In Russ.)
8. Babaeva AG. Immunological mechanisms of the regulation of repair processes. Moscow, RF: Meditsina; 1972. 159 p. (In Russ.)
9. Babaeva AG. Regeneration and immunogenesis system. Moscow, RF: Meditsina; 1985. 255 p. (In Russ.)

10. Babaeva AG, Zotikov EA. Immunology of adaptive growth, proliferation and their disorders. Moscow, RF: Nauka; 1987. 207 p. (In Russ.)
11. Myadelets OD. Histology, Cytology and Embryology of Man: in 2 parts. Part 1: Cytology, Embryology and General Histology. Vitebsk, RB: VGMU; 2014. 439 p. (In Russ.)
12. Myadelets OD. Human Histology, Cytology and Embryology: ucheb dlya studentov uchrezhdenii vyssh obrazovaniya po spetsial'nosti "Lechebnoe delo". Ch 2: Chastnaya gistologiya. Vitebsk, RB: VGMU; 2016. 489 p. (In Russ.)
13. Gemonov VV, Lavrova EA, Kuznetcov SL, red. Histology, Cytology and Embryology: Atlas: ucheb posobie. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2013. 168 p. (In Russ.)
14. Sokolov VE, Zhenevskaia RP, red. Guidelines for the Study of Mammalian Skin. Moscow, RF: Nauka; 1988. 280 p. (In Russ.)
15. Свирицкая ЕВ, Матушевская ЕВ. Роль липидов в барьерных свойствах кожи. Клиническая Дерматология и Венерология Сvirshchevskaia EV, Matushevskaya EV. The role of lipids in skin barrier properties. Klin Dermatologiya Venerologiya. 2019;18(3):360-5. (In Russ.) doi: 10.17116/klinderma201918031360
16. Sobolevskaia IS, Miadeletc OD, Ostrovskaia OB. Effect of dark deprivation on the morphology of lamellar bodies and other cellular components of epidermal keratinocytes. Vestsi Nats Akad Navuk Belarusi Ser Med Navuk. 2021;18(1):80-8. (In Russ.) doi: 10.29235/1814-6023-2021-18-1-80-88
17. Ernandes EI, Margolina A, Petrukhina A. Skin lipid barrier and cosmetics. 2-e izd. Moscow, RF: Kosmetika i meditsina; 2003. 339 p. (In Russ.)
18. Miadeletc OD, Miadeletc VO, Miadeletc MO. Alkaline phosphatase activity and glycogen content in epidermis as indicators of its tissue homeostasis disorder. V: Vitebskii gos med un-t; Deikalo VP, red. Dostizheniya fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 67-i nauch ses sotr un-ta, 2-3 fevr 2012 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2012. P. 318-9. (In Russ.)
19. Allen TD, Potten CS. Fine-structural identification and organization of the epidermal proliferative unit. J Cell Sci. 1974 Jul;15(2):291-319. doi: 10.1242/jcs.15.2.291
20. Hoath SB, Leahy DG. The organization of human epidermis: functional epidermis units and phi proportionality. J Invest Dermatol. 2003 Dec;121(6):1440-6. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12606.x
21. Hara M, Toyoda M, Yaar M, Bhawan J, Avila EM, Penner IR, et al. Innervation of melanocytes in human skin. J Exp Med. 1996 Oct;184(4):1385-95. doi: 10.1084/jem.184.4.1385
22. Toyoda M, Luo Y, Makino T, Matsui C, Morohashi M. Calcitonin gene-related peptide upregulates melanogenesis and enhances melanocyte dendricity via induction of keratinocytederived melanotropic factors. J Invest Dermatol Symp Proc. 1999 Sep;4(2):116-25. doi: 10.1038/sj.jidsp.5640194
23. Birbeck MS, Breathnach AS, Everal JD. An electron microscope study of basal melanocytes and high-level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo. J Invest Dermatol. 1961 Jul;37(1):51-64.
24. Misery L. Langerhans cells in neuro-immuno-cutaneous system. J Neuroimmunol. 1998 Aug;89(1-2):83-7. doi: 10.1016/s0165-5728(98)00117-9
25. Misery L. Neuro-immuno-cutaneous system (NICS). Pathol Biol (Paris). 1996 Dec;44(10):867-74.
26. Hosoi J, Murphy GF, Egan CL, Lerner EA, Grabbe S, Asahina A, et al. Regulation of langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. Nature. 1993 May;363(6425):159-63. doi: 10.1038/363159a0
27. Luger TA, Paus R, Slominski A, Lipton J. The proopiomelanocortin system in cutaneous neuroimmunomodulation. An introductory overview. Ann N Y Acad Sci. 1999 Oct;885:xi-xiv. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb08661.x

Submitted 12.04.2022

Accepted 10.08.2022

Сведения об авторах:

М.О. Мяделец – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет

E-mail: maryann_moon@mail.ru – Мяделец Марианна Олеговна;

В.О. Мяделец – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

О.Д. Мяделец – д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

M.A. Miadzelets – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenerology & Cosmetology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

E-mail: maryann_moon@mail.ru – Maryiana A. Miadzelets;

V.A. Miadzelets – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenerology & Cosmetology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

A.D. Miadzelets – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.4.20>

Терапия и профилактика диареи, ассоциированной с инфекцией *Clostridium difficile* в период пандемии COVID-19

Л.М. Немцов, Г.И. Юпатов

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

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №4. – С. 20-28.

Therapy and prevention of diarrhea associated with *Clostridium difficile* infection during the COVID-19 pandemic

L.M. Nemtsov, H.I. Yupatau

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

Vestnik VGMU. 2022;21(4):20-28.

Резюме.

В обзоре обобщены материалы международных клинических рекомендаций и результаты клинических испытаний по применению антибиотиков и биологической терапии для лечения и профилактики диареи, ассоциированной с инфекцией *Clostridium difficile* в условиях пандемии COVID-19.

Необходимым условием успешной терапии первого эпизода диареи, ассоциированной с инфекцией *Clostridium difficile*, является отмена ранее назначенных антибиотиков и своевременное назначение стандартной этиотропной терапии в течение 10 дней (ванкомицин, фидаксомицин или метронидазол в зависимости от тяжести случая). При повторных рецидивах псевдомембранозного колита показана стандартная терапия (ванкомицин, фидаксомицин) в конической/импульсной схеме до 5-8 недель с постепенным снижением дозы и кратности приема.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, антибиотики, биологическая терапия, псевдомембранозный колит, *Clostridium difficile*, COVID-19.

Abstract.

The review summarizes the materials of international clinical guidelines and the results of clinical trials on the use of antibiotics and biological therapy for the treatment and prophylaxis of diarrhea associated with *Clostridium difficile* infection in the conditions of the COVID-19 pandemic.

A requirement necessary for the successful treatment of the first episode of diarrhea associated with *Clostridium difficile* infection is the withdrawal of previously prescribed antibiotics and timely administration of the standard etiotropic therapy for 10 days (vancomycin, fidaxomicin, or metronidazole, depending on the severity of the case). In recurrent episodes of pseudomembranous colitis, the standard therapy (vancomycin, fidaxomicin) is provided in a tapered/pulsed regimen for up to 5-8 weeks with gradual reduction of the dose and frequency of administration.

Keywords: antibiotic-associated diarrhea, antibiotics, biological therapy, pseudomembranous colitis, *Clostridium difficile*, COVID-19.

Введение

Токсин-продуцирующие штаммы *Clostridium difficile* (CD) являются причиной до 20% всех антибиотик-ассоциированных диарей (ААД)

и более чем 90% случаев псевдомембранозного колита (ПМК) с высоким риском развития угрожающих жизни осложнений, особенно в случае запоздалой диагностики и неадекватной терапии [1, 2]. В условиях чрезвычайных обстоя-

тельств, связанных с первыми волнами пандемии COVID-19, наблюдался рост случаев диареи, ассоциированной с инфекцией CD (CDI), до 3-10% всех госпитализированных пациентов [3-5].

Коронавирус SARS-CoV-2 непосредственно поражает энтероциты, нарушает эпителиальный барьер кишечника, запускает процесс воспаления и вызывает микробный дисбиоз в кишечнике, подобный воздействию антибиотиков и наблюдаемый у пациентов с рецидивирующим CDI. Из-за изменений микробиома при COVID-19 и частого приема антибиотиков COVID-19 может осложниться CDI [6].

Цель работы – обобщить последние достижения в лечении и профилактике диареи, ассоциированной с CDI, в период пандемии COVID-19.

Материал и методы

Выполнен поиск публикаций в электронных базах данных Медлайн, Кокрейнская библиотека, Российский индекс научного цитирования. Обобщены материалы международных клинических рекомендаций и результаты клинических испытаний (РКИ) по применению антибиотиков и биологических препаратов для лечения и профилактики CDI в период пандемии COVID-19.

Инфекция Clostridium Difficile (CD) в период пандемии COVID-19

CD – грамположительная бактерия, входящая в состав нормальной микробиоты кишечника [7-10]. Патогенные штаммы CD продуцируют токсины А (энтеротоксин) и В (цитотоксин). Бинарный токсин (binarytoxin – CDT) выявляется приблизительно у 10% штаммов CD, которые отличаются повышенной вирулентностью и вызывают тяжелый и рецидивирующий ПМК. Непатогенные штаммы CD не продуцируют токсины [8, 9, 11].

Основным фактором риска диареи, ассоциированной с CDI и ПМК, является антибактериальная терапия в предшествующие 3 месяца. Прием антибиотиков подавляет нормальную микрофлору кишечника и снижает её разнообразие, таким образом создавая нишу для колонизации толстой кишки токсигенными штаммами CD и развития вегетативных форм [8, 10, 12, 13].

Сходные нарушения кишечной микробиоты возникают при COVID-19. Коронавирус SARS-CoV-2 взаимодействует с рецепторами ACE2 энтероцитов, происходит репликация вируса в энтероцитах, что может вызвать воспаление, нарушение

проницаемости слизистой оболочки кишечника и баланса кишечной микрофлоры. Непосредственное вирусное поражение кишечника является основной причиной «ранней диареи» в первые 7-10 дней инфекции COVID-19. Возникновение у пациентов «поздней диареи» через 2-3 и более недель от начала инфекции COVID-19 может быть результатом развития на фоне антибиотикотерапии CD-ассоциированной болезни [6, 12-14].

Применение антибиотиков имеет первоочередное значение для возникновения диареи при их назначении после установления диагноза COVID-19. У госпитализированных пациентов с COVID-19, получавших антибиотики, «поздняя диарея» отмечалась в 13,4-18,9%, у не получавших их – в 1,1%. Большинство (89-93%) пациентов с инфекцией COVID-19 и ААД получали эмпирическую антибактериальную терапию (фторхинолоны, цефалоспорины, аминопенициллины, азитромицин), которая в высокой степени ассоциируется с CDI [5, 13, 15].

Ведущими факторами риска CDI являются длительная антибиотикотерапия или же одновременное применение 2-х и более антибиотиков, в особенности при использовании цефалоспоринов 3-4 поколения, фторхинолонов, карбапенемов, клиндамицина, а также возраст пациентов старше 65 лет при нахождении в стационарах. Риск CDI увеличивают хирургические, инвазивные и эндоскопические процедуры; сахарный диабет, онкогематологические заболевания, ВИЧ-инфекция и другие иммунодефицитные состояния; трансплантация органов и стволовых клеток костного мозга; дефицит витамина D; сопутствующий приём антибиотиков, цитостатиков, ингибиторов протонной помпы. Возникновению CDI способствует предыдущая госпитализация в течение последних 3 месяцев. Установлено, что каждая последующая неделя госпитализации увеличивает риск развития CDI в среднем на 8%. Немаловажное значение для появления диареи, ассоциированной с инфекцией Clostridium difficile, имеет вирулентность штамма CD, в первую очередь, наличие гипервирулентного штамма NAP1, продуцирующего токсины А, В, и бинарный токсин CDT [16-20].

В некоторых одноцентровых исследованиях отмечено увеличение числа случаев диареи, ассоциированной с CDI, у госпитальных пациентов с 0,0-2,6% до пандемии до 3,2-10,9% во время пандемии COVID-19 [3-5]. Другие исследования обнаружили отсутствие роста заболеваемости CDI во

время пандемии COVID-19 [21-23] или снижение при условии выполнения программ контроля за приемом антибиотиков, обеспечения медицинского персонала и пациентов средствами индивидуальной защиты, и строгого соблюдения стандартов профилактики госпитальной инфекции [24, 25].

Диагностика диареи, ассоциированной с CDI

В основе диагноза CDI лежит сочетание признаков и симптомов (диарея у пациента, получавшего в предыдущие 3 месяца антибиотикотерапию, или возникшая после госпитализации через 48 и более часов), подтвержденное обнаружением токсинов A/B (метод ИФА) и/или токсигенной CD (2-ступенчатый метод с обнаружением глутаматдегидрогеназы, ПЦР на антиген TcdB) в стуле, или наличием эндоскопических и гистопатологических признаков ПМК [1, 7-11, 17, 22].

Нецелесообразно проводить повторные лабораторные исследования после курса терапии (уровень рекомендаций АII), так как после наступления клинического улучшения тесты на основе ИФА могут оставаться положительными до 30 дней [10, 26-28]. В том случае, если у пациента развилась клиническая картина CDI, лечение может быть начато до получения лабораторного подтверждения. Отрицательные результаты лабораторных тестов не исключают диагноза [7, 10, 17, 19].

В условиях пандемии COVID-19 необходимо обследование всех госпитальных пациентов с диареей, получавших антибиотикотерапию, на наличие у них токсинов A/B [6, 8, 12-14, 23, 27].

Принципы лечения диареи, ассоциированной с CDI

Лечебная тактика, согласно рекомендациям Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID, 2021), Национального института здоровья и совершенствования медицинской помощи (NICE, 2021), Американского общества инфекционных болезней (IDSA) и Американского общества эпидемиологии здравоохранения (SHEA) (2021) [20, 26-29], включает немедленную отмену антибиотикотерапии, на фоне которой возникла диарея (уровень рекомендаций VI), и назначение стандартной этиотропной терапии, направленной на эрадикацию CD. Прием антиперистальтических препаратов, таких как лоперамид, противопоказан в связи с маскированием клиники CDI и риском развития токсического мегаколона (уровень рекомендаций CIII) [7, 10, 16].

Лечение CDI (1-ый эпизод)

Своевременное назначение стандартного 10-дневного курса этиотропной антибактериальной терапии является достаточным условием излечения большинства пациентов при 1-м эпизоде CDI согласно рекомендациям ESCMID-2021 и IDSA/SHEA-2021 (табл., строка «Стандартная терапия, графа 1-ый эпизод CDI»). В легких случаях экономически целесообразно ограничиться приемом метронидазола внутрь 500 мг 3 раза в сутки. Ванкомицин более эффективен при тяжелых формах CDI в дозе 125 мг 4 раза в сутки внутрь [19, 20, 26, 28, 29]. Прием ванкомицина в дозе 500 мг 4 раза в сутки не рекомендован [28]. Стандартная доза 125 мг 4 раза в сутки достаточна для достижения высокой концентрации внутри просвета толстой кишки, а доза 500 мг увеличивает риск системных побочных эффектов и селекции ванкомицин-резистентной микрофлоры [30]. Исключением являются случаи фульминантного течения ПМК, при котором доза ванкомицина увеличивается до 500 мг 4 раза в сутки (уровень рекомендаций VI) [19, 20].

Предпочтение перед ванкомицином и метронидазолом при первом эпизоде CD-диареи отдается фидаксомину (не зарегистрирован в Республике Беларусь) в дозе 200 мг внутрь через 12 часов (уровень доказательств B) [17, 20, 31]. По данным Кохрейновского систематического обзора [32], фидаксомин, по сравнению с ванкомицином, продемонстрировал преимущество при лечении диареи, ассоциированной с CDI, но показатель «затраты–эффективность» был выше чем у ванкомицина. Фидаксомин рекомендуется применять у пациентов старше 65 лет и при высоком риске рецидива [19, 20].

Ванкомицин остается приемлемой альтернативой фидаксомину, а метронидазол – альтернативой при нетяжелой форме CDI, если вышеуказанные препараты недоступны. Нетяжелая форма CID подтверждается следующими лабораторными параметрами: уровень лейкоцитов в крови не выше $15,0 \times 10^9/\text{л}$ и уровень креатинина в сыворотке крови ниже 1,5 мг/дл (0,133 ммоль/л) [20].

В тяжелых случаях ПМК при невозможности приема лекарств внутрь, фидаксомин или ванкомицин назначают ректально или через назогастральный зонд в сочетании с адьювантной терапией внутривенно, которая может включать тигециклин (антибиотик группы глицилциклинов) 50 мг 2 раза в день или метронидазол 500 мг 3 раза в день [19, 20, 28].

Таблица – Лечение CDI (по материалам ESCMID-2021 и IDSA/SHEA-2021)

Лечение	1-ый эпизод CDI	1-й рецидив CDI	Повторные рецидивы CDI
Стандартная терапия (SOC)	Фидаксомицин 200 мг×2 / день 10 дней (VI) ИЛИ Ванкомицин 125 мг ×4 / день 10 дней (AI)	SOC+ Безлтоксумаб 10 мг/кг внутривенно однократно (VIII) ИЛИ Фидаксомицин 200 мг ×2 / день 10 дней ИЛИ × 2 /день 5 дней, затем 1 р/день 20 дней (CI)	Трансплантация фекальной микробиоты после курса Ванкомицина (VIII) ИЛИ SOC+ Безлтоксумаб 10 мг/кг внутривенно однократно (CIII) ИЛИ Фидаксомицин 200 мг ×2 / день 10 дней (VI) ИЛИ ×2 /день 5 дней, затем 1 р/день 20 дней
Предпочтительно при высоком риске рецидива	Фидаксомицин 200 мг ×2 / день 10 дней (VI) или 200 мг ×2 / день 5 дней, затем ×1/ в 2 дня 20 дней (CIII) ИЛИ SOC+ Безлтоксумаб 10 мг/ кг внутривенно однократно во время приема SOC (VIII)		
Если вышеуказанные препараты недоступны:	Метронидазол 500 мг 3 / день 10 дней (VI)	Ванкомицин в конической / импульсной схеме: 125 мг ×4 / день 10-14 дней, ×2 / день 7 дней, ×1 / день 7 дней, а затем каждые 2-3 дня в течение 2-8 недель (VI)	Ванкомицин в конической /импульсной схеме 125 мг ×4 / день 10-14 дней, ×2 / день 7 дней, ×1 / день 7 дней, а затем каждые 2-3 дня в течение 2-8 недель (VI) ИЛИ Ванкомицин 125 мг ×4 / день 10 дней, затем Рифаксимин 400 мг ×3 / день 20 дней
При невозможности приема внутрь в тяжелых случаях:	Фидаксомицин (VI) или Ванкомицин (AI) ректально или через назогастральный зонд + дополнительно внутривенно: Тигециклин 50 мг ×2 / день или Метронидазол 500 мг ×3 /день (CIII)		

Примечания: SOC – standard of care (стандартная терапия); уровень доказательств: А – высокий, В – средний, С – низкий, D – очень низкий; уровень рекомендаций: I – сильный, II – умеренный, III – слабый.

Лечение первого рецидива CDI

При терапии первого рецидива CDI предпочтение отдается 10-дневному курсу фидаксомицина 200 мг 2 раза в день, или проводят продленный курс – 2 раза в день в течение 5 дней, затем 1 раз в день 20 дней. Стандартный 10-дневный курс ванкомицина приемлем, если при первом эпизоде CDI терапию проводили метронидазолом (уровень рекомендаций CIII) [20, 28].

В качестве вспомогательной терапии первого рецидива CDI рекомендуется биологический препарат безлтоксумаб (не зарегистрирован в Республике Беларусь). Безлтоксумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, способное нейтрализовать токсин В до 3 месяцев после однократной инфузии в дозе 10 мг/кг, которую проводят во время стандартного

курса лечения ванкомицином [20, 26-28].

Если недоступны фидаксомицин и безлтоксумаб, можно назначить ванкомицин внутрь в конической/импульсной схеме (см. табл. в графе «1-й рецидив CDI») [20, 28].

Лечение повторных и множественных рецидивов CDI

При повторных рецидивах этиотропная антибактериальная терапия после 5-дневного приема фидаксомицина 200 мг 2 раза в день продлевается по 200 мг 1 раз в день в течение 20 дней. Прием ванкомицина рекомендован в конической/импульсной схеме (см. табл. в графе «Повторные рецидивы CDI»). Продленная терапия позволяет спорам CD перейти в вегетативную форму, чувствительную к ванкомицину [19, 20, 28].

Как альтернатива допускается стандартный курс ванкомицина по 125 мг 4 раза в день внутрь в течение 10 дней, затем рифаксимин 400 мг 3 раза в день в течение 20 дней (уровень доказательств С) [18-20, 32, 35]. В качестве вспомогательной терапии повторных рецидивов CDI у взрослых пациентов высокого риска показано применение безлотоксумаба [20, 28].

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) для восстановления нормального многообразия микрофлоры кишечника показана при упорных (2 и более) рецидивах CDI [20, 28]. От 200 до 300 мл донорских фекалий вводят с помощью назально-дуоденального зонда, колоноскопа, клизмы или в капсулах внутрь. Необходим скрининг донора и фекальных образцов донора на наличие кишечных и системных патогенов в связи с угрозой передачи потенциально опасных микроорганизмов. Проводят копрологические исследования на носительство CD (ПЦР) и токсины А/В, на патогенную группу (включая, сальмонеллы, шигеллы, *Campylobacter*, *Yersinia*, энтерогеморрагический штамм *Escherichia coli* O157 H7, устойчивые к ванкомицину энтерококки, устойчивые к метициллину *Staphylococcus aureus*, мультирезистентные грамотрицательные бактерии, *Norovirus*), гельминты и простейшие (включая, ПЦР на антигены *Giardia lamblia*, *Blastocystis hominis*, и *Cryptosporidium parvum*). Исследование крови включает анализы на потенциально передаваемые заболевания – ВИЧ инфекцию; гепатиты А, В, С, Е; сифилис, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, *Entamoeba histolytica*.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, 2020) предупреждает о возможности передачи вируса SARS-CoV-2 от донора к реципиентам [20]. Проведение скрининга на симптомы и тестирование доноров на SARS-CoV-2 (ПЦР, носоглоточный мазок) и донорского фекального материала (ПЦР) позволяют надежно защитить реципиентов от заражения COVID-19 [6].

Профилактика CDI

В основе профилактики CDI, особенно в условиях пандемии COVID-19, лежит сокращение продолжительности приема и числа назначаемых антибиотиков, особенно из групп высокого риска – клиндамицин, фторхинолоны, цефалоспорины третьего поколения (уровень рекомендаций В); контактные мероприятия – использование отдельных палат для пациентов с клиникой ААД (В), ги-

гиеническая антисептика рук (В), использование перчаток (А) и халатов (В); использование одноразовых предметов ухода и материалов, а многоуровневое оборудование тщательно дезинфицировать со спороцидными средствами (В) [7, 19, 28, 33].

Возможности медикаментозной профилактики CDI

В целом, руководства ESCMID-2021 и IDSA/SHEA-2021 не поддерживают рутинную антибиотикопрофилактику CDI во время системной антибиотикотерапии из-за опасения распространения ванкомицин-резистентной микрофлоры [19, 20, 28]. Профилактический прием антибиотиков у некоторых пациентов с множественными рецидивами CDI может быть оправданным после тщательного взвешивания риска и пользы, и консультации инфекциониста и клинического микробиолога (Good practice statement – рекомендация соответствует правилам надлежащей практики) [28].

Профилактическое назначение ванкомицина 125-250 мг внутрь 2 раза в день продемонстрировало снижение частоты CDI на 5-30% у пациентов высокого риска (например, при частых рецидивах ПМК в анамнезе, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, терапии цитостатиками и иммуносупрессантами) с лабораторно подтвержденной токсигенной CD в кале при последующей госпитализации и проведении системной антибиотикотерапии [36-38].

Для профилактики CDI рутинный прием пробиотиков при лечении антибиотиками не рекомендуется (ESCMID-2014/2021) (уровень рекомендаций – АIII) [20, 28, 39]. В двух систематических обзорах РКИ доказана безопасность и эффективность пробиотиков в профилактике диареи, ассоциированной с CDI, при назначении с первыми дозами антибиотиков у [40, 41]. Установлено, что пробиотики (*Saccharomyces boulardii*, *Bacillus subtilis*, некоторые штаммы *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) имеют ограниченную ценность для профилактики рецидивов ПМК, рекомендован их прием до 3 месяцев. Кохрейновский систематический обзор (2017) на основе 31 РКИ показал, что краткосрочное применение пробиотиков (*L. acidophilus*, *L. casei*, *S. boulardii*) безопасно и эффективно в профилактике диареи, ассоциированной с CDI, при приеме вместе с антибиотиками у нетяжелых пациентов без иммунодефицита (уровень доказательств В) [42]. При тяжелом течении ПМК пробиотики противопоказаны, так как повышают риск сепсиса [10].

РКИ (2021) продемонстрировало эффективность комбинированного пробиотика (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*) в лечении и профилактике ААД у пациентов с инфекцией COVID-19, получавших один антибиотик [43]. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению инфекции COVID-19 МЗ РФ (версия 14 от 27.12.2021) рекомендуют пробиотики (различные виды и штаммы *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*) для профилактики ААД и подчеркивают необходимость их назначения с момента приема первой дозы антибиотика сроком до 3 месяцев.

Заключение

В период пандемии COVID-19 необходимым условием успешной терапии первого эпизода диареи, ассоциированной с CDI, остается отмена ранее назначенных антибиотиков и своевременное назначение этиотропной терапии в течение 10 дней (ванкомицин, фидаксомицин или метро니다зол в зависимости от тяжести случая).

При повторных рецидивах ПМК показана этиотропная терапия (ванкомицин, фидаксомицин) продолжительностью до 4-8 недель с постепенным снижением дозы и кратности приема. В качестве дополнительной терапии для профилактики повторных рецидивов ПМК у пациентов высокого риска допускается назначение биологического препарата Безлотокумаб.

Трансплантация фекальной микробиоты при упорных тяжелых рецидивах ПМК допустима после скрининга донора и его фекальных образцов на наличие кишечных и системных патогенов из-за возможности передачи инфекции, в частности вируса SARS-CoV-2, от донора к реципиентам.

Основными мерами профилактики CDI являются контроль за назначением антибиотиков, использование средств индивидуальной защиты и одноразовых материалов, и ограничение контактов пациентов с CDI. Рутинная профилактика CDI антибиотиками во время системной антибиотикотерапии не рекомендована. Краткосрочное применение пробиотиков (определенных штаммов *Lactobacillus*, и некоторых других) представляется безопасным и эффективным в профилактике CDI и ее рецидивов у нетяжелых пациентов без иммунодефицита. При тяжелом течении CDI пробиотики могут повысить риск сепсиса.

Литература

1. Bagdasarian, N. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review / N. Bagdasarian, K. Rao, P. N. Malani // JAMA. 2015 Jan. Vol. 313, N 4. P. 398–408. doi: 10.1001/jama.2014.17103
2. Lessa, F. C. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States / F. C. Lessa, L. G. Winston, L. C. McDonald // N. Engl. J. Med. 2015 Jun. Vol. 372, N 24. P. 2369–2370. doi: 10.1056/NEJMc1505190
3. The impact of the COVID-19 pandemic on healthcare-associated infections in intensive care unit patients: a retrospective cohort study / V. Baccolini [et al.] // Antimicrob. Resist. Infect. Control. 2021 Jun. Vol. 10, N 1. P. 87. doi: 10.1186/s13756-021-00959-y
4. *Clostridioides difficile* infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? / K. Lewandowski [et al.] // Pol. Arch. Intern. Med. 2021 Feb. Vol. 131, N 2. P. 121–127. doi: 10.20452/pamw.15715
5. *Clostridioides difficile* in COVID-19 Patients, Detroit, Michigan, USA, March–April 2020 / A. Sandhu [et al.] // Emerg. Infect. Dis. 2020 Sep. Vol. 26, N 9. P. 2272–2274. doi: 10.3201/eid2609.202126
6. Bacterial and Fungal Gut Dysbiosis and *Clostridium difficile* in COVID-19: A Review / L. Linares-García [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. 2022 Apr. Vol. 56, N 4. P. 285–298. doi: 10.1097/MCG.0000000000001669
7. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни / В. Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 5. С. 56–65.
8. Черненкокая, Т. В. Псевдомембранозный колит: диагностика, лечение и профилактика (обзор литературы) / Т. В. Черненкокая // Неотлож. мед. помощь. Журн. им. Н. В. Склифосовского. 2016. № 1. С. 33–39.
9. Немцов, Л. М. Псевдомембранозный колит как мультидисциплинарная проблема / Л. М. Немцов // Вестн. ВГМУ. 2014. Т. 13, № 3. С. 6–19.
10. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections / C. M. Surawicz [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2013 Apr. Vol. 108, N 4. P. 478–499. doi: 10.1038/ajg.2013.4
11. Антибиотик-ассоциированный колит – новая проблема в хирургии / С. А. Шляпников [и др.] // Вестн. НМХЦ им. Н. И. Пирогова. 2020. Т. 15, № 2. С. 138–143.
12. Шептулин, А. А. Диарея у пациентов с инфекцией COVID-19 / А. А. Шептулин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т. 30, № 6. С. 51–56. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-51-56
13. *Clostridioides difficile* co-infection in patients with COVID-19 / R. Maslennikov [et al.] // Future Microbiol. 2022 Jun. Vol. 17, N 9. P. 653–663. doi: 10.2217/fmb-2021-0145
14. Spigaglia, P. *Clostridioides difficile* infection (CDI) during the COVID-19 pandemic / P. Spigaglia // Anaerobe. 2022 Apr. Vol. 74. 102518. doi: 10.1016/j.anaerobe.2022.102518
15. Impact of COVID-19 prevention measures on risk of health care-associated *Clostridium difficile* infection / E. Bentivegna [et al.] // Am. J. Infect. Control. 2021 May. Vol. 49, N 5. P. 640–642. doi: 10.1016/j.ajic.2020.09.010
16. Bobo, L. D. *Clostridium difficile* in the ICU: the struggle continues / L. D. Bobo, E. R. Dubberke, M. Kollef // Chest. 2011

- Dec. Vol. 140, N 6. P. 1643–1653. doi: 10.1378/chest.11-0556
17. McCollum, D. L. Detection, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infection / D. L. McCollum, M. J. Rodriguez // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012 Jun. Vol. 10, N 6. P. 581–592. doi: 10.1016/j.cgh.2012.03.0088
 18. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study / S. Khanna [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* 2012 Jan. Vol. 107, N 1. P. 89–95. doi: 10.1038/ajg.2011.398
 19. Обновленные клинические рекомендации по инфекции *Clostridium difficile* Американского общества специалистов по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества специалистов в области эпидемиологии здравоохранения (SHEA): краткий обзор основных положений, критические замечания и возможные перспективы / Е. В. Сказываева [и др.] // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2019. Т. 165, № 5. С. 3–14. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-3-14
 20. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults / S. Johnson [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* 2021 Sep. Vol. 73, N 5. P. 1029–1044. doi: 10.1093/cid/ciab549
 21. Unintended consequences of infection prevention and control measures during COVID-19 pandemic / L. E. I. Wee [et al.] // *Am. J. Infect. Control.* 2021 Apr. Vol. 49, N 4. P. 469–477. doi: 10.1016/j.ajic.2020.10.019
 22. Hospital-onset *Clostridioides difficile* infections during the COVID-19 pandemic / Y. Luo [et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2021 Sep. Vol. 42, N 9. P. 1165–1166. doi: 10.1017/ice.2020.1223
 23. Hawes, A. M. Did *Clostridioides difficile* testing and infection rates change during the COVID-19 pandemic? / A. M. Hawes, A. Desai, P. K. Patel // *Anaerobe.* 2021 Aug. Vol. 70. 102384. doi: 10.1016/j.anaerobe.2021.102384
 24. McMullen, K. M. Impact of SARS-CoV-2 on hospital acquired infection rates in the United States: Predictions and early results / K. M. McMullen, B. A. Smith, T. Rebmann // *Am. J. Infect. Control.* 2020 Nov. Vol. 48, N 11. P. 1409–1411. doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.209
 25. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections in 2020: A summary of data reported to the National Healthcare Safety Network / L. M. Weiner-Lastinger [et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2022 Jan. Vol. 43, N 1. P. 12–25. doi: 10.1017/ice.2021.362
 26. Updated guidance on the management and treatment of *Clostridium difficile* infection / prepared by: M. H. Wilcox. London : Public Health England, 2013. 29 p.
 27. Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults / M. Kukla [et al.] // *Prz. Gastroenterol.* 2020. Vol. 15, N 1. P. 1–21. doi: 10.5114/pg.2020.93629
 28. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults / J. van Prehn [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* 2021 Dec. Vol. 27, suppl. 2. P. S1–S21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038
 29. *Clostridioides difficile* infection: antimicrobial prescribing [Electronic resource] : NICE guideline. London : Public Health England, 2021. 40 p. Mode of access: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng199/resources/clostridioides-difficile-infection-antimicrobial-prescribing-pdf-66142090546117>. Date of access: 20.07.2022.
 30. Cimolai, N. Does oral vancomycin use necessitate therapeutic drug monitoring? / N. Cimolai // *Infection.* 2020 Apr. Vol. 48, N 2. P. 173–182. doi: 10.1007/s15010-019-01374-7
 31. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection / T. J. Louie [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2011 Feb. Vol. 364, N 5. P. 422–431. doi: 10.1056/NEJMoa0910812
 32. Nelson, R. L. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults / R. L. Nelson, K. J. Suda, C. T. Evans // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017 Mar. Vol. 3, N 3. CD004610. doi: 10.1002/14651858.CD004610.pub5
 33. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) / L. C. McDonald [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* 2018 Mar. Vol. 66, N 7. P. e1–e48. doi: 10.1093/cid/cix1085
 34. Vancomycin or Metronidazole for Treatment of *Clostridium difficile* Infection: Clinical and Economic Analyses [Electronic resource] / C. Perras [et al.]. Ottawa : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Technology report), 2011. N 136. 144 p. Mode of access: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174415/pdf/Bookshelf_NBK174415.pdf. Date of access: 20.07.2022.
 35. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with *Clostridium difficile* infection / K. W. Garey [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* 2011 Dec. Vol. 66, N 12. P. 2850–2855. doi: 10.1093/jac/dkr377
 36. Vancomycin Prophylaxis for Prevention of *Clostridium difficile* Infection Recurrence in Renal Transplant Patients / L. E. Splinter [et al.] // *Ann. Pharmacother.* 2018 Feb. Vol. 52, N 2. P. 113–119. doi: 10.1177/1060028017727756
 37. Oral vancomycin prophylaxis during systemic antibiotic exposure to prevent *Clostridioides difficile* infection relapses / D. A. Caroff [et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2019 Jun. Vol. 40, N 6. P. 662–667. doi: 10.1017/ice.2019.88
 38. A randomized, placebo-controlled trial of fidaxomicin for prophylaxis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults undergoing hemato-poietic stem cell transplantation / K. M. Mullen [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* 2019 Jan. Vol. 68, N 2. P. 196–203. doi: 10.1093/cid/ciy484
 39. Debast, S. B. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection / S. B. Debast, M. P. Bauer, E. J. Kuijper // *Clin. Microbiol. Infect.* 2014 Mar. Vol. 20, suppl. 2. P. 1–26. doi: 10.1111/1469-0691.12418
 40. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children / J. Z. Goldenberg [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013 May. N 5. CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3
 41. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis / N. T. Shen [et al.] // *Gastroenterology.* 2017 Jun. Vol. 152, N 8. P. 1889–1900.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.003
 42. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children / J. Z. Goldenberg [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017 Dec. Vol. 12, N 12. CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4
 43. Efficacy of a Probiotic Consisting of *Lacticaseibacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV

0903, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* PDV 1911, and *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* PDV 2301 in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: a

Randomized Controlled Trial / V. Ivashkin [et al.] // *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2021 Oct. P. 1–9. doi: 10.1007/s12602-021-09858-5

Поступила 10.06.2022 г.

Принята в печать 10.08.2022 г.

References

1. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015 Jan;313(4):398-408. doi: 10.1001/jama.2014.17103
2. Lessa FC, Winston LG, McDonald LC. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015 Jun;372(24):2369-70. doi: 10.1056/NEJMc1505190
3. Baccolini V, Migliara G, Isonne C, Dorelli B, Barone LC, Giannini D, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on healthcare-associated infections in intensive care unit patients: a retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021 Jun;10(1):87. doi: 10.1186/s13756-021-00959-y
4. Lewandowski K, Rosołowski M, Kaniewska M, Kucha P, Meler A, Wierzba W, et al. *Clostridioides difficile* infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? *Pol Arch Intern Med*. 2021 Feb;131(2):121-127. doi: 10.20452/pamw.15715
5. Sandhu A, Tillotson G, Polistico J, Salimnia H, Cranis M, Moshos J, et al. *Clostridioides difficile* in COVID-19 Patients, Detroit, Michigan, USA, March–April 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 Sep;26(9):2272-2274. doi: 10.3201/eid2609.202126
6. Linares-García L, Cárdenas-Barragán ME, Hernández-Ceballos W, Pérez-Solano CS, Morales-Guzmán AS, Miller DS, et al. Bacterial and Fungal Gut Dysbiosis and *Clostridium difficile* in COVID-19: A Review. *J Clin Gastroenterol*. 2022 Apr;56(4):285-298. doi: 10.1097/MCG.0000000000001669
7. Ivashkin VT, Yushchuk ND, Maev IV, Lapina TL, Poluektova EA, Shifrin OS, i dr. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnosis and Treatment of *Clostridium difficile*-associated Disease. *Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii*. 2016;26(5):56-65. (In Russ.)
8. Chemenkaia TV. Pseudomembranous colitis: diagnosis, treatment and prevention (literature review). *Neotlozh Med Pomoshch' Zhum im NV Sklifosovskogo*. 2016;(1):33-9. (In Russ.)
9. Nemtcov LM. Pseudomembranous colitis as a multidisciplinary problem. *Vestn VGMU*. 2014;13(3):6-19. (In Russ.)
10. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):478-99. doi: 10.1038/ajg.2013.4
11. Shliapnikov SA, Naser NR, Batyrshin IM, Borodina MA2, Sklizkov DS, Ostroumova IuS, i dr. Antibiotic-associated colitis - an emerging problem in surgery. *Vestn NMKhts im NI Pirogova*. 2020;15(2):138-43. (In Russ.)
12. Sheptulin AA. Diarrhea in patients with COVID-19 infection. *Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii*. 2020;30(6):51-6. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-51-56
13. Maslennikov R, Ivashkin V, Ufimtseva Anna, Poluektova E, Ulyanin A. *Clostridioides difficile* co-infection in patients with COVID-19. *Future Microbiol*. 2022 Jun;17:653-663. doi: 10.2217/fmb-2021-0145
14. Spigaglia P. *Clostridioides difficile* infection (CDI) during the COVID-19 pandemic. *Anaerobe*. 2022 Apr;74:102518. doi: 10.1016/j.anaerobe.2022.102518
15. Bentivegna E, Alessio G, Spuntarelli V, Luciani M, Santino I, Simmaco M, et al. Impact of COVID-19 prevention measures on risk of health care-associated *Clostridium difficile* infection. *Am J Infect Control*. 2021 May;49(5):640-642. doi: 10.1016/j.ajic.2020.09.010
16. Bobo LD, Dubberke ER, Kollef M. *Clostridium difficile* in the ICU: the struggle continues. *Chest*. 2011 Dec;140(6):1643-1653. doi: 10.1378/chest.11-0556
17. McCollum DL, Rodriguez MJ. Detection, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jun;10(6):581-92. doi: 10.1016/j.cgh.2012.03.008
18. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, Sauver JLS, et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jan;107(1):89-95. doi: 10.1038/ajg.2011.398
19. Skazyvaeva EV, Skalinskaia MI, Bakulin IG, Zhuravleva MS, Demianova EV, Sitkin SI. Updated clinical guidelines for *Clostridium difficile* infection by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the Society of Healthcare Epidemiologists of America (SHEA): a brief review of key points, critiques, and possible perspectives. *Ekspirim Klin Gastroenterologiya*. 2019;165(5):3-14. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-3-14
20. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis*. 2021 Sep;73(5):e1029-e1044. doi: 10.1093/cid/ciab549
21. Wee LEI, Conceicao EP, Tan JY, Magesparan KD, Amin IBM, Ismail BBS, et al. Unintended consequences of infection prevention and control measures during COVID-19 pandemic. *Am J Infect Control*. 2021 Apr;49(4):469-477. doi: 10.1016/j.ajic.2020.10.019
22. Luo Y, Grinspan LT, Fu Y, Adams-Sommer V, Wille DK, Patel G, et al. Hospital-onset *Clostridioides difficile* infections during the COVID-19 pandemic. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021 Sep;42(9):1165-1166. doi: 10.1017/ice.2020.1223
23. Hawes AM, Desai A, Patel PK. Did *Clostridioides difficile* testing and infection rates change during the COVID-19 pandemic? *Anaerobe*. 2021 Aug;70:102384. doi: 10.1016/j.anaerobe.2021.102384
24. McMullen KM, Smith BA, Rebmann T. Impact of SARS-CoV-2 on hospital acquired infection rates in the United States: Predictions and early results. *Am J Infect Control*. 2020 Nov;48(11):1409-1411. doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.209
25. Weiner-Lastinger LM, Pattabiraman V, Konnor RY, Patel PR, Wong E, Xu SY, et al. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections in 2020: A summary of data reported to the National Healthcare Safety Network. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022 Jan;43(1):12-25. doi: 10.1017/ice.2021.362

26. Wilcox MH, prepared. Updated guidance on the management and treatment of Clostridium difficile infection. London: Public Health England; 2013. 29 p.
27. Kukla M, Adrych K, Dobrowolska A, Mach T, Reguła J, Rydzewska G. Guidelines for Clostridium difficile infection in adults. Prz Gastroenterol. 2020;15(1):1-21. doi: 10.5114/pg.2020.93629
28. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. Clin Microbiol Infect. 2021 Dec;27 Suppl 2:S1-S21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038
29. Clostridioides difficile infection: antimicrobial prescribing: NICE guideline. London: Public Health England; 2021. 40 p. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng199/resources/clostridioides-difficile-infection-antimicrobial-prescribing-pdf-66142090546117>. [Accessed 20th July 2022].
30. Cimolai N. Does oral vancomycin use necessitate therapeutic drug monitoring? Infection. 2020 Apr;48(2):173-182. doi: 10.1007/s15010-019-01374-7
31. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2011 Feb;364(5):422-31. doi: 10.1056/NEJMoa0910812
32. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar;3(3):CD004610. doi: 10.1002/14651858.CD004610.pub5
33. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018 Mar;66(7):e1-e48. doi: 10.1093/cid/cix1085
34. Perras C, Tsakonas E, Ndegwa S, Conly J, Valiquette L, Farrah K. Vancomycin or Metronidazole for Treatment of Clostridium difficile Infection: Clinical and Economic Analyses. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Technology report); 2011. N 136. 144 p. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174415/pdf/Bookshelf_NBK174415.pdf. [Accessed 20th July 2022].
35. Garey KW, Ghantaji SS, Shah DN, Habib M, Arora V, Jiang Z-D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with Clostridium difficile infection. J Antimicrob Chemother. 2011 Dec;66(12):2850-5. doi: 10.1093/jac/dkr377
36. Splinter LE, Kerstenetzky L, Jorgenson MR, Descourouez JL, Leveson GE, Saddler CM, et al. Vancomycin Prophylaxis for Prevention of Clostridium difficile Infection Recurrence in Renal Transplant Patients. Ann Pharmacother. 2018 Feb;52(2):113-119. doi: 10.1177/1060028017727756
37. Caroff DA, Menchaca JT, Zhang Z, Rhee C, Calderwood MS, Kubiak DW, et al. Oral vancomycin prophylaxis during systemic antibiotic exposure to prevent Clostridioides difficile infection relapses. Infect Control Hosp Epidemiol. 2019 Jun;40(6):662-667. doi: 10.1017/ice.2019.88
38. Mullane KM, Winston DJ, Nooka A, Morris MI, Stiff P, Dugan MJ, et al. A randomized, placebo-controlled trial of fidaxomicin for prophylaxis of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults undergoing hemato-poietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2019 Jan;68(2):196-203. doi: 10.1093/cid/ciy484
39. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2014 Mar;20 Suppl 2:1-26. doi: 10.1111/1469-0691.12418
40. Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May;(5):CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3
41. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford CV, et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents Clostridium difficile Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. Gastroenterology. 2017 Jun;152(8):1889-1900.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.003
42. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK-F, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec;12(12):CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4
43. Ivashkin V, Fomin V, Moiseev S, Brovko M, Maslennikov R, Ulyanin A, et al. Efficacy of a Probiotic Consisting of Lactocaseibacillus rhamnosus PDV 1705, Bifidobacterium bifidum PDV 0903, Bifidobacterium longum subsp. infantis PDV 1911, and Bifidobacterium longum subsp. longum PDV 2301 in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: a Randomized Controlled Trial. Probiotics Antimicrob Proteins. 2021 Oct;1-9. doi: 10.1007/s12602-021-09858-5

Submitted 10.06.2022

Accepted 10.08.2022

Сведения об авторах:

Л.М. Немцов – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-0889-5825>

E-mail: lineae@tut.by – Немцов Леонид Михайлович;

Г.И. Юпатов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

L.M. Nemtsov – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-0889-5825>

E-mail: lineae@tut.by – Leonid M. Nemtsov;

H.I. Yupatau – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.4.29>

Оценка взаимодействия ФНО-альфа с олигопептидом Trp-Asn-Trp-Val in vitro

Т.В. Рябцева, А.Д. Таганович, Д.А. Макаревич

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №4. – С. 29-34.

The assessment of TNF- α interaction with oligopeptide Trp-Asn-Trp-Val in vitro

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

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(4):29-34.

Резюме.

Актуальность разработки низкомолекулярных соединений, способных блокировать ФНО- α , связана в первую очередь с тем, что гиперпродукция данного цитокина в организме человека является патогенетическим фактором в развитии многих заболеваний, а широкое клиническое применение антицитокиновых препаратов на основе антител имеет ряд ограничений.

Цель работы – экспериментальное изучение взаимодействия ФНО- α с синтетическим олигопептидом Trp-Asn-Trp-Val, который является структурным аналогом растворимого рецептора к ФНО- α .

Материал и методы. Взаимодействие цитокина оценивали по изменению концентрации ФНО- α после связывания его со свободной и иммобилизованной формой олигопептида. Иммобилизацию олигопептида проводили путем адсорбции на дне лунки 96-луночного планшета и включением пептида в состав трехмерной сетки полиакриламидного геля. Концентрацию ФНО- α определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты исследования показали, что зависимость количества связанного с олигопептидом цитокина от его исходной концентрации носит гиперболический характер. Свободная форма олигопептида связывает 6,8 (5,5;8,1) пМ/мл, адсорбированная на планшете – 5,1 (4,3;5,8) пМ/мл ФНО- α . Иммобилизация олигопептида в геле существенно увеличивает способность олигопептида Trp-Asn-Trp-Val связывать ФНО- α . Максимальная концентрация ФНО- α плазмы крови, связанного иммобилизованным в гель пептидом, составила 16,8 (14,3;19,2) пМ/мл.

Заключение. Таким образом, исследования показали, что олигопептид Trp-Asn-Trp-Val как в свободной, так и в иммобилизованной форме обладает выраженной способностью связывать ФНО- α и может быть использован в качестве лиганда для гемосорбентов.

Ключевые слова: фактор некроза опухоли-альфа, олигопептид, цитокины, системный воспалительный ответ.

Abstract.

The hyperproduction of TNF- α in the human body is a pathogenetic factor of many diseases development. The widespread clinical use of anticytokine drugs based on antibodies has a number of limitations. Therefore, the development of low molecular weight compounds for this cytokine blocking is a priority.

Objectives. To experimentally study the interaction of TNF- α with the synthetic oligopeptide Trp-Asn-Trp-Val, which is a structural analog of the soluble TNF- α receptor.

Material and methods. For registration of the interaction of the cytokine with oligopeptide the change in the concentration of TNF- α after its binding to the free and immobilized form of the oligopeptide was assessed. The immobilization of the oligopeptide was carried out by adsorption on the bottom of the well of a 96-well plate and incorporation of the peptide into a three-dimensional network of polyacrylamide gel. The concentration of TNF- α was determined by enzyme immunoassay. The results of the study have shown that the dependence of the bound cytokine amount on its initial concentration is hyperbolic. The free form of the oligopeptide binds 6.8 (5.5; 8.1) pM/ml, adsorbed on the plate – 5.1 (4.3; 5.8) pM/ml of

TNF- α . Immobilization of the oligopeptide in the gel significantly increases the ability of Trp-Asn-Trp-Val oligopeptide to bind TNF- α . The maximum concentration of TNF- α in blood plasma bound by the immobilized in gel peptide made up 16.8 (14.3; 19.2) pM/ml.

Thus, the conducted studies have shown that the oligopeptide Trp-Asn-Trp-Val, both in free and immobilized form, possesses a pronounced ability to bind TNF- α and may be used as a ligand for hemosorbents.

Keywords: tumor necrosis factor-alpha, oligopeptide, cytokines, systemic inflammatory response.

Введение

Фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α) представляет собой полипептид (17 кДа), который является продуктом активации моноцитов/макрофагов, эндотелиальных, тучных и миелоидных клеток, лимфокинактивированных клеток, клеток нейроглии. ФНО- α является одним из основных провоспалительных цитокинов, системное действие которых заключается в том, что они являются эндогенными пирогенами, индуцируют продукцию лейкоцитов в красном костном мозге и поступление их в циркуляторное русло, стимулируют продукцию факторов роста. Влияние на метаболизм заключается в развитии гипергликемии, резорбции костной ткани и кахексии [1-3]. При гиперпродукции ФНО- α происходит генерализация воспалительной реакции, исходом которой является полиорганное повреждение [4, 5].

Разработка терапевтических подходов для снижения концентрации цитокинов в организме является актуальной задачей. В первую очередь это связано с наличием побочного действия и развитием осложнений при применении лекарственных средств с антицитокиновой активностью. Во-вторых, широкое внедрение лекарственных средств на основе рекомбинантных белков и моноклональных антител ограничивается их высокой стоимостью [6-8]. Перспективным направлением исследования является разработка олигопептидов, способных блокировать (связывать) биологически активные молекулы, для снижения их концентрации в плазме крови пациентов с выраженной воспалительной реакцией. Синтез олигопептидов не требует значительных финансовых затрат, а применение у человека безопасно. За счет низкой молекулярной массы они не обладают иммуногенностью (в отличие от моноклональных антител) [9-11].

Методами молекулярного моделирования было установлено, что тетрапептид Trp-Asn-Trp-Val, являющийся структурным аналогом цитокинсвязывающей области ФНО- α -R2, имеет

максимальное по модулю значение свободной энергии связывания как с мономерной, так и с тримерной формой ФНО- α [11]. Поэтому целью данного исследования являлась экспериментальная оценка взаимодействия олигопептида Trp-Asn-Trp-Val с ФНО- α .

Материал и методы

Для экспериментов использовали: Trp-Asn-Trp-Val (WNWV) производства Changzhou Xuanming Chemical Co. Ltd. (Чанчжоу, Цзянсу, Китай); рекомбинантный ФНО- α (Fine test, Китай); карбонатный буфер (15мМ Na₂CO₃, 35мМ NaHCO₃, 0,2 г/л NaN₃, pH9,3). Раствор пептида (10 М/мл) в карбонатном буфере. Концентрат фосфатно-солевого буферного раствора (ФСБ-10X). Раствор для промывки – ФСБ-1X содержащий 0,05% Tween20 (ФСБ-Т). Раствор для блокировки – ФСБ-Т с 10 мг/мл бычьим сывороточным альбумином (ФСБ-Т-БСА). Раствор ФНО- α в концентрациях: 0; 5,0; 15,0; 40,0; 100,0; 250,0 пг/мл. Набор реагентов для иммуоферментного определения ФНО- α (Вектор-Бест, Россия). Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре (Thermo Scientific, США) при длине волны 450 нм.

В первой серии экспериментов 100 мкл (10 μ М/мл) раствора олигопептида и 100 мкл раствора рекомбинантного цитокина (в концентрациях 0; 5,0; 15,0; 40,0; 100,0; 250,0 пг/мл) смешивали и инкубировали около 2 часов при комнатной температуре. Используемые концентрации позволили создать значительный избыток количества олигопептида (количество олигопептида в лунке составило 1 μ М или 520*10⁶ пг) по сравнению с количеством ФНО- α (250,0 пг/мл это 0,25 пг или 1,47*10⁻¹¹ μ М). После инкубации определяли концентрацию цитокина методом иммуоферментного анализа. На основании изменения концентрации по сравнению с контрольным раствором (без олигопептида) делали вывод о взаимодействии олигопептида с цитокином.

Во второй серии экспериментов пептид (1 μM /в лунке) фиксировали путем адсорбции на дне лунок 96-луночного планшета. После этого вносили раствор рекомбинантного ФНО- α и с помощью коммерческого набора реактивов методом иммуноферментного анализа оценивали концентрацию цитокина. Контролем служила концентрация цитокина в лунках с адсорбированными специфическими моноклональными антителами и лунки, на дне которых не были адсорбированы ни пептиды, ни моноклональные антитела.

Для третьей серии экспериментов олигопептид иммобилизовали путем введения на стадии полимеризации в полиакриламидный гель (концентрация пептида составила 1 μM /на мл геля). Круглодонные пробирки заполняли полиакриламидным гелем с иммобилизованным пептидом (5 мл), вносили 5 мл плазмы крови, в которой концентрация ФНО- α составляла 871,8 (815,8;957,2) пг/мл. Инкубировали 60 мин при комнатной температуре. Затем собирали плазму для определения концентрации ФНО- α .

Серия экспериментов состояла из 8 повторов, при проведении эксперимента каждая проба дублировалась, статистический анализ проводили для $n=16$ в каждой точке. Описание полученных результатов и анализ статистической значимости полученных различий проводили непараметрическими методами статистического анализа с использованием

пакетов статистического анализа данных Statistical10.0 («StatSoft Inc.») и Prism8 Statistics («GraphPad Software»). Для представления результатов рассчитывали медиану и интерквартильный размах (25%-75%). Анализ результатов экспериментальных исследований осуществляли методом нелинейной регрессии, с помощью которого моделируется функция зависимости одной переменной от другой. Для оценки соответствия модели полученным результатам анализировали величину коэффициента детерминации (R^2).

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам, при иммуноферментном определении ФНО- α , оптическая плотность опытной смеси (ФНО- α +WNWV) ниже, чем контрольной (ФНО- α +буфер) (рис. 1А). Снижение оптической плотности свидетельствует о снижении количества ФНО- α , способного к взаимодействию с детектирующими антителами из-за связывания с олигопептидами.

Концентрацию цитокина в лунках определяли по калибровочному графику, построенному по медианным значениям величины оптической плотности в контрольных лунках. Концентрацию комплекса цитокина с пептидом [ФНО- α +WNWV] рассчитывали по разнице кон-

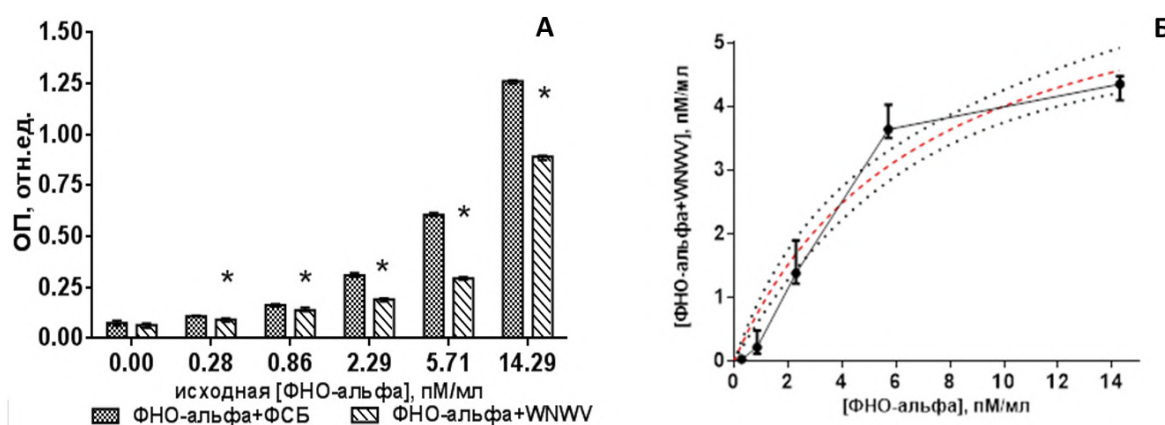


Рисунок 1 – Результаты определения концентрации ФНО- α , связанного со свободной формой олигопептида Trp-Asn-Trp-Val: А – Изменение величины оптической плотности раствора в лунках после добавления ФНО- α , ФНО- α +ФСБ – контрольная смесь ($n=16$), ФНО- α +WNWV – опытная смесь ($n=16$); объем смеси 200 мкл; концентрация пептида в опытных пробах – 1 μM ; ФСБ – фосфатно-солевой буфер, pH=7,4; WNWV – пептид Trp-Asn-Trp-Val; ОП – оптическая плотность; * – статистически значимая разница между группами с $p \leq 0,05$ (тест Манна-Уитни); Б – Линейная интерполяция зависимости концентрации ФНО- α , связанного с Trp-Asn-Trp-Val от исходной концентрации цитокина; пунктирной линией обозначен график нелинейной интерполяции, с $R^2=0,85$

центрации ФНО- α в контрольном и опытном растворах. Максимальная концентрация комплекса составила 4,50 (4,46;4,60) пМ/мл в смеси, в которой использовали раствор ФНО- α в концентрации 14,29 пМ/мл или 250,0 пг/мл. При нарастании исходной концентрации цитокина в условиях избытка олигопептида происходит увеличение цитокина, связавшегося с WNWV.

Зависимость концентрации комплекса [ФНО- α +WNWV] от исходной концентрации ФНО- α описывается гиперболой (рис. 1Б). Согласно анализу графика зависимости была рассчитана максимальная концентрация комплекса [ФНО- α +WNWV] – 6,79 (5,50;8,07) пМ/мл и равновесная концентрация ФНО- α равная 6,93 (4,08;9,78) пМ/мл, при которой достигается $\frac{1}{2}$ от максимального связывания.

Анализ результатов степени связывания олигопептида с цитокином показал, что при использовании ФНО- α в концентрации 40 пг/мл и 100 пг/мл наблюдаются высокие значения степени связывания – 56,1 (51,9;59,7)% и 61,4 (60,7;62,0)% соответственно. При концентрации ФНО- α 15 пг/мл и 250 пг/мл степень связывания составила 32,6 (17,1;46,5)% и 31,8 (31,5;32,8)% соответственно. Проанализировав данную зависимость методом нелинейной регрессии, установили, что взаимодействие ФНО- α с олигопептидом может быть описано моделью неспецифического связывания (рис. 2А). Коэффициент детерминации (R^2) данной модели составил 0,6081, что свидетельствует о высокой степени соответствия данной модели полученным результатам эксперимента. В то же время, соответствие модели специфического связывания (рис. 2Б) цитокина с олигопептидом было низким ($R^2 \leq 0,5$).

Эксперименты с олигопептидом, адсорбированным на дне лунки планшета, показали, что в лунках, на дне которых отсутствовал пептид, оптическая плотность, после инкубации в них ФНО- α , находилась на уровне фоновых значений, что свидетельствует об отсутствии молекул ФНО- α , которые, не будучи связанными с пластиком через адсорбированный пептид или моноклональными антителами, удалились во время этапа промывки при постановке цветной реакции.

В лунках, на дне которых был адсорбирован олигопептид, величина оптической плотности увеличивалась пропорционально концентрации добавленного раствора цитокина, что свидетельствовало о связывании ФНО- α с пептидом на дне лунки. В лунках, на дне которых был адсорбирован пептид, регистрировали более высокие значения оптической плотности по сравнению с лунками, на которых адсорбировали олигопептид. Это свидетельствует о том, что моноклональные антитела связывают больше молекул цитокина, чем олигопептид. При увеличении концентрации ФНО- α , вносимого в лунку, увеличивается количество цитокина, связанного с пептидом. Однако при концентрации 5,71 пМ/мл и 14,29 пМ/мл статистически значимой разницы в концентрации связанного цитокина не обнаруживается (табл. 1).

Анализ зависимости концентрации комплекса ФНО- α с пептидом от исходной концентрации цитокина описывается гиперболой. Анализ данного графика показал, что максимально возможная концентрация комплекса составляет 5,11 (4,35;5,85) пМ/мл, а равновесная концентрация ФНО- α – 4,72 (3,03;6,41) пМ/мл. Гиперболический характер зависимости свидетельствует о насыщении олигопептидов, доступных для взаи-

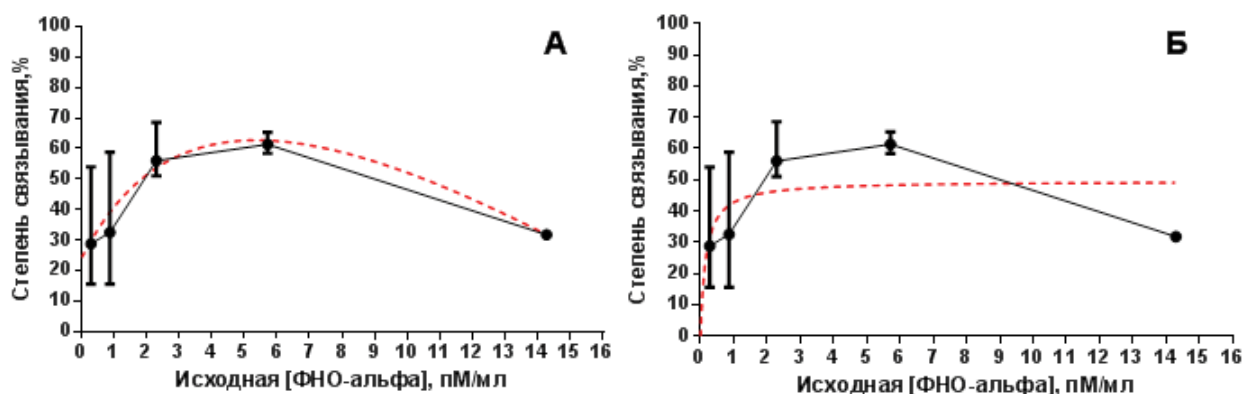


Рисунок 2 – Результаты анализа зависимости степени связывания ФНО- α с олигопептидом Trp-Asn-Trp-Val

Таблица 1 – Результаты оценки связывания ФНО-α

[ФНО-α], пМ/мл	[WNWV+ФНО-α], пМ/мл	Степень связывания, %
0,29	0,22 (0,19;0,24)	87,6 (81,3;96,0)
0,86	0,66 (0,61;0,68)*	74,9 (74,5;78,1)*
2,29	1,60 (1,57;1,67)*	64,5 (64,0;65,0)*
5,71	2,96 (2,86;3,02)*	50,2 (48,3;51,0)*
14,29	4,00 (3,23;4,38)	30,1 (22,9;33,1)*

Примечание: [ФНО-α] – концентрация ФНО-α, вносимого в лунку, [WNWV+ФНО-α] – концентрация ФНО-α, связанного с адсорбированным в лунке Trp-Asn-Trp-Val; * – $p \leq 0,05$ при попарном сравнении с предыдущим значением в списке (тест Манна-Уитни).

модействия с молекулами цитокина, т.к. при адсорбции олигопептида на дне лунки существует вероятность стерических препятствий, вследствие большой разницы в пространственной структуре лиганда (олигопептида) и молекулы-мишени (цитокина) [12].

Результаты исследования связывающей активности олигопептида, иммобилизованного в полиакриламидный гель, показали, что концентрация ФНО-α, сорбированного гелем с пептидом, увеличивается пропорционально росту исходной концентрации цитокина в плазме крови. Рост исходной концентрации цитокина в плазме крови с 6,27 (5,84;6,91) пМ/мл до 49,82 (46,62;54,7) пМ/мл сопровождался увеличением количества ФНО-α, сорбированного гелем с пептидом с 4,55 (4,31;5,15) пМ/мл до 13,22 (10,94;15,44) пМ/мл. Гель без пептида удалял 0,41 (0,24;0,61) пМ/мл и 2,01 (1,42;2,82) пМ/мл ФНО-α соответственно. Гель с иммобилизованным WNWV сорбирует в 8-10 раз больше ФНО-α, чем гель без пептида. Таким образом, включение в трехмерную сетку ПААГ олигопептида способствует удалению молекул цитокина из плазмы крови посредством его взаимодействия с олигопептидом.

Зависимость количества ФНО-α, связанного с пептидом, включенным в трехмерную сетку полиакриламидного геля, от исходной концентрации цитокина также описывается гиперболой. Максимальная концентрация ФНО-α, связанного гелем с пептидом, составила 16,8 (14,3;19,2) пМ/мл.

Заключение

Полученные результаты экспериментов свидетельствуют о том, что олигопептид Trp-Asn-Trp-Val как в свободной форме, так и в иммобилизованной на дне лунки планшета обладает выраженной способностью связывать ФНО-α.

Зависимость количества цитокина, связанного с пептидом, от исходной концентрации ФНО-α носит гиперболический характер. Максимальное количество ФНО-α, связанного со свободной формой олигопептида, составляет 6,79 (5,50;8,07) пМ/мл, с олигопептидом, адсорбированным на планшете – 5,11 (4,35;5,85) пМ/мл. Иммобилизация олигопептида в гель существенно увеличивает способность пептида связываться с цитокином. Максимальная концентрация ФНО-α плазмы крови, связанного иммобилизованным в гель пептидом, составила 16,8 (14,3;19,2) пМ/мл.

Литература

1. Aggarwal, B. B. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey / B. B. Aggarwal, S. C. Gupta, J. H. Kim // *Blood*. 2012 Jan. Vol. 119, N 3. P. 651–665. doi: 10.1182/blood-2011-04-325225
2. Kalliolias, G. D. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies / G. D. Kalliolias, L. B. Ivashkiv // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016 Jan. Vol. 12, N 1. P. 49–62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.169
3. Bazzoni, F. The tumor necrosis factor ligand and receptor families / F. Bazzoni, B. Beutler // *N. Eng. J. Med.* 1996 Jun. Vol. 334, N 26. P. 1717–1725. doi: 10.1056/NEJM199606273342607
4. Современная концепция патогенеза сепсиса и перспективные подходы к его терапии (лекция) / А. Б. Зилькарнаев [и др.] // *Альм. клин. медицины*. 2014. № 30. С. 91–98
5. Anti-TNF-α therapies: the next generation / M. A. Palladino [et al.] // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003 Sep. Vol. 2, N 9. P. 736–746. doi: 10.1038/nrd1175
6. Tayal, V. Cytokines and anti-cytokines as therapeutics – an update / V. Tayal, B. S. Kalra // *Eur. J. Pharmacol.* 2008 Jan. Vol. 579, N 1/3. P. 1–12. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.10.049
7. Desai, S. B. Problems encountered during anti-tumor necrosis factor therapy / S. B. Desai, D. E. Furst // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2006 Aug. Vol. 20, N 4. P. 757–790. doi: 10.1016/j.berh.2006.06.002
8. Lau, J. L. Therapeutic peptides: historical perspectives, current development trends, and future directions / J. L. Lau, M. K. Dunn // *Bioorganic Med. Chem.* 2017 Jul. Vol. 26, N 10. P. 2700–2707. doi: 10.1016/j.bmc.2017.06.052

9. Mascini, M. Nucleic Acid and Peptide Aptamers: Fundamentals and Bioanalytical Aspects / M. Mascini, I. Palchetti, S. Tombelli // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2012 Feb. Vol. 51, N 6. P. 1316–1332. doi: 10.1002/anie.201006630
10. Menegatti, S. The hidden potential of small synthetic molecules and peptides as affinity ligands for bioseparations / S. Menegatti, A. D. Naik, R. G. Carbonell // *Pharm. Bioprocess.* 2013. Vol. 1, N 5. P. 467–485.
11. Рябцева, Т. В. Моделирование и анализ взаимодействия олигопептидов с фактором некроза опухолей-альфа / Т. В. Рябцева, Д. А. Макаревич, А. Д. Таганович // *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. биол. наук.* 2021. Т. 66, № 4. С. 453–461. doi: 10.29235/1029-8940-2021-66-4-453-461
12. Competition between bound and free peptides in an ELISA-based procedure that assays peptides derived from protein digests / O. Braitbard [et al.] // *Proteome Sci.* 2006 May. Vol. 4. P. 12. doi: 10.1186/1477-5956-4-12

Поступила 16.05.2022 г.

Принята в печать 10.08.2022 г.

References

1. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood.* 2012 Jan;119(3):651-65. doi: 10.1182/blood-2011-04-325225
2. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Jan;12(1):49-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.169
3. Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med.* 1996 Jun;334(26):1717-25. doi: 10.1056/NEJM199606273342607
4. Zulkarnaev AB, Vatazin AV, Pasov SA, Podoinitsyn AA. Modern concept of sepsis pathogenesis and promising approaches to its therapy (lecture). *Al'm Klin Meditsiny.* 2014;(30):91-8. (In Russ.)
5. Palladino MA, Bahjat FR, Theodorakis EA, Moldawer LL. Anti-TNF- α therapies: the next generation. *Nat Rev Drug Discov.* 2003 Sep;2(9):736-46. doi: 10.1038/nrd1175
6. Tayal V, Kalra BS. Cytokines and anti-cytokines as therapeutics – an update. *Eur J Pharmacol.* 2008 Jan;579(1-3):1-12. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.10.049
7. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumor necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006 Aug;20(4):757-90. doi: 10.1016/j.berh.2006.06.002
8. Lau JL, Dunn MK. Therapeutic peptides: historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorganic Med Chem.* 2017 Jul;26(10):2700-7. doi: 10.1016/j.bmc.2017.06.052
9. Mascini M, Palchetti I, Tombelli S. Nucleic Acid and Peptide Aptamers: Fundamentals and Bioanalytical Aspects. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2012 Feb;51(6):1316-32. doi: 10.1002/anie.201006630
10. Menegatti S, Naik AD, Carbonell RG. The hidden potential of small synthetic molecules and peptides as affinity ligands for bioseparations. *Pharm Bioprocess.* 2013;1(5):467-85.
11. Riabtceva TV, Makarevich DA, Taganovich AD. Modeling and analysis of oligopeptide interaction with tumor necrosis factor- α . *Vest Nats Akad Navuk Belarusi Ser Biyal Navuk.* 2021;66(4):453-461. (In Russ.) doi: 10.29235/1029-8940-2021-66-4-453-461
12. Braitbard O, Glickstein H, Bishara-Shieban J, Pace U, Stein WD. Competition between bound and free peptides in an ELISA-based procedure that assays peptides derived from protein digests. *Proteome Sci.* 2006 May;4:12. doi: 10.1186/1477-5956-4-12.

Submitted 16.05.2022

Accepted 10.08.2022

Сведения об авторах:

Т.В. Рябцева – научный сотрудник научно-исследовательской части, аспирант кафедры биологической химии, Белорусский государственный медицинский университет

E-mail: ta-yana@yandex.ru – Рябцева Татьяна Владимировна;

А.Д. Таганович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологической химии, Белорусский государственный медицинский университет;

Д.А. Макаревич – к.б.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательской части, Белорусский государственный медицинский университет.

Information about authors:

T.V. Ryabtseva – research officer of the Research Department, postgraduate of the Chair of Biological Chemistry, Belarusian State Medical University

E-mail: ta-yana@yandex.ru – Tatyana V. Ryabtseva;

A.D. Tahanovich – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Biological Chemistry, Belarusian State Medical University;

D.A. Makarevich – Candidate of Biological Sciences, leading researcher of the Research Department, Belarusian State Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.4.35>

Патоморфология плаценты при COVID-19 инфекции

Е.Ф. Пчельникова¹, В.Н. Бринкевич², В.С. Огризко¹, В.А. Игнатович¹, Я.А. Говорущкина¹

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

²Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №4. – С. 35-42.

Pathomorphology of the placenta in COVID-19 infection

E.F. Pchelnikova¹, V.N. Brinkevich², V.S. Ogrizko¹, V.A. Ignatovich¹, Ya.A. Govorushkina¹

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

²Vitebsk Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(4):35-42.

Резюме.

Цель исследования – выявление и описание гистопатологических находок при микроскопическом исследовании препаратов плацент женщин, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, с использованием «Международной классификацией поражений плаценты». Проанализированы результаты макро- и микроскопического исследования плацент 53 пациенток с подтвержденным инфицированием вирусом SARS-CoV-2. Были выделены следующие группы наблюдения: I группа – 22 женщины с перенесенной вирусной инфекцией на момент поступления в стационар; II группа – 27 женщин с легким или бессимптомным течением COVID-19 (ПЦР+); III группа – 4 женщины со средней и тяжелой формой течения инфекции.

Анализовались сведения о характере родоразрешения, сроках гестации, а также вес плаценты, изменения в пупочном канатике и данные микроскопического исследования плаценты. В результате использования критериев «Международной классификации поражений плаценты» полученные данные выявили наибольшие патоморфологические изменения в виде повреждения стромально-сосудистого компонента и воспалительно-иммунных процессов как со стороны материнского организма, так и плода. Характер и степень выраженности этих изменений определялись тяжестью течения коронавирусной инфекции. Результаты работы уточняют общие представления о наблюдаемых в рамках эпидемии влияниях COVID-19 на течение беременности, на патологию плаценты и перинатальные исходы. Результаты исследования могут быть использованы в акушерской практике как объективная причина для усиления дородового наблюдения за женщинами с диагнозом SARS-CoV-2.

Ключевые слова: плацента, беременность, морфологические показатели, COVID-19.

Abstract.

The aim of the study was to identify and describe histopathological findings during microscopic examination of the placenta preparations of women infected with the SARS-CoV-2 virus using the International Classification of Placental Lesions. The results of macro- and microscopic examination of the placentas of 53 patients with confirmed infection with the SARS-CoV-2 virus were analyzed. The following observation groups were identified: Group I – 22 women who had recovered from a viral infection by the time of admission to the hospital; Group II – 27 women with mild or asymptomatic COVID-19 (PCR+); Group III – 4 women with moderate and severe form of infection course. Information about the nature of delivery, gestational age, as well as the weight of the placenta, changes in the umbilical cord and microscopic examination data of the placenta were analyzed.

As a result of using the “International Classification of Placental Lesions” criteria, the data obtained revealed the greatest pathomorphological changes in the form of damage to the stromal-vascular component and inflammatory-immune processes, both on the part of the mother’s body and the fetus. The nature and severity of these changes were determined by the severity of the coronavirus infection. The results of the work clarify the general ideas about the effects of COVID-19 observed during the epidemic on the course of pregnancy, placental pathology, and perinatal outcomes. The results of the

conducted study can be used in obstetric practice as an objective reason for strengthening prenatal monitoring of pregnant women with the diagnosis of SARS-CoV-2.

Keywords: placenta, pregnancy, morphological parameters, COVID-19.

Введение

Влияние коронавируса и вызываемого им заболевания COVID-19 на беременных женщин и младенцев представляет особый интерес для акушеров и педиатров. Заболеваемость инфекцией COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, повышает риск патологии беременности и неблагоприятного исхода вследствие изменений, которые развиваются на протяжении гестации в организме матери, плаценте и в организме плода. Это проявляется развитием хронической плацентарной недостаточности (ХПН) и вызывает практически все осложнения беременности, в том числе хроническую гипоксию плода (ХГП) [1]. Согласно литературным данным, частота ХПН у пациенток с вирусной и бактериальной инфекцией составляет в среднем 50-60% [2].

Инфекционный процесс в организме беременной оказывает неблагоприятное воздействие на развивающийся плод как путем непосредственного проникновения к нему возбудителя, так и посредством токсического воздействия на фетоплацентарный комплекс. Это проявляется в структурных изменениях плаценты и в нарушениях ее функции [1, 2].

В настоящее время инфекционная патология в виде заболеваемости COVID-19 протекает в мире в виде эпидемии [3, 4] и не может не оказывать неблагоприятное воздействие на течение беременности и на внутриутробное развитие плода. Увеличение количества случаев инфицирования вирусом COVID-19 беременных также требует изучения патоморфологических изменений плаценты, поскольку данное исследование при любой инфекционной патологии является ценным дополнительным методом диагностики приобретенных и врожденных вирусных инфекций [5].

Выявляемые структурные изменения плаценты существенно помогают в понимании функциональных нарушений как самой плаценты, так и пренатальной патологии плода, что необходимо для разработки методов ее лечения и профилактики [1, 2]. В то же время резервные возможности и компенсаторные механизмы плаценты

позволяют пролонгировать беременность до физиологического родоразрешения зрелым плодом. В настоящее время исследование и интерпретация макро- и микроскопических изменений в плаценте все чаще проводятся в соответствии с классификацией Колледжа американских патологов и Международной федерации ассоциаций по изучению плаценты (International Federation of Placenta Associations) [6].

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось описание и оценка морфологических изменений в плацентах беременных женщин, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, по «Международной классификации поражений плаценты» [6] с учетом степени тяжести клинических признаков проявлений инфекции, наличия или отсутствия клинических признаков внутриутробной патологии плода.

Материал и методы

Исследование выполнено на материалах УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро» за период с августа 2020 г. по март 2021 г. Проанализированы результаты макро- и микроскопического исследования плацент 53 пациенток с подтвержденным инфицированием вирусом SARS-CoV-2 с клиническими проявлениями инфекции и без них. Исследуемые пациентки были разделены на три исследовательские группы по характеру течения инфекции SARS-CoV-2:

I группа – 22 женщины без клинических проявлений вирусной инфекции на момент поступления в стационар. Клинический диагноз включал указание на COVID-19 «в анамнезе», без указания сроков беременности, на которых была перенесена инфекция;

II группа – 27 женщин с легким или бессимптомным течением COVID-19 (ПЦР+);

III группа – 4 женщины со средней и тяжелой формой течения инфекции, наличием пневмонии с дыхательной недостаточностью (ДН).

Хронических инфекционных заболеваний и других острых инфекционных заболеваний, пе-

ренесенных в течение беременности, у пациенток всех трех групп не отмечалось.

Анализировались сведения о течении беременности, характере родоразрешения, сроках гестации, а также вес плаценты, состояние пупочного канатика и данные микроскопического исследования плаценты.

Результаты

В результате анализа клинико-anamnestических характеристик пациенток с COVID-19 получены следующие данные: средний возраст пациенток составил $30,3 \pm 6,25$ года.

У пациенток I-й группы (22 пациентки с перенесенной вирусной инфекцией на момент поступления в стационар) роды были I либо II срочные. У одной женщины роды были V-е. У двух женщин родоразрешение было оперативное в сроке 31-32 недели. В первом случае по причине Rh-отрицательной крови матери, во втором случае – по причине многоплодной беременности с тазовым предлежанием одного из плодов. У двух пациенток наблюдался неполный аборт на сроке 16-17 недель (эти женщины исключены из дальнейшего статистического анализа). Осложнения течения беременности включали многоводие (у двух пациенток), врожденный порок сердца, анемию беременных, хроническую никотиновую зависимость (у одной пациентки).

Морфологическое исследование плацент показало, что все они соответствовали сроку гестации с дисциркуляторными нарушениями в виде

неравномерного полнокровия ворсин и межворсинчатого пространства. Сосудистые нарушения со стороны материнского организма проявлялись в виде увеличения количества вневорсинчатого трофобласта (синцитиальных почек) (рис. 1) [1, 3], со стороны плода – в виде хорангиоза терминальных ворсин (рис. 2) [7].

Наиболее выраженные морфологические изменения имелись в сосудах стволовых и промежуточных зрелых ворсин. В них отмечались дистрофические изменения с гиперхроматозом ядер эндотелиальных клеток, концентрические кальцинаты слоистого строения, полностью заполняющие просвет сосудов (рис. 3). В плодных оболочках отмечался отек и единичные гиперхромные крупные клетки. Во всех случаях наблюдался фиброз мелких ворсин и микрокальцинаты.

У пациенток II группы (27 женщин с легким или бессимптомным течением COVID-19, ПЦР+) средний вес плацент соответствовал норме ($452 \pm 10,0$ г при норме $450,0 \pm 17,0$ г). Микроскопически патоморфологические изменения плаценты заключались в увеличении незрелого вневорсинчатого трофобласта (в 46% наблюдений), избыточном отложении фибриноида (66% наблюдений). В отличие от физиологического инволютивно-дистрофического процесса отложения фибриноида в зрелых плацентах «избыточность» определялась нами по наличию фибриноида более чем в 50% полей зрения на среднем увеличении. Это является косвенными признаками гипоксического состояния плаценты и замедления кровотока в межворсинчатом пространстве [7] (рис. 4).

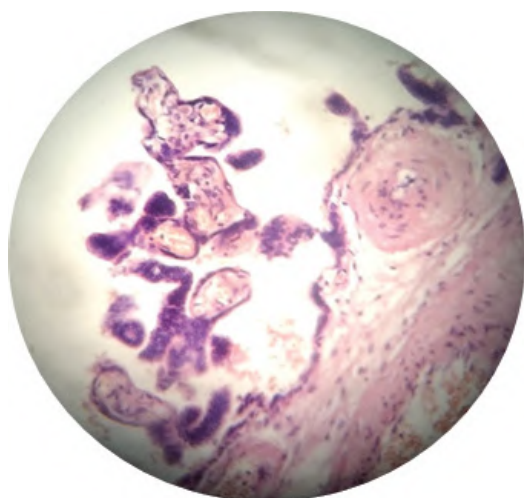


Рисунок 1 – Синцитиальные почки.
Окраска гематоксилин и эозин. X 240

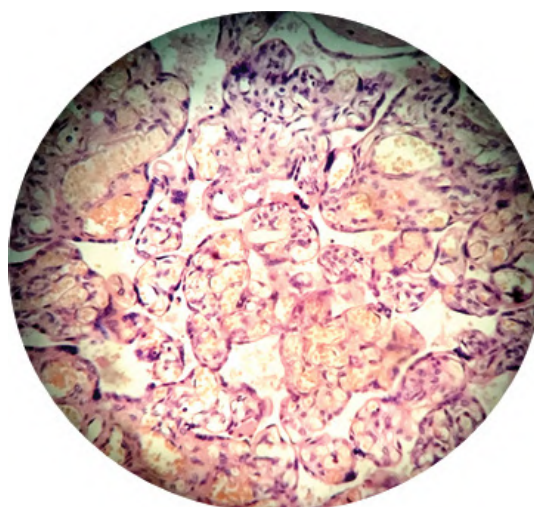


Рисунок 2 – Хорангиоз терминальных ворсин.
Окраска гематоксилин и эозин. X 240

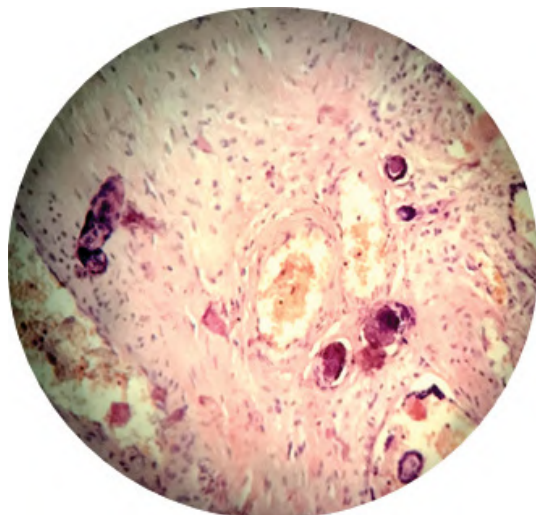


Рисунок 3 – Кальцинаты в просвете сосудов ворсин хориона. Окраска гематоксилин и эозин. X 240

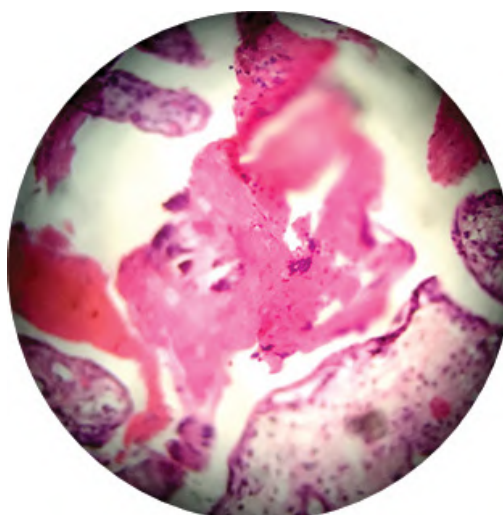


Рисунок 4 – Отложения фибриноида. Окраска гематоксилин и эозин. X 240

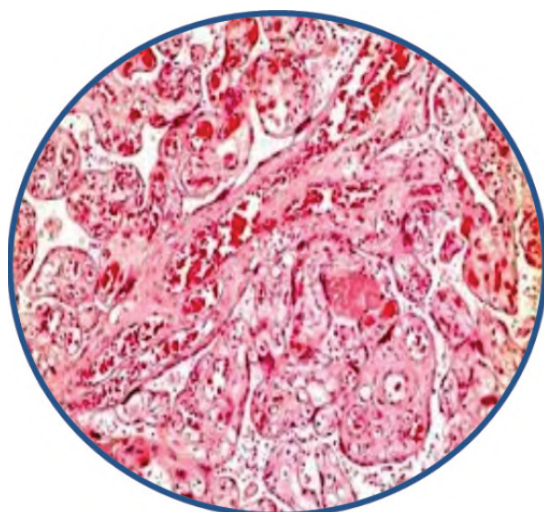


Рисунок 5 – Хорангиоз промежуточных ворсин хориона. Окраска гематоксилин и эозин. X 240

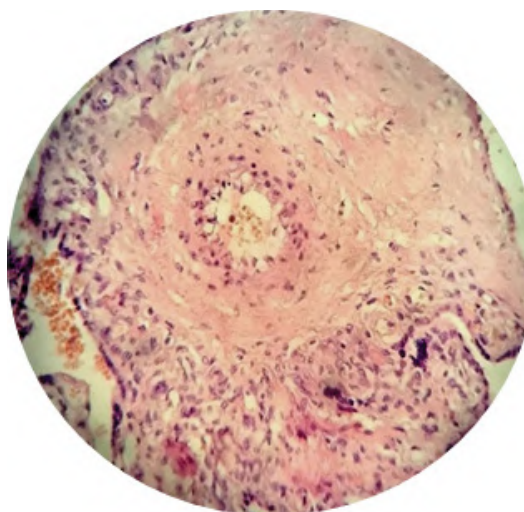


Рисунок 6 – Лимфоцитарная периваскулярная инфильтрация в ворсине хориона. Окраска гематоксилин и эозин. X 240

Отмечались и плодные стромально-сосудистые поражения в виде нарушения развития ворсин, хорангиоза терминальных ворсин плаценты [8], очагового хорингиоматоза в периферических участках незрелых промежуточных ворсин (в 33% случаев) (рис. 5).

Воспалительно-иммунные процессы в этой группе исследования наблюдались в 37% случаев в виде субхориального гранулоцитарного интервиллезита и хорионита и в 1 случае – в виде хориоамнионита. Проявления фетального воспалительного ответа имелись в 5 наблюдениях (в

20%) в виде воспалительной инфильтрации в пупочной вене и в сосудах хориальной пластинки.

III группу составляли 4 женщины со средней и тяжелой формой течения инфекции в возрасте от 29 до 38 лет. У двух женщин роды были II-е, у одной – IV-е оперативные и у одной – I-е преждевременные оперативные в сроке 31-32 нед. Возраст пациенток этой группы, диагноз при поступлении, осложнения беременности и патология плода отражены в таблице 1.

Во всех случаях при микроскопическом исследовании в плацентах отмечалось избыточное

Таблица 1 – Клинические данные пациенток III группы

№ п/п	Возраст матери	Диагноз при госпитализации	Осложнения беременности	Патология плода
11	36 лет	Covid-19, внегоспитальная двухсторонняя нижнедолевая пневмония, ДН I-II ст.	Многоводие, протеинурия беременных, гестоз, кольпит	Врожденная вентрикуломегалия
22	38 лет	Covid-19 внегоспитальная левосторонняя пневмония, ДН 0 ст.	Анемия I степени, ХПН, прогрессирующая ХГП	Единственная артерия пуповины
33	37 лет	Covid-19 инфекция средней тяжести	ХПН, ХГП. Роды оперативные в сроке 31-32 недели	–
34	29 лет	Covid-19 инфекция средней тяжести	ХПН, ХГП	–

отложение фибрина в виде тромбов в межворсинчатом пространстве, псевдоинфарктов с замурованными ворсинами.

В одном случае в сосудах стволовых хориальных ворсин имелись явления васкулита в виде лимфоцитарной инфильтрации средней и наружной оболочки сосуда (рис. 6). Кроме перечисленных изменений, в плацентах выявлялись фиброз отдельных ворсин, кровоизлияния в плодные оболочки, микрокальцинаты.

Изменения в пуповине плацент всех пациенток (53 наблюдения) имели схожий характер, поэтому эти результаты были нами объединены. Макроскопическое исследование пуповины показало, что в 52,8% случаев имелось увеличение удельного веса пуповины до 1,2 г/см, то есть на 20% от нормы (норма 1 г/см). Только в 4-х наблюдениях, т.е. в 7,5% случаев, удельный вес пуповины и ее диаметр не изменялись. Выраженный отек пуповины (более 3,0 г/см) наблюдался только в одном случае в сочетании с преждевременным разрывом плодных оболочек. Уменьшение диаметра и удельного веса пуповины отмечалось в 3-х случаях и сочеталось в одном случае с недоношенностью (34 нед. гестации), в 2-х других случаях – неполным выкидышем в 15-17 недель беременности.

Микроскопическое исследование пуповины выявило воспалительную экссудативную реакцию в виде васкулита (чаще всего флебита) в 16 случаях (в 30,1%); в 22 случаях воспаление сосудов пуповины сочеталось с васкулитом хориальной пластины и крупных хориальных ворсин. Эти изменения характерны для воспалительной реакции со стороны плода, которая проявляется в проникновении нейтрофильных гранулоцитов в хориальную пластинку и вартонов студень че-

рез стенки крупных хориальных и пуповинных сосудов.

Обсуждение

Современная «Международная классификация поражений плаценты» разделяет все изменения, описываемые при микроскопическом исследовании плаценты, на три группы [6].

К первой группе «Сосудистые поражения» относятся:

1. Материнские стромально-сосудистые поражения в виде увеличения незрелого вневорсинчатого трофобласта; увеличения количества клеточных синцитиальных островков. Эти изменения развиваются при гипоксическом состоянии плаценты длительностью в несколько недель [1, 7]. Такие изменения имелись в плацентах пациенток I-й и II-й групп (в 60% и 46% соответственно), что свидетельствовало об имевшейся хронической пренатальной гипоксии плода.

2. Избыточное отложение фибриноида наблюдалось в 66% плацент у пациенток II-й группы и у всех пациенток III-й группы в виде межворсинчатых тромбов и псевдоинфарктов. Данная патология объясняется повышенной проницаемостью сосудистых стенок, замедлением кровотока в межворсинчатом пространстве на фоне уменьшения антикоагулянтной активности синцития и считается достоверным признаком циркуляторных нарушений в межворсинчатом пространстве.

3. Плодные стромально-сосудистые поражения с нарушениями развития капилляров ворсин хориона в виде хорангиоза ворсин, т.е. увеличения количества капилляров в терминальных ворсинах плаценты [8], а также многоочагового хорингиоматоза – увеличения количества мелких

сосудов в периферических участках незрелых промежуточных ворсин [6]. Именно такие нарушения регистрировались в плацентах пациенток I-й и в 33% случаев в плацентах пациенток II-й группы. Наряду с описанными выше стромально-сосудистыми нарушениями со стороны материнского организма данные изменения плаценты являются индикаторами хронической пренатальной гипоксии, сформировавшейся и имевшей место в течение нескольких недель. Кроме этого, хориоангиоз связан со снижением уровня сатурации крови беременной женщины и отражает наличие материнской гипоксемии [6, 7].

По «Международной классификации поражений плаценты» вторую группу поражений составляют воспалительно-иммунные процессы. Особенностью проявлений воспаления в плаценте является развитие клеточной реакции без сосудистых изменений. В качестве основного инициирующего фактора миграции лейкоцитов из сосудов пуповины, по-видимому, выступают эндогенные токсины, которые накапливаются в околоплодных водах, а также активация иммунных клеток плода интерлейкинами [5].

Основное вещество пуповины – вартонов студень – обладает высокой степенью гидрофильности и способен к развитию массивного отека с 1,5-2-кратным увеличением показателя удельной массы. Благодаря этому значительно снижается опасность поступления в сосуды пуповины инфекционных агентов, присутствующих в околоплодной жидкости. Отек пуповины связан с формированием расширенных щелей и своеобразных стромальных каналов в вартоновом студне. Все вышесказанное позволяет рассматривать экссудативную реакцию пуповины и ее сосудов в качестве объективного морфологического критерия участия плода в воспалительном процессе, обусловленном внутриутробным инфицированием околоплодной среды [10]. В нашем исследовании в 92,4% случаев имелось увеличение удельного веса пуповины на 20,7% от нормы (табл. 2).

При восходящем бактериальном или вирусном инфицировании реакция плода проявляется в проникновении нейтрофильных гранулоцитов через стенки крупных хориальных и пуповинных сосудов в хориальную пластинку и вартонов студень, т.е. в развитии фетального и/или пуповинного васкулита. В нашем исследовании данные морфологические изменения регистрировались в хориальных сосудах створковых и крупных промежуточных ворсин в 41,5% наблюдений (22 случая) в плацентах пациенток I-й группы, в 20% наблюдений (5 случаев) во II-й группе и во всех наблюдениях плацент III-й группы. Эти изменения расцениваются как I стадия воспалительного ответа со стороны плода [10,11], когда клеточные реакции первоначально развиваются в хориальных сосудах и в пуповинной вене. Ряд авторов объясняют проявление фетального ответа в виде хориоамнионита не внутриутробной инфекцией, а высокими концентрациями цитокинов, циркулирующих в крови матери [12].

Проявлений II и III стадии воспалительного ответа в виде поражения пупочной артерии и стромы пуповины (вартонова студня) ни в одной группе не было выявлено.

В материнском воспалительном ответе на инфекцию в плаценте также выделяют три стадии его развития [3, 5]. Воспалительный ответ в виде нейтрофильных гранулоцитов, поступающих в хорион и амнион из венул децидуальной оболочки в плодные оболочки и в хориальную пластинку из межворсинчатого пространства, морфологически характеризует острый хориоамнионит. Начальная реакция материнского воспалительного ответа - I его стадия, включает воспаление в области субхорионального фибрина и в плодных оболочках (субхорионит, интервиллезит, хориодецидуит). Такие воспалительные изменения наблюдались в 38% плацент II-й группы наблюдения (субхориальный интервиллезит и диффузный интервиллезит). Данные изменения расцениваются рядом авторов как проявления хронической

Таблица 2 – Степень выраженности плодного воспалительного ответа по изменениям пуповины (по результатам микроскопического исследования)

Общее количество случаев	53 (100%)	Стадии плодного воспалительного ответа
Пуповина и ворсины без изменений	4 (7,6%)	–
Только отечность пуповины	11 (20,8%)	–
Отек пуповины +воспаление в пуповине + васкулит хориальной пластины и ворсин	38 (71,6%)	I стадия

воспалительной клеточной реакции, возникающей на фоне гематогенной циркуляции вирусов [6, 8]. В 1 случае в этой же группе наблюдений выявлен хориоамнионит, что соответствует II стадии материнского воспалительного ответа. III стадия – некроз амниотического эпителия (некротический хориоамнионит) – в нашем исследовании не встречалась.

Заключение

COVID-19 инфекция в плацентах пациенток, инфицированных SARS-CoV-2, сопровождалась морфологическими изменениями как со стороны материнской, так и плодной частей плаценты в виде повреждения стромально-сосудистого компонента и воспалительно-иммунных процессов, характер и степень выраженности которых и определялись тяжестью течения коронавирусной инфекции.

Маркером фетального (плодного) воспалительного ответа являлся васкулит крупных хориальных сосудов, наиболее выраженный у пациенток со средним и тяжелым течением COVID-19 инфекции. Морфологическим маркером перенесенной воспалительной реакции являлись кальцинированные внутрисосудистые тромбы в ворсинах хориона у пациенток с COVID-19 инфекцией в анамнезе.

3. Полученные результаты расширяют общие представления о наблюдаемых в рамках эпидемии влияниях инфекции COVID-19 на течение беременности, патологию плаценты и перинатальные исходы, а также свидетельствуют о необходимости усиления антенатального наблюдения за женщинами с диагнозом SARS-CoV-2.

References

1. Glukhovets BI, Glukhovets NG. Placenta pathology. St. Petersburg; 2002. 270 p. (In Russ.)
2. Glukhovets BI, Glukhovets NG. Ascending infection of the feto-placental system. Moscow; 2006. 239 p. (In Russ.)
3. Vashukova MA, Tcinzerling VA, Semenova Nlu, Lugovskaia NA, Narkevich TA, Sukhanova IuV. Is Perinatal COVID-19 Possible: Initial Results. Zhurn Infektologii. 2020;12(3):51-5. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-51-55
4. Samsonova IV, Lesnichaia OV, Malashenko SV, Klopova VA,

Литература

1. Глуховец, Б. И. Патология последа / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. Санкт-Петербург, 2002. 270 с.
2. Глуховец, Б. И. Восходящее инфицирование фето-плацентарной системы / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. Москва, 2006. 239 с.
3. Возможна ли перинатальная COVID-19: первые результаты / М. А. Вашукова [и др.] // Журн. инфектологии. 2020. Т. 12, № 3. С. 51–55. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-51-55
4. Патоморфология COVID-19 по данным 15 вскрытий / И. В. Самсонова [и др.] // Вестн. ВГМУ. 2020. Т. 19, № 3. С. 41–49.
5. Особенности течения беременности и патология плаценты при COVID-19 инфекции / Е. Ф. Пчельникова [и др.] // Современные технологии в медицинском образовании [Электронный ресурс] : материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию Белорус. гос. мед. ун-та, Респ. Беларусь, г. Минск, 1–5 нояб. 2021 г. / под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. Минск, 2021. С. 879–881. 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
6. Redline, R. W. Classification of placental lesions / R. W. Redline // Am. J. Obstet. Gynecol. 2015 Oct. Vol. 213, N 4, suppl. P. S21–S28. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056
7. Stanek, J. Chorionic disk extravillous trophoblasts in placental diagnosis / J. Stanek // Am. J. Clin. Pathol. 2011 Oct. Vol. 136, N 4. P. 540–547. doi: 10.1309/AJCP0Z73MPSPYFEZ
8. Redline, R. Distal villous immaturity / R. Redline // Diagn. Histopathol. 2012 May. Vol. 18, N 5. P. 189–194. doi: 10.1016/j.mpdhp.2012.02.002
9. Bagby, C. Multifocal chorangiomas / C. Bagby, R. W. Redline // Pediatr. Dev. Pathol. 2011 Jan-Feb. Vol. 14, N 1. P. 38–44. doi: 10.2350/10-05-0832-OA.1
10. Umbilical arteritis and phlebitis mark different stages of the fetal inflammatory response / C. J. Kim [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. 2001 Aug. Vol. 185, N 2. P. 496–500. doi: 10.1067/mob.2001.116689
11. Umbilical vein interleukin-6 levels correlate with the severity of placental inflammation and gestational age / B. V. Rogers [et al.] // Hum. Pathol. 2002 Mar. Vol. 33, N 3. P. 335–340. doi: 10.1053/hupa.2002.32214
12. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика : учеб.-метод. пособие / В. В. Никифоров [и др.]. Москва, 2020. 70 с.

Поступила 10.06.2022 г.

Принята в печать 10.08.2022 г.

Golipad VV, Mliavyi AN. Pathomorphology of COVID-19 according to 15 autopsies. Vestn VGMU. 2020;19(3):41-9. (In Russ.)

5. Pchelnikova EF, Ignatovich VA, Govorushkina IaA, Ogrizko VS. Peculiarities of the course of pregnancy and placental pathology in COVID-19 infection. V: Rubnikovich SP, Filonyuk VA, red. Sovremennye tekhnologii v meditsinskom obrazovanii: materialy mezhdunar nauch-prakt konf, posvyashch 100-letiyu Belorus gos med un-ta, Resp Belarus', g Minsk, 1–5 noyab 2021 g. Minsk, RB; 2021. R. 879-81. 1 elektron opt disk (CD-ROM). (In Russ.)

6. Redline RW. Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;213(4 Suppl):S21-8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056
7. Stanek J. Chorionic disk extravillous trophoblasts in placental diagnosis. *Am J Clin Pathol.* 2011 Oct;136(4):540-7. doi: 10.1309/AJCPOZ73MPSPYFEZ
8. Redline R. Distal villous immaturity. *Diagn. Histopathol.* 2012 May;18(5):189-94. doi: 10.1016/j.mpdhp.2012.02.002
9. Bagby C, Redline RW. Multifocal chorangiomas. *Pediatr Dev Pathol.* 2011 Jan-Feb;14(1):38-44. doi: 10.2350/10-05-0832-OA.1
10. Kim CJ, Yoon BH, Romero R, Moon JB, Kim M, Park SS, et al. Umbilical arteritis and phlebitis mark different stages of the fetal inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Aug;185(2):496-500. doi: 10.1067/mob.2001.116689
11. Rogers BB, Alexander JM, Head J, McIntire D, Leveno KJ. Umbilical vein interleukin-6 levels correlate with the severity of placental inflammation and gestational age. *Hum Pathol.* 2002 Mar;33(3):335-40. doi: 10.1053/hupa.2002.32214
12. Nikiforov VV, Kolobukhina LV, Smetanina SV, Mazankova LN, Plavunov NF, Shchelkanov M Iu, i dr. New Coronavirus Infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention: ucheb-metod posobie. Moscow, RF; 2020. 70 p. (In Russ.)

Submitted 10.06.2022

Accepted 10.08.2022

Сведения об авторах:

Е.Ф. Пчельникова – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

E-mail: pchelaef.953@gmail.com – Пчельникова Екатерина Федоровна;

В.Н. Бринкевич – зав. отделением детской патологии, Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро;

В.С. Огризко – старший преподаватель кафедры патологической анатомии и судебной медицины с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

В.А. Игнатович – студентка 4 курса лечебного факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Я.А. Говорущкина – студентка 4 курса лечебного факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

E.F. Pchelnikova – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pathological Anatomy & Forensic Medicine with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

E-mail: pchelaef.953@gmail.com – Ekaterina F. Pchelnikova;

V.N. Brinkevich – head of the pathoanatomical department of pediatric pathology, Vitebsk Regional Clinical Pathoanatomical Bureau;

V.S. Ogrizko – senior lecturer of the Chair of Pathological Anatomy & Forensic Medicine with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

V.A. Ignatovich – the fourth-year medical student, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Ya.A. Govorushkina – the fourth-year medical student, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.4.43>

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ: ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Ю.Г. Юпатов¹, Т.И. Дмитраченко¹, В.М. Семёнов¹, Н.Ю. Васильева²

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

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

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №4. – С. 43-51.

Liver cirrhosis: dispensary observation, the effectiveness of antiviral therapy

Y.H. Yupatau¹, T.I. Dmitrachenko¹, V.M. Semenov¹, N.Y. Vasilyeva²

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

²Vitebsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(4):43-51.

Резюме.

Цель исследования – анализ естественного течения заболевания у пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С, и оценка эффективности терапии препаратами прямого противовирусного действия.

Материал и методы. Проведен анализ естественного течения заболевания у 132 пациентов с диагнозом «цирроз печени», вызванный вирусом гепатита С (ЦП ВГС), находящихся на диспансерном учете, и анализ эффективности противовирусной безинтерфероновой терапии у 85 пациентов с ЦП ВГС.

Результаты. Доля пациентов с трансформацией в цирроз печени среди инфицированных ВГС достигает 9,4%, что значительно выше, чем среди пациентов, инфицированных вирусом гепатита В (2,6%). Среди диспансерных пациентов с ЦП ВГС цирроз установлен у 46,2% при постановке на учет или в течение первого года диспансерного наблюдения. Трансформация в цирроз зарегистрирована у 31% пациентов с ЦП ВГС в течение первых пяти лет диспансерного наблюдения. Средний срок формирования цирроза составил 4,6 года (Ме 3 года). Использование препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с ЦП ВГС позволило достичь УВО у 95,3%. Отсутствие эффекта при использовании ПППД наблюдалось преимущественно у пациентов с циррозом печени, вызванным 3а генотипом ВГС (11,1%). Доля указанного генотипа в Витебском регионе достигает 29,2% среди пациентов с ХГС и 37,12% у пациентов с ЦП ВГС. Использование экспресс-тестов для обнаружения анти-ВГС при проведении скринингового исследования является более доступным для широкого использования и экономически обоснованным.

Заключение. Отсутствие УВО при использовании ПППД у пациентов с ЦП ВГС всех генотипов имеет место у 4,7% пациентов и 11,1% при 3 генотипе. Быстрое прогрессирование фиброза печени среди пациентов на диспансерном наблюдении требует совершенствования диагностики, направленной на раннее выявление ХГС, и назначения противовирусной терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С (ХГС), цирроз печени, антитела к вирусу гепатита С, препараты прямого противовирусного действия, препараты прямого противовирусного действия (ПППД).

Abstract.

Objectives. To analyze the natural course of liver cirrhosis caused by the hepatitis C virus (HCV) and to evaluate the effectiveness of the related therapy with direct-acting antivirals (DAAs).

Material and methods. The natural course of HCV-related cirrhosis was analyzed in 132 dispensary patients, and the effectiveness of antiviral interferon-free therapy was evaluated in 85 of them.

Results. The incidence of liver cirrhosis in HCV-infected patients (9.4%) significantly exceeded that in hepatitis B virus-infected patients (2.6%). Among the dispensary patients with HCV-related cirrhosis, 46.2% were correspondingly

diagnosed on registration or during the first year of dispensary observation, and 31% developed cirrhosis during the first five years of follow-up observation. The average and median terms for cirrhosis development made up 4.6 and 3.0 years, respectively. The administration of DAAs to patients with HCV-related cirrhosis resulted in a sustained virologic response in 95.3% of all cases. The absence of the effect was mainly observed in patients with liver HCV-related cirrhosis of genotype 3a (11.1%), the proportion of which in Vitebsk region reaches 29.2% in patients with chronic hepatitis C and 37.12% in patients with HCV-related cirrhosis. The rapid tests employed for the detection of antibodies to the HCV during screening were found to be more suitable for the widespread use and cost-effective.

Conclusions. The treatment of patients with HCV-related cirrhosis of all genotypes with DAAs elicited no sustained virologic response in 4.7% of all cases and in 11.1% of cases with genotype 3a. The rapid progression of liver fibrosis in patients under dispensary observation highlights the need to improve diagnostics and thus enable the efficient early detection of chronic hepatitis C and timely antiviral therapy prescription.

Keywords: *chronic hepatitis C (CHC), liver cirrhosis, antibodies to the HCV, direct-acting antivirals (DAAs).*

Введение

В настоящее время число лиц, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), достигает 110-170 миллионов, от 80 до 119 млн. из них страдают хроническим гепатитом С [1-5]. Каждый год примерно треть трансплантаций печени проводится у пациентов с осложнениями, связанными с инфекцией ВГС, с декомпенсированным циррозом или гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) [6]. Инфицирование ВГС редко приводит к развитию манифестных форм, как правило, острый гепатит С не диагностируется. Хронический гепатит С (ХГС) вплоть до развития цирроза и даже его декомпенсации может протекать скрытно или с минимальными и нетипичными проявлениями, что препятствует своевременной диагностике заболевания. Трансформация хронического гепатита С в цирроз, как правило, происходит в течение 20-30 лет [7]. Несмотря на недавние достижения в лечении ХГС, прогнозные модели показывают, что распространенность цирроза, обусловленного ВГС, будет продолжать расти и, по прогнозам, к 2030 году достигнет 45% среди хронически инфицированных лиц. Ожидается, что частота печеночной декомпенсации и ГЦК также продолжит расти еще в течение 10-13 лет, прежде чем начнется снижение из-за более широкого применения противовирусного лечения и лучшего ответа на новые препараты [8].

Среди пациентов с хроническими вирусными гепатитами, находящихся на диспансерном учете в Витебской области, более 60% составляют пациенты с ХГС. При этом у 9,4% из них зарегистрирована трансформация в цирроз печени. Напротив, среди состоящих на учете пациентов,

инфицированных вирусом гепатита В, трансформация в цирроз печени имеет место у 2,6% пациентов.

Целью нашей работы – анализ естественного течения заболевания у пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С, и оценка эффективности терапии препаратами прямого противовирусного действия у данной категории пациентов.

Материал и методы

Нами проведен анализ естественного течения заболевания у пациентов с диагнозом «цирроз печени», вызванный вирусом гепатита С (ЦП ВГС), находящихся на диспансерном учете в УЗ «Витебская областная клиническая инфекционная больница» (УЗ «ВОКИБ»). Возраст пациентов составил от 37 до 89 лет, средний возраст – 55,7 года (Ме 54,0 года). Пациенты для анализа были отобраны методом сплошной выборки. Критерием включения был возраст пациента старше 18 лет, установленный диагноз цирроза печени, обусловленного ВГС. Критериями исключения явилась сопутствующая патология, обусловленная ВИЧ, ВГВ, ВГД, а также отсутствие приверженности к диспансерному наблюдению (нарушение сроков наблюдения, отказ от необходимых лабораторных и инструментальных методов исследования). В результате в исследование были включены 132 пациента. Среди них были 78 (59,1%) мужчин и 54 (40,9%) женщины, 89 человек (67,4%) являлись лицами трудоспособного возраста, возраст 13 (24,1%) женщин соответствовал репродуктивному. Срок наблюдения на диспансерном учете составил от 6 месяцев до 25

лет. Большая часть (110 человек – 83,3%) из наблюдавшихся пациентов имели сопутствующую патологию (артериальная гипертензия, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, потребление инъекционных наркотиков, онкологическая патология, желчекаменная болезнь, аутоиммунная патология, ожирение и др.).

В качестве группы сравнения в исследование были включены 147 пациентов с хроническим гепатитом С без трансформации в цирроз, состоящих на диспансерном учете в консультативном кабинете УЗ «ВОКИБ».

Оценка эффективности использования препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) проведена при анализе противовирусной терапии у 85 пациентов с диагнозом ЦП ВГС. В возраст пациентов составил от 37 до 83 лет, средний возраст – 55,5 года ($M_e=54$). Среди них были 45 (52,9%) мужчин и 40 (47,1%) женщин, что не имело достоверных различий с пациентами с циррозом печени в целом ($p>0,05$). Терапию с использованием интерфероновых схем предварительно получали 7 человек: у пяти пациентов терапия оказалась неэффективной, у одного получен частичный вирусологический ответ с последующим рецидивом заболевания и формированием гепатоцеллюлярной карциномы, пациенту была проведена трансплантация печени. В последующем установлено повторное инфицирование графта после трансплантации. Еще у одного пациента устойчивый вирусологический ответ (УВО) удалось получить после второго курса лечения с использованием интерфероновой схемы терапии, однако в последующем был зарегистрирован рецидив гепатита С. Остальные 78 пациентов, которым были назначены ПППД, получали противовирусную терапию впервые.

Среди 85 пациентов, получивших лечение ПППД, 69 была назначена схема терапии, включающая софосбувир и даклатасвир в течение 24 недель, 40 из них дополнительно получали рибавирин при сокращении сроков терапии до 12 недель. Схему лечения, включающую софосбувир и ледипасвир (24 недели), получали 7 пациентов с ЦП ВГС 1 генотипа; 1 пациент с ЦП, вызванным ВГС 1b генотипа, получал лечение лекарственным средством «Мавирет» (производства Fournier Laboratories Ireland, Limited (Ирландия), содержащим пибрентасвир+глекапревир (12 недель). Нами также включены в исследование пациенты, прошедшие курсы терапии, включающие софосбувир+альгерон в сочетании с рибави-

рином (4 пациента - ЦП ВГС генотип 1, 1 пациент – ЦП ВГС генотип 3), софосбувир в сочетании с рибавирином (2 пациента ЦП ВГС генотип 3a, 1 – ЦП ВГС генотип 2). длительность терапии составила 24 недели.

Эффективность проведенной терапии оценивали по достижению непосредственного вирусологического ответа (НВО) на момент окончания противовирусного лечения, устойчивого вирусологического ответа (УВО) через 12 недель (УВО12) и 24 недели (УВО24) после окончания терапии. НВО и УВО согласно международным рекомендациям регистрировали при отсутствии выявляемой РНК ВГС в сыворотке крови при определении с использованием молекулярно-биологических методов (ПЦР) с минимальным пределом обнаружения ≥ 15 МЕ/мл РНК ВГС [7]. Принималось во внимание также отсутствие декомпенсации ЦП ВГС и возникновения ГЦК на фоне достигнутой элиминации вируса.

На каждого пациента, включенного в исследование, заполнялась специально разработанная нами карта клинических наблюдений, в которой отмечались данные о течении заболевания, клинико-лабораторных обследованиях, а также данные анамнеза.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0 и встроенного пакета анализа табличного процессора Microsoft Excel 2019.

Результаты

Как показал анализ, среди пациентов с ЦП ВГС у большей части заболевание было обусловлено 1 генотипом ВГС, на долю которого приходилось 50,75% (67 человек). Реже причиной поражения печени был 3 генотип – 49 (37,12%) человек, на долю второго генотипа приходилось 5,3% (7 человек). В единичных случаях встречался 4 генотип (1 пациент – 0,76%) либо сочетание генотипов или субтипов: 3a+1b (2 пациента – 1,5%), 3a+3b (2 пациента – 1,5%). У четырех пациентов генотип установить не удалось, вызвавший заболевание вирус не принадлежал ни к одному из четырех определяемых генотипов. Генотип 1 был представлен преимущественно субтипом 1b, на долю которого приходилось более 97%. Распределение генотипов вируса гепатита С среди наблюдаемых нами пациентов с ХГС, состоящих на диспансерном учете в консультативном кабинете УЗ «ВОКИБ», и наблюдаемых нами

Таблица 1 – Генотипическая структура вируса гепатита С у пациентов с хроническим гепатитом С и циррозом печени, вызванным ВГС

Генотип		ХГС (n=147)		ЦП ВГС (n=132)		p
		Абс.	%	Абс.	%	
1	1a	2	1,36±0,96	1	0,76±0,76	>0,05
	1b	82	55,78±4,11	66	50,0±4,37	>0,05
2	2a	7	4,76±1,76	7	5,30±1,96	>0,05
	2b	1	0,68±0,68	0	0,00	>0,05
3	3a	40	27,21±3,68	45	34,09±0,41	>0,05
	3b	3	2,04±1,17	4	3,03±1,50	>0,05
4		1	0,68±0,68	1	0,76±0,76	>0,05
Микст		4	2,72±1,32	4	3,03±1,50	>0,05
Не установлен		7	4,76±1,76	4	3,79±1,67	>0,05

Таблица 2 – Сроки прогрессирования в цирроз хронического гепатита С у пациентов с циррозом печени (ЦП ВГС) и у пациентов с циррозом печени и получивших безинтерфероновые схемы терапии (ЦП ВГС ПППД)

Срок трансформации в цирроз (в годах)	ЦП ВГС (n=132)		ЦП ВГС ПППД (n=85)		p
	Абс.	P±p	Абс.	P±p	
0	47	35,61±4,18	29	34,12±5,17	>0,05
1	14	10,61±2,69	5	5,88±2,57	>0,05
2-5	27	20,45±3,52	20	23,53±4,63	>0,05
6-10	26	19,70±3,47	16	18,82±4,27	>0,05
11-15	10	7,58±2,31	9	10,59±3,36	>0,05
16-20	8	6,06±2,08	6	7,06±2,79	>0,05

пациентов с ЦП ВГС, достоверно не различалось ($p=0,683091$). Однако доля пациентов с ЦП ВГС, вызванным субтипом 3a, была несколько выше, чем удельный вес данного субтипа среди всех пациентов с ХГС (табл. 1).

Из наблюдавшихся пациентов только у 18 (13,6%) при постановке на учет был диагностирован хронический гепатит С с минимальной активностью, у 48 (36,4%) пациентов – хронический гепатит С с умеренной активностью, у 19 (14,4%) пациентов – хронический гепатит С с высокой активностью. Более чем у 1/3 пациентов (47 – 35,6%) при постановке на учет диагностирован цирроз печени, у 37 (78,7%) из них был установлен класс тяжести А по классификации Чайлд-Пью, у 5 (10,6%) – класс В, у 5 (10,6%) – класс С (рис.). Анализ также показал, что в течение первого года диспансерного наблюдения пациентов, принятых на учет по поводу хронического гепатита С, первичный диагноз был изменен на цирроз печени у 14 пациентов (10,6%). Таким образом, у 46,2% пациентов цирроз печени был диагностирован во время постановки на учет или в течение первого года диспансерного наблюдения. У 41 (31%) пациента диагноз «цирроз

печени» был установлен в течение первых пяти лет диспансерного наблюдения. Еще у 26 пациентов (19,7%) формирование цирроза произошло в срок от 6 до 10 лет наблюдения, у 10 пациентов (7,6%) – в течение 11-15 лет и только у 8 пациентов (6,1%) – в срок от 16 до 20 лет (табл. 2). Средний срок формирования цирроза составил 4,6 года (Me 3 года).

Как показал анализ, при подсчете коэффициента корреляции Спирмена у пациентов, ставших на диспансерный учет по поводу ХГС при отсутствии цирроза печени, была установлена очень слабая положительная корреляционная связь срока трансформации в цирроз с женским полом ($r=0,288759$; $p=0,027927$) и очень слабая отрицательная корреляционная связь с возрастом пациента ($r=-0,290424$; $p=0,026997$). При этом не было выявлено корреляции сроков трансформации в цирроз печени с генотипом вируса, вирусной нагрузкой и биохимической активностью при постановке на учет ($r<0,3$; $p>0,1$).

Нами была проведена оценка эффективности противовирусной терапии с использованием ПППД у 85 пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С. Среди пациентов с

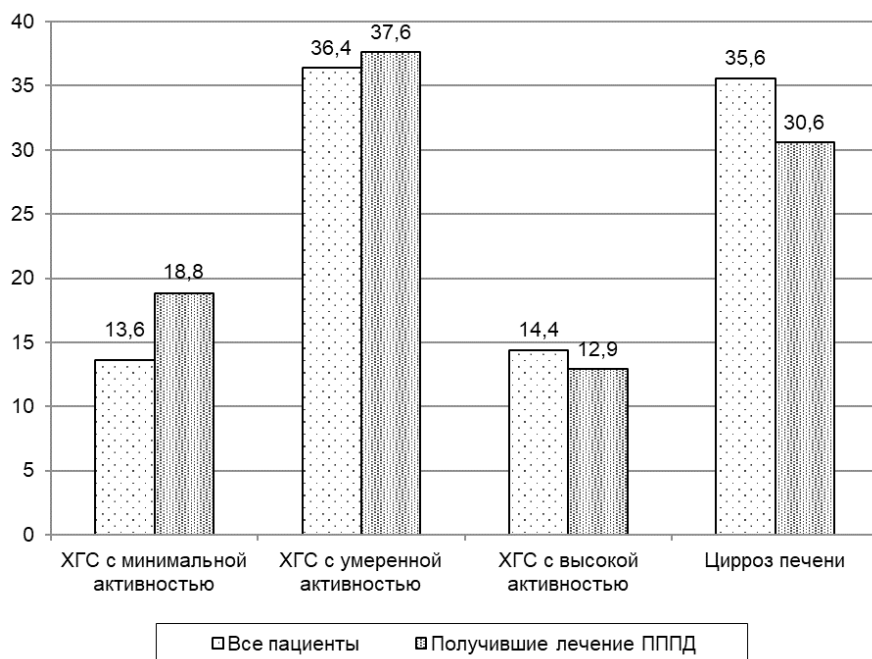


Рисунок – Диагноз при постановке на учет у пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С (в %), в том числе пациентов, получивших лечение ПППД

ЦП ВГС, получивших лечение ПППД, у 55,29% (47 пациентов) заболевание было обусловлено 1 генотипом ВГС, у 31,76% (27 пациентов) 3 генотипом, у 4,71% (4 пациента) – 2 генотипом. У трех пациентов было сочетание генотипов или субтипов: 1a+1b, 3a+3b, 1b+4. У четырех пациентов ВГС не принадлежал ни к одному из четырех определяемых генотипов. Таким образом, генотипическая структура ВГС у пациентов, получивших лечение ПППД и состоящих на учете, не имела достоверных отличий.

Отсутствие эффекта от проведенной противовирусной терапии первоначально было зарегистрировано у 3 (3,53%) пациентов в возрасте от 41 до 53 лет, среди них 1 мужчина и 2 женщины. Пациенты состояли на учете от 2 до 15 лет, при этом одна пациентка была взята на учет с диагнозом «цирроз печени», у двух других прогрессирование фиброза произошло во время диспансерного наблюдения в течение 5-7 лет. ХГС был обусловлен генотипами 3 (3a) – 2 пациента и 1 (1b) – 1 пациент. Два пациента имели сопутствующую патологию: у одного пациента была алкогольная зависимость, при этом во время диспансерного наблюдения отмечалась высокая биохимическая активность, у другой пациентки заболевание протекало на фоне ожирения и сахарного диабета 2 типа. У всех пациентов на момент начала терапии был выставлен диагноз ЦП ВГС класс тяже-

сти А по шкале Чайлд-Пью. Вирусная нагрузка на момент начала терапии составила от 16000 до 1500000 МЕ/мл. Среди пациентов, не ответивших на противовирусную терапию, 2 получали стандартную схему терапии, включающую софосбувир, даклатасвир и рибавирин, один - указанную схему без рибавирина. Повторный курс терапии с использованием софосбувира, даклатасвира и рибавирина также оказался неэффективным. У всех пациентов через 4 недели терапии была обнаружена РНК ВГС. Ни один из указанных пациентов ранее не получал противовирусную терапию.

У одного пациента 41 года с ЦП ВГС (генотип 3a) первоначально был достигнут вирусологический ответ с элиминацией ВГС на фоне терапии с использованием софосбувира, даклатасвира и рибавирина. РНК ВГС не определялась через 2, 4 и 12 недель терапии. Однако через 12 недель после завершения курса лечения ПППД вновь была обнаружена РНК ВГС. Таким образом, отсутствие ожидаемого эффекта было установлено у 4,7% наблюдаемых нами пациентов с ЦП ВГС. Пациенту был назначен повторный 12-недельный курс терапии, включающий софосбувир, велпатасвир в сочетании с рибавирином. На фоне проводимого лечения РНК вируса повторно обнаруживалась через 4 и 8 недель от начала терапии, однако не определялась на момент завершения терапии (12 недель) и спустя 24 недели после окончания лечения.

Обращает на себя внимание тот факт, что отсутствие эффекта отмечено у 10,34% пациентов, пролеченных софосбувиром в сочетании с даклатасвиром, и только у 2,5% пациентов при дополнительном использовании рибавирина.

Анализ изменений лабораторных показателей после проведенной противовирусной терапии ПППД показал, что через 24 и 48 недель после завершения лечения у пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью увеличилось число тромбоцитов с ростом минимальных значений с 44 до 52,2 и до 73 $\times 10^9$ /л соответственно, при этом снизилась биохимическая активность: среднее значение АЛТ с 100,35 до 65,76 Ед/л, среднее значение АСТ с 93,98 до 49,8 Ед/л. Через 48 недель после окончания терапии отмечено снижение уровня билирубина, однако при этом отмечен рост показателей креатинина и увеличение более чем на 3 балла показателей по шкале MELD.

Обсуждение

Генотипическая структура вируса гепатита С среди находящихся на диспансерном учете в УЗ «ВОИКБ» пациентов с ХГС и наблюдаемых нами по поводу ЦП ВГС не имеет существенных отличий и соответствует генотипическому профилю хронического гепатита С в Европейском регионе и Республике Беларусь, что позволяет использовать стандартные алгоритмы и схемы диагностики и лечения [9].

На пути уменьшения уровня заболеваемости и распространенности гепатита С важнейшим является выявление лиц, инфицированных ВГС, и предоставление им противовирусной терапии, предупреждающей прогрессирование фиброза и предотвращение развития цирроза печени. Как известно, десятилетняя выживаемость пациентов с циррозом печени колеблется в пределах 60-79%. Частота клинической декомпенсации достигает 2-5% в год, вероятность выживания после декомпенсации цирроза резко сокращается и составляет 82% и 51% в течение 1 и 5 лет соответственно [10]. При этом большая часть пациентов, состоящих на диспансерном учете с ЦП ВГС (67,4%) в УЗ «ВОИКБ», являются лицами трудоспособного возраста.

Немаловажным является и тот факт, что у пациентов с прогрессирующим фиброзом или циррозом печени даже после достижения УВО ежегодный риск развития ГЦК может достигать 2,5-4,5% [11]. ГЦК способна развиваться даже

спустя более 10 лет после элиминации вируса гепатита С [12]. Несмотря на данные, подтверждающие, что функция печени может улучшаться после лечения препаратами прямого противовирусного действия, результаты по частоте возникновения ГЦК после терапии ПППД ограничены и противоречивы [13, 14]. В 2016-18 годах в нескольких статьях сообщалось о неожиданно высоком уровне и более агрессивном характере de novo и рецидивирующих ГЦК во время или после лечения ПППД у пациентов с циррозом, обусловленным ВГС [13, 15].

Использование нами ПППД у пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С, показало отсутствие ожидаемого эффекта только у 3,5-4,7% наблюдаемых нами пациентов с ЦП ВГС, что, однако, несколько выше по сравнению с результатами, полученными при проведении аналогичных исследований [16]. Отсутствие эффекта с одинаковой частотой наблюдалось у мужчин и женщин, при этом не регистрировалось ни в одном случае при лечении пациентов с циррозом печени класса В по Чайлд-Пью и наблюдалось у 5,5% пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью, что, вероятно, объясняется небольшим числом пациентов с субкомпенсированным циррозом, получавших лечение. Обращает на себя внимание тот факт, что отсутствие эффекта чаще всего наблюдалось у пациентов с генотипом 3. Неудача терапии имела место у 11,1% пациентов ЦП ВГС, обусловленным данным генотипом, что существенно выше, чем в группе в целом. Генотип 3 составил 75% от числа пациентов, не ответивших на терапию ПППД. Напротив, отсутствие эффекта от проводимой терапии было зарегистрировано только у одного пациента с ЦП ВГС 1 генотипа и ни в одном случае при других генотипах. Следует отметить, что доля генотипа 3 достаточно высока и достигает 29,2% у пациентов с ХГС, состоящих на учете в УЗ «ВОИКБ», и 37,1% у пациентов с ЦП ВГС.

Несмотря на возможность улучшения биохимических показателей при лечении ПППД у пациентов с циррозом, изменений функций печени не произошло.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают необходимость максимально раннего выявления и лечения ВГС до развития цирроза, а также долгосрочный мониторинг ГЦК у пациентов с циррозом даже после достижения УВО. В то же время анализ естественного течения гепатита С у пациентов с циррозом печени пока-

зал, что у 88 (66,7%) пациентов цирроз печени диагностировался одновременно с выявлением инфицирования ВГС или в течение первых пяти лет наблюдения. Полученные результаты существенно отличаются от имеющихся в литературе данных, касающихся естественного течения ГС и прогрессирования фиброза, согласно которым у инфицированных ВГС цирроз печени развивается в течение 20-30 лет после заражения [7, 10]. Выявленные различия могут свидетельствовать о недостатках в диагностике вирусного гепатита, в первую очередь, врачами общей практики или участковыми терапевтами. Диагностика ХГС на поздних стадиях формирования фиброза указывает на необходимость совершенствования системы диагностики и организации качественного скрининга, направленного на выявление населения, инфицированного ВГС в первичном звене здравоохранения.

Диагностика ВГС-инфекции в Республике Беларусь осуществляется при выявлении специфических антител к ВГС, количественном определении РНК ВГС, генотипа и субтипа вируса [17, 18]. Для скрининга согласно существующим международным рекомендациям, кроме иммуноферментного анализа (ИФА), могут быть использованы «экспресс диагностические тесты» (ЭДТ). Указанные тесты рекомендованы рядом международных ассоциаций (Европейская ассоциация по изучению болезней печени (EASL), Американская ассоциация по изучению болезней печени (AASLD), Американское общество инфекционных болезней (IDSA) и ВОЗ [19].

Сравнительное использование экспресс-тестов (тест-касеты «Тоуо® Anti-HCV Test», Turkey) для иммунохроматографического анализа (ИХА) и тест-систем («ИФА-АНТИ-HCV» (НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород, РФ) для иммуноферментного анализа (ИФА) показало сходные результаты. При исследовании 35 сывороток крови обнаружено совпадение результатов 33 (94,3%) исследуемых образцов. Повторное исследование показало 100% воспроизводимость результатов при постановке иммунохроматографического анализа и 97,1% при ИФА. Сравнение результатов исследования 10 образцов цельной капиллярной крови с результатами исследования сывороток крови этих же пациентов в ИФА позволило получить идентичные результаты. Таким образом, использование экспресс-тестов для обнаружения анти-ВГС антител в иммунохроматографическом анализе позволяют легко и доста-

точно надежно диагностировать ВГС-инфекцию. В настоящее время число коммерческих тест-систем для экспресс-диагностики ВГС-инфекции и их производителей постоянно расширяется. В Республике Беларусь также имеется доступ к использованию ЭДТ. Их стоимость существенно ниже по сравнению со стандартно используемыми ИФА исследованиями.

Учитывая тот факт, что экспресс диагностические тесты могут быть выполнены в условиях амбулатории врача общей практики и не требуют специального оборудования и подготовленного персонала, они дают возможность их широкого использования для скрининга ВГС-инфекции в широкомасштабных исследованиях. Возможность быстрого получения результата в течение 20-25 минут позволяет также избежать повторного визита пациента через несколько дней.

Заключение

1. Доля пациентов с трансформацией в цирроз печени среди инфицированных ВГС достигает 9,4%, что значительно выше, чем среди пациентов, инфицированных вирусом гепатита В – 2,6%.

2. Среди диспансерных пациентов с ЦП ВГС цирроз установлен у 46,2% при постановке на учет или в течение первого года диспансерного наблюдения. Трансформация в цирроз зарегистрирована у 31% пациентов с ЦП ВГС в течение первых пяти лет диспансерного наблюдения. Средний срок формирования цирроза составляет 4,6 года (Me 3 года).

3. Использование препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с ЦП ВГС позволяет достичь УВО у 95,3%. Отсутствие эффекта при использовании ПППД наблюдается преимущественно у пациентов с циррозом печени, вызванным 3а генотипом ВГС (11,1%). Доля указанного генотипа в Витебском регионе достигает 29,2% среди пациентов с ХГС и 37,1% у пациентов с ЦП ВГС.

4. Использование экспресс-тестов для обнаружения анти-ВГС при проведении скринингового исследования является более доступным для широкого использования и экономически обоснованным.

Литература

1. Кичатова, В. С. Современный взгляд на резистентность

- к препаратам прямого противовирусного действия при лечении вирусного гепатита С / В. С. Кичагова, К. К. Кюргян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 64–71.
2. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection / E. Gower [et al.] // J Hepatol. – 2014. – № 61. – P. 45–57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027
 3. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An update of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes / A. Petruzzello [et al.] // World J Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22, № 34. – P. 7824–40.
 4. Polaris Observatory HCV Collaborators: Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2017. – Vol. 2, № 3. – P. 161–176. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9
 5. Global hepatitis report, 2017 [Electronic resource]. – World Health Organization, 2017. – 83 p. – Mode of access: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>. – Date of access: 10.01.2022.
 6. Morozov, V.A. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy / V.A. Morozov, S. Lagaye // World J Hepatol. – 2018. – Vol. 10, № 2. – P. 186–212.
 7. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series // J Hepatol. – 2020. – Vol. 73, № 5. – P. 1170–18.
 8. Khullar, V. Hepatitis C cirrhosis: New perspectives for diagnosis and treatment / V. Khullar, R. J. Firpi // World J Hepatol. – 2015. – Vol. 7, № 14. – P. 1843–55.
 9. Гасич, Е. Л. Генетическое разнообразие вируса гепатита С в Республике Беларусь [Электронный ресурс] / Е. Л. Гасич, В. Ф. Еремин // Здравоохранение. – 2016. – № 10. – С. 24–28. – Режим доступа: <https://www.zdrav.by/infektologiya-i-epidemiologiya/geneticheskoe-raznobrazie-virusa-gepatita-s-v-respublike-belarus/>. – Дата доступа: 05.02.2022.
 10. Lingala S, Natural history of hepatitis C / S. Lingala, M. G. Ghany // Gastroenterol Clin North Am. – 2015. – Vol. 44, № 4. – P. 717–34. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012
 11. Na, S. K. Development and surveillance of hepatocellular carcinoma in patients with sustained virologic response after antiviral therapy for chronic hepatitis C / S. K. Na, B. C. Song // Clin Mol Hepatol. – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 234–44. doi: 10.3350/cmh.2018.0108
 12. Status of Direct-acting Antiviral Therapy for HCV Infection and Remaining Challenges / T. F. Baumert [et al.] // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 156, № 2. – P. 431–45. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.024
 13. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals / F. Conti [et al.] // J Hepatol. – 2016. – Vol. 65, № 4. – P. 727–33. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.015
 14. The impact of treatment of hepatitis C with DAAs on the occurrence of HCC / B. Roche [et al.] // Liver Int. – 2018. – Vol. 38, Suppl 1. – P. 139–45. doi: 10.1111/liv.13659
 15. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy / M. Reig [et al.] // J Hepatol. – 2016. – Vol. 65, № 4. – P. 719–26. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.008
 16. DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: Real-world experience from HCV-TARGET cohort / E. C. Verna [et al.] // J. Hepatol. – 2020. – № 73. – P. 540–48. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.031
 17. Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С» [Электронный ресурс] : Постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 19 марта 2019 г., №19. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21934091p&p1=1>
 18. Об утверждении Плана мероприятий по элиминации вирусного гепатита С: Министерства здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс] : 25 февраля 2020 г., № 204. – Режим доступа: [https://www.globalhep.org/sites/default/files/content/resource/files/2020-03/Belarus_Assessing_Molecular_Point-of-Care_Testing_and_Dried_Blood_Spot_for_Hepatitis_C_Virus_Screening_in_People_Who_Inject_Drugs_-_S_Chevaliez_\[et_al.\]_Open_Forum_Infect_Dis_-_2020_-_Vol_7_№6_-_P_196_.doi:10.1093/ofid/ofaa196](https://www.globalhep.org/sites/default/files/content/resource/files/2020-03/Belarus_Assessing_Molecular_Point-of-Care_Testing_and_Dried_Blood_Spot_for_Hepatitis_C_Virus_Screening_in_People_Who_Inject_Drugs_-_S_Chevaliez_[et_al.]_Open_Forum_Infect_Dis_-_2020_-_Vol_7_№6_-_P_196_.doi:10.1093/ofid/ofaa196)

Поступила 29.06.2022 г.

Принята в печать 10.08.2022 г.

References

1. Volynkina AS, Kulichenko AN. Modern methods of molecular genetic analysis in the surveillance of the crimean-congo hemorrhagic fever. Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2019;8(2):64–71. doi: 10.24411/2305-3496-2019-12009 (In Russ.)
2. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014 Nov;61(1 Suppl):S45–57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027
3. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. World J Gastroenterol. 2016 Sep 14;22(34):7824–40. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7824
4. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Mar;2(3):161–76. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9
5. Global hepatitis report, 2017 [Electronic resource]. World Health Organization; 2017 [cited 2022 Jan 10]. 83 p. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>
6. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. World J Hepatol. 2018 Feb 27;10(2):186–12. doi: 10.4254/wjh.v10.i2.186
7. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2020 Nov;73(5):1170–218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018
8. Khullar V, Firpi RJ. Hepatitis C cirrhosis: New perspectives for diagnosis and treatment. World J Hepatol. 2015 Jul 18;7(14):1843–55. doi: 10.4254/wjh.v7.i14.1843
9. Gasich EL, Eremin VF. Geneticheskoe raznoobrazie virusa gepatita S v Respublike Belarus'. Zdravoohranenie [Elektronnyj resurs]. 2016 [dostupno 2022 Feb 05];(10):24–28. Rezhim dostupa: <https://www.zdrav.by/infektologiya->

- i-epidemiologiya/geneticheskoe-raznoobrazie-virusa-gepatita-s-v-respublike-belarus/
10. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015 Dec;44(4):717–34. doi: 10.1016/j.gtc.2015.07.003
 11. Na SK, Song BC. Development and surveillance of hepatocellular carcinoma in patients with sustained virologic response after antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Clin Mol Hepatol.* 2019 Sep;25(3):234–44. doi: 10.3350/cmh.2018.0108
 12. Baumert TF, Berg T, Lim JK, Nelson DR. Status of Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection and Remaining Challenges. *Gastroenterology.* 2019 Jan;156(2):431–45. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.024
 13. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, Foschi FG, Lenzi M, Mazzella G, Verucchi G, Andreone P, Brillanti S. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol.* 2016 Oct;65(4):727–33. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.015
 14. Roche B, Coilly A, Duclos-Vallee JC, Samuel D. The impact of treatment of hepatitis C with DAAs on the occurrence of HCC. *Liver Int.* 2018 Feb;38 Suppl 1:139–45. doi: 10.1111/liv.13659
 15. Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, Díaz A, Vilana R, Darnell A, Varela M, Sangro B, Calleja JL, Forns X, Bruix J. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol.* 2016 Oct;65(4):719–26. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.008
 16. Verna EC, Morelli G, Terrault NA, Lok AS, Lim JK, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Landis CS, Kwo P, Hassan M, Manns MP, Vainorius M, Akushevich L, Nelson DR, Fried MW, Reddy KR. DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: Real-world experience from HCV-TARGET cohort. *J Hepatol.* 2020 Sep;73(3):540–48. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.031
 17. Ob utverzhdenii klinicheskogo protokola «Diagnostika i lechenie pacientov (vzrosloe naselenie) s hronicheskimi virusnymi gepatitami B i C»: [Jelektronnyj resurs] : Postanovlenie M-va zdravooohranenija Resp. Belarus', 19 marta 2019 g., №19. Rezhim dostupa: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21934091p&p1=1> (In Russ.)
 18. Ob utverzhdenii Plana meroprijatij po jeliminacii virusnogo gepatita S: Ministerstva zdravooohranenija Respubliki Belarus' [Jelektronnyj resurs] : 25 fevralja 2020 g., № 204. Rezhim dostupa: <https://www.globalhep.org/sites/default/files/content/resource/files/2020-03/Belarus> (In Russ.)
 19. Chevaliez S, Wlassow M, Volant J, Roudot-Thoraval F, Bachelard A, Poiteau L, Trabut JB, Hézode C, Bourdel A, Dominguez S. Assessing Molecular Point-of-Care Testing and Dried Blood Spot for Hepatitis C Virus Screening in People Who Inject Drugs. *Open Forum Infect Dis.* 2020 May 26;7(6):ofaa196. doi: 10.1093/ofid/ofaa196. eCollection 2020 Jun.

Submitted 29.06.2022

Accepted 10.08.2022

Сведения об авторах:

Ю.Г. Юпатов – старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

E-mail: yury.yupatov@gmail.com – Юпатов Юрий Геннадьевич;

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

В.М. Семёнов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Н.Ю. Васильева – врач-инфекционист консультативного кабинета, Витебская областная клиническая инфекционная больница.

Information about authors:

Y.H. Yupatau – senior lecturer of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

E-mail: yury.yupatov@gmail.com – Yury H. Yupatau

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;

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;

N.Y. Vasilyeva – infectious disease doctor, Vitebsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.4.52>

Особенности функционирования фетоплацентарного комплекса при внутрипеченочном холестазах беременных и его акушерских и перинатальных осложнениях

Я.И. Бик-Мухаметова¹, Т.Н. Захаренкова¹, Н.М. Голубых¹, И.И. Агеева²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

²Гомельский областной диагностический медико-генетический центр с консультацией «Брак и семья», г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №4. – С. 52-58.

Features of the fetoplacental complex functioning in intrahepatic cholestasis of pregnancy and its obstetric and perinatal complications

Ya.I. Bik-Mukhametova¹, T.N. Zakharenkova¹, N.M. Golubykh¹, I.I. Ageeva²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel Regional Diagnostic Medical Genetic Center with “Marriage and Family” consultation, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(4):52-58.

Резюме.

Цель исследования – определить особенности синтетической функции плаценты при внутрипеченочном холестазах беременных (ВПХ) и его акушерских и перинатальных осложнениях.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 80 беременных женщин. В основную группу вошли 54 пациентки с ВПХ, а в группу сравнения – 26 женщин без клинико-лабораторных критериев холестаза. В группах исследования изучены уровни плацентарных белков и гормонов, включенных в биохимический пренатальный скрининг первого триместра беременности, концентрации половых стероидов (прогестерона, эстрадиола) в сыворотке крови. Определена роль синтетических плацентарных нарушений в развитии материнских и перинатальных осложнений при ВПХ.

Результаты. ВПХ ассоциирован с более высокими уровнями прогестерона в крови беременных женщин ($P < 0,0001$). Значимыми факторами риска преждевременных родов (ПР) при ВПХ явились: уровень ассоциированного с беременностью протеина-А (РАРР-А) $\leq 0,83$ МоМ (AUC=0,867; $p=0,0001$) и уровень хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) $\leq 0,51$ МоМ (AUC=0,845; $p=0,0001$) в крови в конце первого триместра беременности, концентрация прогестерона в сыворотке крови беременных с ВПХ $\leq 1760,1$ нмоль/л (AUC=0,846; $p=0,0001$). Предикторами меконияльного окрашивания околоплодных вод (МООВ) у женщин с ВПХ выступили: уровень плацентарного фактора роста (PIGF) $\leq 0,60$ МоМ (AUC=0,823; $p=0,0001$) и значение РАРР-А $> 1,35$ МоМ (AUC=0,751; $p=0,025$) в первом триместре беременности, концентрация эстрадиола в сыворотке крови беременных с ВПХ $> 27,9$ нмоль/л (AUC=0,775; $p=0,007$). Более низкая концентрация прогестерона в крови ($P(U)_{\text{прогестерон}} = 0,012$) у пациенток с ВПХ, при развитии дыхательных расстройств у рожденных ими детей, коррелирует с преждевременным родоразрешением ($r_s = -0,552$; $p=0,047$).

Закключение. В патогенезе ВПХ имеют значение более высокие уровни прогестерона в крови беременных женщин. В основе развития ПР у женщин с ВПХ лежат первичные плацентарные нарушения. МООВ при ВПХ ассоциировано с ишемией плаценты на фоне нарушения вторичной волны инвазии трофобласта и приводит к активации компенсаторных гормональных механизмов, улучшающих кровоснабжение в ней.

Ключевые слова: фетоплацентарный комплекс, ассоциированный с беременностью протеин А, хорионический гонадотропин человека, плацентарный фактор роста, половые стероиды, преждевременные роды, меконияльное окрашивание околоплодных вод.

Abstract.

Objectives. To determine the features of the synthetic function of the placenta in intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and its obstetric and perinatal complications.

Material and methods. The study involved 80 pregnant women. The main group included 54 patients with ICP, and the comparison group consisted of 26 women without clinical and laboratory criteria for cholestasis. In the study groups, the levels of placental proteins and hormones included in the biochemical prenatal screening of the first trimester of pregnancy, the concentration of sex steroids (progesterone, estradiol) in blood serum have been studied. The role of synthetic placental disorders in the development of maternal and perinatal complications in ICP has been determined.

Results. ICP is associated with higher blood progesterone levels in pregnant women ($P < 0.0001$). Significant risk factors for preterm labor (PL) in ICP were: the level of pregnancy-associated protein-A (PAPP-A) ≤ 0.83 MoM (AUC=0.867; $p=0.0001$) and the level of human chorionic gonadotropin (hCG) ≤ 0.51 MoM (AUC=0.845; $p=0.0001$) in the blood at the end of the first trimester of pregnancy, the concentration of progesterone in the blood serum of pregnant women with ICP ≤ 1760.1 nmol/l (AUC=0.846; $p=0.0001$). Predictors of meconium staining of amniotic fluid (MSAF) in women with ICP were: the level of placental growth factor (PIGF) ≤ 0.60 MoM (AUC=0.823; $p=0.0001$) and PAPP-A value > 1.35 MoM (AUC= 0.751; $p=0.025$) in the first trimester of pregnancy, the concentration of estradiol in the blood serum of pregnant women with ICP > 27.9 nmol/l (AUC=0.775; $p=0.007$). A lower concentration of progesterone in the blood ($P(U)_{\text{progesterone}}=0.012$) in patients with ICP, in case of the development of respiratory disorders in their newborns, correlates with premature delivery ($r_s=-0.552$; $p=0.047$).

Conclusions. In the pathogenesis of ICP, higher levels of progesterone in the blood of pregnant women are important. The development of PL in women with ICP is based on primary placental disorders. MSAF in ICP is associated with ischemia of the placenta against the background of a violation of the secondary wave of trophoblast invasion and leads to the activation of compensatory hormonal mechanisms that improve blood supply in it.

Keywords: *fetoplacental complex, pregnancy-associated protein A, human chorionic gonadotropin, placental growth factor, sex steroids, preterm labor, meconium staining of amniotic fluid.*

Введение

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВПХ) – самое частое ассоциированное с беременностью поражение печени, развивающееся во втором и третьем триместрах беременности [1]. Этиология и патогенез ВПХ до конца не изучены. ВПХ не имеет серьезных отдаленных последствий для здоровья женщин, но приводит к развитию акушерских и перинатальных осложнений, таких как ПР, МООВ и респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДС), которые лежат в основе высокой перинатальной заболеваемости и смертности [2]. В патогенезе развития акушерских и перинатальных осложнений огромное значение имеют нарушения в работе плаценты как основного провизорного органа, связывающего два различных организма в единую функциональную систему [3]. Одной из основных функций плацентарного комплекса является синтетическая. Нарушения этой функции нередко первичны, не имеют яркой клинической картины и не выявляются рутинными методами диагностики фетоплацентарной недостаточности [4]. Среди веществ, синтезируемых плацентой, выделяют гормоны (ХГЧ, плацентарный лактоген,

пролактин, эстрогены, прогестерон, релаксин) и белки (РАРР-А, PIGF, трофобластический $\beta 1$ -гликопротеид) [3]. ХГЧ – белковый гормон плаценты, синтезируемый клетками трофобласта, и по химической природе близкий к лютеотропному гормону гипофиза [5]. В первом триместре беременности ХГЧ обеспечивает пролонгированное существование желтого тела яичника, синтезирующего половые гормоны, особенно прогестерон, необходимый для поддержания беременности [6]. С 7-8 недели беременности функция синтеза основного объема половых стероидов переходит от желтого тела к трофобласту. Основным половым гормоном беременности, обеспечивающим сам факт ее развития и пролонгирования, считают прогестерон. Прогестерон – стероидный гормон, обеспечивающий секреторную трансформацию и децидуализацию эндометрия и модифицирующий иммунный ответ материнского организма, тем самым способствуя полноценной имплантации плодного яйца [7]. Прогестерон снижает активность гладкой мускулатуры матки, стимулирует изменение молочных желез, подготавливая их к лактации [8]. Еще одним стероидным гормоном, продуцируемым фетоплацентарным комплексом, является эстрадиол. Этот гормон

отражает работу всей системы «мать-плацента-плод», так как синтезируется трофобластом из дегидроэпиандростерон сульфата, образующегося в печени плода (90%) и в организме матери [9]. Основная роль эстрадиола заключается в стимуляции синтеза сосудорасширяющих простагландинов клетками эндометрия, что обеспечивает адекватное кровоснабжение фетоплацентарного комплекса [10]. RAPP-A относится к семейству металлопротеиназ (содержит молекулу цинка) и синтезируется фибробластами плаценты и децидуальной оболочки. RAPP-A повышает биологическую активность инсулиноподобного фактора роста, отщепляя белковые фрагменты, что обеспечивает рост и развитие плаценты, модулирует иммунный ответ материнского организма, инактивируя некоторые ферменты в крови (трипсин, эластазу, плазмин) [11]. PlGF - один из белков семейства факторов роста эндотелия сосудов, вырабатывается трофобластом и обладает выраженным ангиогенным потенциалом [12]. Трансформация спиралевидных артериол, инициированная вторичной волной инвазии трофобласта, является основополагающим моментом адекватного и полноценного транспорта кислорода и питательных веществ от матери к плоду [13]. При развитии первичной плацентарной дисфункции, ассоциированной с нарушением вторичной волны инвазии трофобласта, отмечается резкий дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами в сторону уменьшения первых [14], что, в свою очередь, запускает сложный патогенетический каскад в организме беременной женщины, характеризующийся активацией оксидативного стресса, системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункцией [15]. Изучение плацентарных гормонов и белков у женщин с ВПХ позволит уточнить роль плацентарных нарушений на тканевом уровне как возможного звена патогенеза материнских и перинатальных осложнений при ВПХ.

Цель исследования – определить особенности синтетической функции плаценты при внутрипеченочном холестазах беременных и его акушерских и перинатальных осложнениях.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе учреждений здравоохранения г. Гомеля в период с 2017 по 2021 гг. В основную группу вошли 54 пациентки с ВПХ, а 26 женщин, не имевших клиничко-лабо-

раторных критериев холестаза, составили группу сравнения.

Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации, проводилось после получения добровольного информированного согласия на участие в исследовании и одобрено этическим комитетом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Для изучения факторов риска материнских и перинатальных осложнений у женщин с ВПХ основную группу мы разделили на подгруппы. Для уточнения роли синтетической функции фетоплацентарного комплекса в развитии ПР при ВПХ в основной группе была выделена подгруппа 1 (n=37), в которую вошли женщины с диагнозом ВПХ, установленным в сроке менее 259 дней. Среди пациенток подгруппы 1 у 4 (10,8%) женщин беременность завершилась преждевременно (подгруппа 1А), а у 33 беременных – родами в срок (подгруппа 1В). Также вся основная группа была разделена на подгруппы в зависимости от наличия мекония в околоплодных водах (МООВ – подгруппа 2А (n=8) и со светлыми околоплодными водами – подгруппа 2В (n=46)) и развития дыхательных расстройств у новорожденных (РДС у детей – подгруппа 3А (n=11) и без дыхательных расстройств у новорожденных – подгруппа 3В (n=43)).

Всем беременным на базе УЗ «Гомельский областной диагностический медико-генетический центр с консультацией «Брак и семья»», согласно инструкции по применению «Метод комбинированного пренатального скрининга на ранних сроках беременности для диагностики врожденных пороков развития и хромосомных болезней плода и прогнозирования поздних метаболических и сосудистых осложнений беременности», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь (№ 201-1213 от 06.03.2014), проводился пренатальный скрининг первого триместра беременности. Для стандартизации и исключения возможных отклонений были изучены не абсолютные значения уровней белков и гормонов, а их относительные величины, представляющие собой степень отклонения биохимического маркера от медианы для соответствующего срока беременности и скорректированные с учетом влияющих факторов (скорректированное значение МоМ). Это позволило исключить влияние на значение показателя ряда факторов: веса женщины, расы, курения, ЭКО, наличия сахарного диабета.

В момент включения пациенток в исследования на сроках 260 (238;274) дней в основной группе и 272 (269;274) дня в группе сравнения методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием фотометра вертикального типа, при длине волны 450 нм, определяли уровни эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови. Концентрацию прогестерона и эстрадиола определяли с помощью тест-систем «Прогестерон-ИФА» и «Эстрадиол-ИФА» (ООО Хема, Россия) согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ «Statistica 13.2» и «MedCalc 10.2.0.0», с помощью анализа медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). Парное межгрупповое сравнение количественных признаков рассчитывали по критерию Манна-Уитни с поправкой Йетса (P(U)). Анализ связи между количественными параметрами осуществляли с использованием теста ранговой корреляции Спирмана (r_s). Клиническую значимость количественных показателей оценивали при помощи ROC-анализа с определением порогового значения и прогностической эффективности. Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По возрасту, паритету беременности и родов, особенностям репродуктивного анамнеза женщины в группах и подгруппах исследования значимо не различались.

Нами были оценены показатели биохимического пренатального скрининга в первом триместре беременности у женщин основной группы и группы сравнения. Средние уровни PAPP-A, ХГЧ и PIGF у женщин с ВПХ составили 1,11 (0,83;1,35), 1,02 (0,67;1,31) и 0,86 (0,54;1,03) МоМ и не отличались от показателей у беременных без ВПХ – 1,01 (0,75;1,28), 1,37 (0,82;1,63) и 0,76 (0,65;1,07) МоМ соответственно ($P(U)_{PAPP-A} = 0,329$; $P(U)_{ХГЧ} = 0,095$ и $P(U)_{PIGF} = 0,716$).

Показатель PAPP-A в первом триместре беременности среди женщин, у которых до 259 дня гестации развился ВПХ и имело место преждевременное родоразрешение, был значимо ниже, чем у пациентов с ВПХ и срочными родами: 0,79 (0,71;0,82) МоМ у женщин подгруппы 1А против 1,15 (1,03;1,38) МоМ у пациентов подгруппы 1В ($P(U) = 0,017$). Для уточнения прогностической значимости уровня PAPP-A для женщин

с ВПХ в развитии ПР мы определили его пороговое значение. При значении PAPP-A в крови у пациенток с ВПХ менее или равном 0,83 МоМ с чувствительностью 100,0% и специфичностью 84,8% возможно прогнозировать наступления ПР ($AUC = 0,867$; 95% CI 0,715–0,956; $p = 0,0001$).

ПР у женщин с ВПХ коррелировали с более низким уровнем ХГЧ в первом триместре беременности ($r_s = -0,371$, 95 % CI -0,620–0,053; $p = 0,026$). Значение ХГЧ равное и менее 0,51 МоМ с чувствительностью 75,0% и специфичностью 90,9% позволяло прогнозировать ПР у женщин с ВПХ ($AUC = 0,845$; 95% CI 0,688–0,942; $p = 0,0001$).

Женщины с ВПХ и преждевременными или срочными родами не имели существенных отличий по уровню PIGF в первом триместре беременности: 0,76 (0,60;0,79) МоМ в подгруппе 1А и 0,87 (0,54;1,10) МоМ в подгруппе 1В ($P(U) = 0,304$).

Средние уровни PAPP-A, ХГЧ и PIGF у женщин с ВПХ и наличием дыхательных расстройств у их новорожденных составили 1,35 (0,97;1,50), 1,31 (0,75;1,54) и 0,73 (0,47;1,12) МоМ и не отличались от значений у беременных с ВПХ, но без дыхательных расстройств у рожденных ими детей – 1,12 (0,86;1,31), 1,03 (0,71;1,29) и 0,86 (0,62;1,02) МоМ, соответственно ($P(U)_{PAPP-A} = 0,230$; $P(U)_{ХГЧ} = 0,289$ и $P(U)_{PIGF} = 0,278$).

Для исключения влияния на изменения показателей биохимического пренатального скрининга первого триместра беременности патогенетических механизмов, приводящих к развитию преждевременных родов, в подгруппе 2 уровни PAPP-A и ХГЧ изучались среди женщин со срочными родами ($n = 50$). У 7 женщин в подгруппе 2 роды осложнились выходом мекония в амниотическую жидкость (подгруппа 2А₁), а 43 женщины имели светлые околоплодные воды (подгруппа 2В₁).

Мы установили, что у пациенток с ВПХ и МООВ уровни PAPP-A в первом триместре беременности значимо превышали его значения у женщин с ВПХ и светлыми околоплодными водами: 1,39 (1,2;1,53) МоМ в подгруппе 2А₁ против 1,1 (0,87;1,33) МоМ в подгруппе 2В₁ ($P(U) = 0,035$). Для оптимизации прогнозирования МООВ при ВПХ на основании определения уровня PAPP-A в первом триместре мы определили его пороговое значение, которое позволяет прогнозировать МООВ с чувствительностью 71,4% и специфичностью 81,4% (уровень PAPP-A > 1,35 МоМ, $AUC = 0,751$; 95% CI 0,608–0,862; $p = 0,025$).

Пациентки с ВПХ независимо от окрашивания околоплодных вод были сопоставимы по уровню ХГЧ в первом триместре беременности. Его концентрация составила 0,71 (0,62;1,07) МоМ у женщин в подгруппе 2A₁ и 1,12 (0,77;1,32) МоМ в подгруппе 2B₁ (P(U)=0,135).

Интересен тот факт, что у женщин с внутрипеченочным холестазом МООВ коррелировало с более низкими показателями PlGF в первом триместре беременности ($r_s = -0,398$, 95% CI -0,602—0,146; $p = 0,004$). При этом значение PlGF $\leq 0,60$ МоМ в первом триместре беременности для женщин, у которых в последующем развился ВПХ, позволяет прогнозировать развитие МООВ (Se=87,5%, Sp=80,4%; AUC=0,823; 95% CI 0,695—0,914; $p = 0,0001$).

Для уточнения значения гормонпродуцирующей функции плаценты в патогенезе ВПХ и его осложнений мы определили уровни эстрадиола и прогестерона в группах исследования.

У женщин с ВПХ концентрация эстрадиола в сыворотке крови не отличалась от уровня эстрадиола у женщин без ВПХ и составила 22,50 (18,80;26,35) нмоль/л против 22,25 (19,80;24,40) нмоль/л соответственно (P(U)=0,707). Также были сопоставимы по концентрации эстрадиола подгруппы 1A и 1B: 15,90 (8,70;21,05) нмоль/л у женщин с ВПХ и ПР и 19,80 (14,10;23,50) нмоль/л у пациенток с ВПХ и срочными родами (P(U)=0,356).

При изучении особенностей гормонального фона у беременных с ВПХ в зависимости от окраски околоплодных вод мы установили, что МООВ коррелировало с более высокими концентрациями эстрадиола в крови ($r_s = 0,333$, 95% CI 0,077—0,548; $p = 0,014$). При этом концентрация эстрадиола в сыворотке крови женщин с ВПХ более 27,9 нмоль/л позволяла прогнозировать МООВ (Se=62,5%, Sp=95,8%; AUC=0,775; 95% CI 0,643—0,875; $p = 0,007$).

Пациентки с ВПХ и дыхательными расстройствами у новорожденных по уровням эстрадиола не отличались от женщин с ВПХ без РДС у их детей: 22,25 (17,40;25,40) нмоль/л в подгруппе 3A и 22,85 (18,80;26,35) нмоль/л в подгруппе 3B (P(U)=0,757).

Концентрация прогестерона у пациенток с ВПХ составила 1809 (1743;1874) нмоль/л и значительно превышала уровень прогестерона в группе сравнения 1630 (1512;1748) нмоль/л (P(U)<0,0001).

Уровень прогестерона у женщин с ВПХ при условии преждевременного родоразрешения был значимо ниже концентрации прогестерона при

срочных родах: 1680 (1583;1751) нмоль/л против 1807 (1744;1867) нмоль/л (P(U)=0,009). Уточнив прогностическую значимость уровня прогестерона в развитии ПР, мы установили, что концентрация прогестерона в сыворотке крови 1760 нмоль/л и менее со 100,0% чувствительностью и 68,6% специфичностью позволяла прогнозировать ПР у женщин с ВПХ (AUC=0,846; 95% CI 0,696—0,941; $p = 0,0001$).

Концентрация прогестерона в крови женщин с ВПХ и МООВ составила 1840,2 (1777,8;1882,7) нмоль/л и соответствовала уровню прогестерона у женщин со светлыми околоплодными водами - 1793,8 (1732,5;1871,0) нмоль/л (P(U)=0,500).

Уровень прогестерона в крови у женщин подгруппы 3A составил 1742,6 (1691,9;1795,3) нмоль/л и был ниже его концентрации у пациенток подгруппы 3B - 1831,1 (1752,8; 1882,7) нмоль/л (P(U)=0,012), но при этом коррелировал с преждевременным родоразрешением ($r_s = -0,552$, 95% CI -0,837—0,030; $p = 0,047$).

Заключение

ВПХ ассоциирован с более высокими показателями прогестерона в крови (P(U)<0,0001).

В основе развития ПР у женщин с ВПХ лежат первичные плацентарные нарушения (P(U)_{РАРР-А}=0,017, P(U)_{ХГЧ}=0,026, P(U)_{прогестерон}=0,009). Значимыми факторами риска ПР при ВПХ явились: уровень РАРР-А $\leq 0,83$ МоМ (AUC=0,867; $p = 0,0001$) и уровень ХГЧ $\leq 0,51$ МоМ (AUC=0,845; $p = 0,0001$) в крови беременных женщин в конце первого триместра беременности; концентрация прогестерона в сыворотке крови беременных с ВПХ в третьем триместре $\leq 1760,1$ нмоль/л (AUC=0,846; $p = 0,0001$).

МООВ при ВПХ ассоциировано с ишемией плаценты на фоне нарушения вторичной волны инвазии трофобласта (P(U)_{PlGF}=0,004), что приводит к активации компенсаторных гормональных механизмов, улучшающих ее кровоснабжение (P(U)_{эстрадиол}=0,014). Предикторами МООВ при ВПХ выступили: уровень PlGF $\leq 0,60$ МоМ (AUC=0,823; $p = 0,0001$) и значение РАРР-А $> 1,35$ МоМ (AUC=0,751; $p = 0,025$) в первом триместре беременности; концентрация эстрадиола в сыворотке крови беременных с ВПХ в третьем триместре $> 27,9$ нмоль/л (AUC=0,775; $p = 0,007$).

Более низкие концентрации прогестерона в крови (P(U)_{прогестерон}=0,012) у пациенток с ВПХ, при развитии дыхательных расстройств у рожден-

ных ими детей, ассоциированы с преждевременным родоразрешением ($r_s = -0,552$; $p = 0,047$).

Благодарности: Авторы заранее благодарны редакции и рецензентам за проделанную работу и рассчитывают на плодотворное сотрудничество.

Acknowledgements: The authors are grateful in advance to the editors and reviewers for the work done and look forward to fruitful cooperation.

Источники финансирования: Работа выполнена за счет бюджетного финансирования на содержание высших учебных заведений в рамках научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить в клиническую практику метод медицинской профилактики акушерских, перинатальных и младенческих осложнений при внутривенном холестазах беременных» (№ государственной регистрации 20200378 от 25.03.2020г).

Funding: The work was carried out at the expense of the budget allocation for the maintenance of higher educational institutions within the framework of the research work “To develop and introduce into clinical practice a method for the medical prevention of obstetric, perinatal and infantile complications in intrahepatic cholestasis of pregnant women” (State Registration No. 20200378 dated 03/25/2020).

Литература

1. Успенская, Ю. Б. Клиника, диагностика и лечение внутривенного холестаза беременных / Ю. Б. Успенская, А. А. Шептулин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27, № 4. С. 96–101. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-96-101
2. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy / S. Ozkan [et al.] // World J. Gastroenterol. 2015 Jun. Vol. 21, N 23. P. 7134–7141. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7134
3. Молекулярно-морфологические особенности формирования хронической плацентарной недостаточности, обусловленной разными типами сахарного диабета / Т. Г. Траль [и др.] // Сахар. диабет. 2020. Т. 23, № 2. С. 185–191.

References

1. Uspenskaia IuB, Sheptulin AA. Clinic, diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis in pregnant women. Ros Zhurn. Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii. 2017;27(4):96-101. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-

- doi: 10.14341/DM10228
4. Relative value of serum pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and GRACE score for a 1-year prognostication: A complement to calculation in patients with suspected acute coronary syndrome / M. Ojrzanowski [et al.] // Adv. Clin. Exp. Med. 2018 Nov. Vol. 27, N 11. P. 1573–1580.
5. Human Chorionic Gonadotrophin: New Pleiotropic Functions for an “Old” Hormone During Pregnancy / V. Gridelet [et al.] // Front. Immunol. 2020 Mar. Vol. 11. P. 343–349. doi: 10.3389/fimmu.2020.00343
6. Николаева, Ю. А. Значение маркерных сывороточных белков для прогноза патологии течения беременности и состояния новорожденного / Ю. А. Николаева, Т. К. Кащеева, В. С. Баранов // Журн. акушерства и жен. болезней. 2012. Т. 61, № 3. С. 94–103.
7. The long-term effect of prenatal progesterone treatment on child development, behaviour and health: a systematic review / N. E. Simons [et al.] // BJOG. 2021 May. Vol. 128, N 6. P. 964–974. doi: 10.1111/1471-0528.16582
8. Argov-Argaman, N. Progesterone Regulation of Milk Fat Globule Size Is VLDL Dependent / N. Argov-Argaman, C. Raz, Z. Roth // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2020 Sep. Vol. 11. P. 596. doi: 10.3389/fendo.2020.00596
9. Chatuphonprasert, W. Physiology and Pathophysiology of Steroid Biosynthesis, Transport and Metabolism in the Human Placenta / W. Chatuphonprasert, K. Jarukamjorn, I. Ellinger // Front. Pharmacol. – 2018 Sep. Vol. 9. P. 1027–1032. doi: 10.3389/fphar.2018.01027
10. Hu, X. Uteroplacental Circulation in Normal Pregnancy and Preeclampsia: Functional Adaptation and Maladaptation / X. Hu, L. Zhang // Int. J. Mol. Sci. 2021 Aug. Vol. 22, N 16. – P. 8622. doi: 10.3390/ijms22168622
11. Oxvig, C. The role of PAPP-A in the IGF system: location, location, location / C. Oxvig // J. Cell Commun. Signal. 2015 Jun. Vol. 9, N 2. P. 177–187. doi: 10.1007/s12079-015-0259-9
12. Total Versus Free Placental Growth Factor Levels in the Pathogenesis of Preeclampsia / E. Lecarpentier [et al.] // Hypertension. 2020 Sep. Vol. 76, N 73. P. 875–883.
13. Ключевая функция плаценты в формировании врожденного порока сердца плода / В. И. Цибизова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. 2022. Т. 16, № 1. С. 66–72. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.262
14. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью / О. В. Макаров [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – Т. 7, № 3. С. 13–19.
15. Соотношение ангиогенных и антиангиогенного факторов при преэклампсии / Н. Ю. Яковлева [и др.] // Артериал. гипертензия. 2016. Т. 22, № 5. С. 488–494. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494

Поступила 16.05.2022 г.

Принята в печать 10.08.2022 г.

2017-27-4-96-101

2. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol. 2015 Jun;21(23):7134-41. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7134
3. Tral TG, Tolibova GK, Musina EV, Iarmolinskaia MI. Molecular and morphological features of formation of

- chronic placental insufficiency caused by different types of diabetes mellitus. *Sakhar Diabet.* 2020;23(2):185-91. (In Russ.) doi: 10.14341/DM10228
4. Ojrzanowski M, Figiel Ł, Peruga JZ, Sahni S, Kasprzak JD. Relative value of serum pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and GRACE score for a 1-year prognostication: A complement to calculation in patients with suspected acute coronary syndrome. *Adv Clin Exp Med.* 2018 Nov;27(11):1573-1580. doi: 10.17219/acem/75677
 5. Gridelet V, d'Hauterive SP, Polese B, Foidart J-M, Nisolle M, Geenen V. Human Chorionic Gonadotrophin: New Pleiotropic Functions for an "Old" Hormone During Pregnancy. *Front Immunol.* 2020 Mar;11:343. doi: 10.3389/fimmu.2020.00343
 6. Nikolaeva IuA, Kashcheeva TK, Baranov VS. Significance of marker serum proteins for the prognosis of pregnancy pathology and the condition of the newborn. *Zhurn Akusherstva Zhen Boleznei.* 2012;61(3):94-103. (In Russ.)
 7. Simons NE, Leeuw M, Van't Hooft J, Limpens J, Roseboom TJ, Oudijk MA, et al. The long-term effect of prenatal progesterone treatment on child development, behaviour and health: a systematic review. *BJOG.* 2021 May;128(6):964-974. doi: 10.1111/1471-0528.16582
 8. Argov-Argaman N, Raz C, Roth Z. Progesterone Regulation of Milk Fat Globule Size Is VLDL Dependent. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Sep;11:596. doi: 10.3389/fendo.2020.00596
 9. Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K, Ellinger I. Physiology and Pathophysiology of Steroid Biosynthesis, Transport and Metabolism in the Human Placenta. *Front Pharmacol.* 2018 Sep;9:1027. doi: 10.3389/fphar.2018.01027
 10. Hu X, Zhang L. Uteroplacental Circulation in Normal Pregnancy and Preeclampsia: Functional Adaptation and Maladaptation. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug;22(16):8622. doi: 10.3390/ijms22168622
 11. Oxvig C. The role of PAPP-A in the IGF system: location, location, location. *J Cell Commun Signal.* 2015 Jun;9(2):177-87. doi: 10.1007/s12079-015-0259-9
 12. Lecarpentier E, Zsengellér ZK, Salahuddin S, Covarrubias AE, Lo A, Haddad B, et al. Total Versus Free Placental Growth Factor Levels in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Hypertension.* 2020 Sep;76(3):875-883. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15338
 13. Teibizova VI, Pervunina TM, Artemenko VA, Bitcadze VO, Gotciridze KE, Averkina II, i dr. Key placental function in the formation of fetal congenital heart disease. *Akusherstvo Ginekologiya Reproduktsiya.* 2022;16(1):66-72. (In Russ.) doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.262
 14. Makarov OV, Volkova EV, Lysiuk Elu, Kopylova IuV. Fetoplacental angiogenesis in pregnant women with placental insufficiency. *Akusherstvo Ginekologiya Reproduktsiya.* 2013;7(3):13-9. (In Russ.)
 15. Iakovleva NIu, Khazova EL, Vasileva Elu, Zazerskaia IE. Correlation of angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia. *Arterial Gipertenziya.* 2016;22(5):488-494. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494

Submitted 16.05.2022

Accepted 10.08.2022

Сведения об авторах:

Я.И. Бик-Мухаметова – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПКИП, Гомельский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-6134-4275>

E-mail: yaninaBM@rambler.ru – Бик-Мухаметова Янина Игоревна;

Т.Н. Захаренкова – к.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПКИП, Гомельский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-0718-8881>;

Н.М. Голубых – научный сотрудник НИЛ, Гомельский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-3335-7159>;

И.И. Агеева – зав. клинико-диагностической лабораторией, Гомельский областной диагностический медико-генетический центр с консультацией «Брак и семья».

Information about authors:

Ya.I. Bik-Mukhametova – lecturer of the Chair of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Gomel State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-6134-4275>

E-mail: yaninaBM@rambler.ru – Yanina I. Bik-Mukhametova;

T.N. Zakharenkova – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Gomel State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-0718-8881>;

N.M. Golubykh – research officer of the Research Laboratory, Gomel State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-3335-7159>;

I.I. Ageeva – head of Clinical Diagnostic Laboratory, Gomel Regional Diagnostic Medical Genetic Center with “Marriage and Family” consultation.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.4.59>

Использование качественных и количественных характеристик микробиоты острых ран для дифференцированного подхода к выбору тактики предоперационной подготовки к аутодермопластике

Ю.И. Ярец^{1,2}, И.А. Славников^{2,3}

¹Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Республика Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

³Гомельская городская клиническая больница №1, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №4. – С. 59-69.

The use of qualitative and quantitative characteristics of the microbiota of acute wounds for a differentiated approach to the preoperative preparation tactics choice for autodermoplasty

Y.I. Yarets^{1,2}, I.A. Slavnikov^{2,3}

¹Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

³The 1st Gomel City Clinical Hospital, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(4):59-69.

Резюме.

Цель – оценить возможность использования качественных и количественных показателей микробиологического исследования раневого отделяемого для определения дифференцированного подхода к выбору тактики подготовки острых ран к аутодермопластике (АДП).

Материал и методы. Проанализированы качественные и количественные показатели микробиологического исследования отделяемого острых ран 176 пациентов (срок до 21 суток), которое выполняли в динамике применения различных методов лечения.

Результаты. Отсутствие клинических признаков воспаления, отрицательный результат посева обосновывали возможность выполнения АДП у 23,8% пациентов (n=42) после проведения только консервативной подготовки. Присутствие в ранах *E. faecalis*, коагулазонегативных стафилококков определяет возможность использования механического дебридмента у 48,9% пациентов (n=86), результативность которого доказывалась успешным исходом АДП. Выделение из ран *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* в количестве >10⁵ КОЕ/мл является показанием к использованию ультразвукового и механического дебридмента. Комбинированный дебридмент чаще выполняли для ран сроком от 11 до 21 суток (42% vs 20,6% и 21,7% для ран сроком 5-10 суток и до 4-х суток, $\chi^2=6,48$; p=0,01). Лизис лоскута (5,1% пациентов, n=9) определял необходимость учета изолятов *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, выделенных в количестве ≤10⁵ КОЕ/мл.

Заключение. При определении процедуры подготовки острой раны к АДП необходимо учитывать не только клинические признаки воспаления, но и качественные и количественные характеристики микробиоты. Фено- и генотипические маркеры, отражающие патогенный потенциал изолятов, являются дополнительными критериями выбора метода дебридмента раны.

Ключевые слова: острая рана, микробиологический посев, интерпретация результатов, патогенный потенциал, дебридмент раны, аутодермопластика.

Abstract.

Objectives. To evaluate the possibility of using qualitative and quantitative indicators of microbiological examination

of wound discharge to determine a differentiated approach to the choice of tactics for preparing acute wounds for skin grafting (SG).

Material and methods. Qualitative and quantitative indicators of microbiological examination of swabs from acute wounds of 176 patients (wound duration up to 21 days), that was performed in the dynamics of the use of various methods of wound treatment, were analyzed.

Results. The absence of clinical signs of inflammation, a negative culture result substantiated the possibility of performing SG in 23.8% of patients (n=42) after only conservative preparation. The presence of *E. faecalis*, coagulase-negative staphylococci in wounds determines the possibility of using mechanical debridement in 48.9% of patients (n=86), the effectiveness of which was proved by the successful outcome of SG. Isolation from wounds of *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* in the amount of $>10^5$ CFU/ml is an indication for the use of ultrasonic and mechanical debridement. Combined debridement was more often performed for wounds lasting from 11 to 21 days (42% vs 20.6% and 21.7% for wounds lasting 5-10 days and up to 4 days, $\chi^2=6.48$; $p=0.01$). The skin graft failure (5.1% of patients, n=9) determined the need to take into account isolates of *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, isolated in the amount of $\leq 10^5$ CFU/ml.

Conclusions. When determining the procedure for acute wound preparation, it is necessary to take into consideration not only the presence of clinical signs of inflammation, but also the qualitative and quantitative characteristics of the microbiota. Pheno- and genotypic markers reflecting the pathogenic potential of the isolates are additional criteria for choosing the wound debridement method.

Keywords: acute wound, microbiological culture, interpretation of results, pathogenic potential, wound debridement, skin grafting.

Введение

Бактериологическое исследование совместно с клинической оценкой раны является признанным клиницистами как доступное и неинвазивное средство диагностики инфекционного процесса в ране [1]. Согласно интерпретации результатов посева, присутствие микроорганизма в количестве $>10^5$ КОЕ на 1 г биоптата или 1 мл раневого отделяемого на фоне характерной клинической картины воспаления подтверждает его значение как этиологического агента раневой инфекции [2]. Количество $\leq 10^5$ КОЕ/г/мл считается этиологически не значимым. Эти же варианты количественных характеристик рассматриваются как факторы, определяющие успешность/неуспешность выполнения аутодермопластики (АДП) [3]. Постановка диагноза инфекции, сопровождаемой признаками системного воспалительного ответа, является показанием к системной антибактериальной терапии [4]. С другой стороны, антибиотикотерапия как классическое решение любых инфекционных проблем на современном этапе уже не выступает на первое место, что связано со способностью микроорганизмов изменять свой патогенный потенциал, обеспечивая повышенную выживаемость в условиях местного и системного применения антибактериальных средств (АБС). К таким адаптационным механизмам относят измененную адгезивную активность и экспрессию генов вирулентности, формирование биопленки,

а также продукцию защитных протеаз. Удлинение периода обращения пациента с раневым дефектом за специализированной медицинской помощью, предыдущие этапы амбулаторного и стационарного лечения, проходящие, как правило, в общих палатах отделений абдоминальной и гнойной хирургии, дополнительно способствуют приобретению клинически значимыми изолятами персистентных свойств, негативно влияющих на процесс заживления. В связи с этим особое значение приобретают методы обработки раны (дебридмент), способствующие снижению микробного числа, разрушению биопленки. К таким методам относится механический дебридмент (МД), направленный на хирургическое удаление патологически измененной, контаминированной ткани, и обеспечивающий благоприятные условия для активации процессов заживления. Применение низкочастотного ультразвука является одним из методов физического дебридмента, существенно повышающих радикальность хирургической обработки ран. В экспериментальных и клинических работах доказано бактерицидное действие ультразвука, описывается комбинированное применение ультразвука и других методов воздействия на раны различной этиологии и локализации [5]. Использование дебридмента позволяет уменьшить частоту использования системной антибактериальной терапии при лечении пациентов с ранами, а значит, снизить финансовую нагрузку на учреждение здравоохранения.

Значительный объем публикаций посвящен оценке эффективности различных методов дебридмента в лечении хронических ран. Однако отсутствуют четкие рекомендации, позволяющие регламентировать объем действий врача-хирурга на этапе подготовки острой раны к АДП. Включение в протокол микробиологического исследования дополнительных методов оценки биофилья изолятов позволит оптимизировать интерпретацию результатов посева, что, наряду с клиническим статусом раны, обеспечит возможность дифференцированного подхода к выбору метода обработки раны.

Цель – оценить возможность использования качественных (видовой состав, монокультуры, ассоциации, биофилья изолятов) и количественных (КОЕ/мл) показателей микробиологического исследования раневого отделяемого для определения дифференцированного подхода к выбору тактики подготовки острых ран к АДП.

Материал и методы

Проанализированы результаты микробиологического посева раневого отделяемого в динамике лечения острых ран пациентов (срок существования до 3-х недель, n=176), которые поступали в ожоговое отделение ГУ «Гомельская городская клиническая больница №1» для оказания специализированной медицинской помощи за период 2012–2020 гг. Дефекты покровных тканей тела были представлены посттравматическими ранами, возникшими вследствие механических травм, термических ожогов; постнекротическими ранами, причинами которых явились гнойно-воспалительные заболевания кожи и подлежащих тканей. Раны разделяли по срокам существования, учитывая динамику течения раневого процесса [6]: активное протекание воспалительной фазы, начало очищения раны – до 4-х суток (n=92); пролиферация, формирование грануляционной ткани – от 5 до 10 суток (n=34); неангиогенез, ремоделирование – от 11 до 21 суток (n=50). При клинической оценке состояния острых ран устанавливали наличие следующих признаков воспаления: боль, гиперемия кожи, отек мягких тканей, локальная гипертермия.

После госпитализации в ожоговое отделение пациентам выполнялись перевязки с мазью на водорастворимой основе. Средний койко-день до операции составил 7 суток (4; 9) (95% ДИ: 4,16-5,62). Далее пациентам выполнялся один из сле-

дующих видов вмешательств: АДП; МД с одномоментной АДП; сочетание МД и ультразвукового дебридмента (УЗД) с одномоментной АДП. МД включал в себя иссечение некротического струпа, а также верхнего слоя грануляций при их наличии. УЗД выполняли с помощью ультразвукового диссектора «Sonoca-185» («Söring», Германия, частота 25 кГц). В процессе операций выполнялось 100% закрытие площади раневого дефекта расщепленным кожным лоскутом толщиной 0,2-0,4 мм. Полное приживление лоскута происходило на 7-10 день. В случаях осложненного послеоперационного периода происходил лизис лоскута. Повторная операция кожной пластики выполнялась после адекватной подготовки раны.

Микробиологическое исследование раневого отделяемого проводили в динамике лечения пациентов. Для выделения микроорганизмов использовали секторный метод посева, согласно разработанным нами рекомендациям [7]. При условии соблюдения требований преаналитического этапа в результате посева учитывались все микроорганизмы, выделенные на плотных питательных средах, а также из среды обогащения. Отрицательным результатом посева, когда в бланке ответа указывали: «роста микрофлоры не получено», считали отсутствие выделения микроорганизмов в результате культивирования. Количество полученных изолятов представляли в виде: $\leq 10^5$ КОЕ/мл и $> 10^5$ КОЕ/мл. Микроорганизмы, выделенные из среды обогащения, обозначали как «качественное определение». В протокол исследования включали тесты, характеризующие патогенный потенциал изолятов. Свойства оценивали у изолятов, имеющих широкое клиническое значение и представляющих первоочередной интерес для микробиологического мониторинга в стационаре: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* [8]. В комплекс фенотипических маркеров включали защитные протеазы, определяющие персистентные свойства бактерий (антикомплементарную, антилизоцимную, антиинтерфероновую активность – АКА, АЛА, АИА), а также протеазную и адгезивную активность (АА), анализ которых проводили стандартными методами. Способность бактерий формировать биопленку оценивали согласно процедуре, представленной в инструкции по применению №211-1215 от 30.06.2016 [9]. Методом ПЦР у изолятов определяли гены, регулирующие вирулентность, образование биопленки, коммуникацию бактерий

в рамках системы quorum sensing (QS). Чувствительность изолятов к АБС оценивали согласно действующим рекомендациям [10, 11].

При статистическом описании результатов встречаемость микробиологических признаков выражали в относительных частотах (%). Частотный анализ в таблицах сопряженности проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для слабонасыщенных таблиц оценку значимости проводили с помощью процедуры Монте-Карло.

Результаты и обсуждение

На наиболее ранних сроках существования ран (до 4-х суток, n=92) у пациентов не регистрировались клинические признаки воспаления. В 24% случаев (n=22) по результатам микробиологического посева рост микроорганизмов отсутствовал. В 51% случаев (n=47) из ран выделялись монокультуры *S. aureus* (n=29: в 69% случаев (n=20) в количестве $>10^5$ КОЕ/мл, в 31% случаев (n=9) в количестве $\leq 10^5$ КОЕ/мл), CoNS (coagulase-negative staphylococci – коагулазонегативные стафилококки (n=11): *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis* в количестве $\leq 10^5$ КОЕ/мл: 54,5%, n=6, качественно: 45,5%, n=5) *E. faecalis* (n=7: $>10^5$ КОЕ/мл – 42,8%, n=3; $\leq 10^5$ КОЕ/мл – 28,6%, n=2; качественное определение – 28,6%, n=2). В 25% случаев (n=23) микробиота ран сроком до 4-х суток была представлена ассоциациями, состоящими из 2-х видов грамположительных (Грам(+)) бактерий. В составе ассоциаций *S. aureus* обнаруживался в количестве $\leq 10^5$ КОЕ/мл (50,0%, n=7), либо при качественном определении (50,0%, n=7). Изоляты CoNS выделялись только после культивирования в среде обогащения (n=9). *E. faecalis* в ассоциациях с *S. aureus* или CoNS в 66,6% случаев (n=12) определялся качественно, в 16,7% случаев (n=3) – в количестве $>10^5$ КОЕ/мл, в 16,7% (n=3) – $\leq 10^5$ КОЕ/мл. Среди изолятов *Streptococcus* идентифицировались только представители группы viridans (n=4).

Изоляты *S. aureus*, выделенные в монокультуре (n=29), характеризовались наличием генов *ica* оперона (*icaAD+* и *icaBC+*), контролирующим формирование биопленки [12], однако фенотипическая способность к синтезу матрикса биопленки была низкой или отсутствовала. *S. aureus* активно накапливали биомассу биопленки, обладали высокой АА и проявляли полный комплекс идентификационных признаков, что указывало на присутствие колонизационных,

инвазивных и цитотоксических свойств. Персистентные свойства *S. aureus* не обнаруживали и обладали чувствительностью к АБС. Минимальные сроки существования раны, отсутствие признаков воспаления позволяли отнести *S. aureus* к категории контаминантов раны. Однако описанные характеристики определяли потенциальную роль *S. aureus* в развитии инфекционного процесса, и, в сочетании с количеством $>10^5$ КОЕ/мл, обосновывали включение в лечение ран методов, направленных на эффективное снижение микробного числа. В связи с этим у 20 пациентов перед выполнением АДП проводили сочетанный дебридмент раны: МД и УЗД.

Монокультуры *E. faecalis* (n=7) не обладали способностью формировать биопленку, имели низкую АА, персистентные свойства отсутствовали. Генетические детерминанты вирулентности – *gelE* (синтез желатиназы), *fsrABC* (регуляторная система синтеза желатиназы), *asaI* (синтез адгезина), *agg* (образование агрегационной субстанции) – не детектировались. В единичных случаях определялись: ген *esp*, контролирующий секрецию белков матрикса биопленки; ген *ase*, контролирующий образование адгезина [13, 14]. Изоляты характеризовались чувствительностью к АБС. Пациентам (n=27), у которых из ран выделялись монокультуры *E. faecalis*, не проявляющие явных патогенных свойств, и CoNS, а также *S. aureus* в количестве $\leq 10^5$ КОЕ/мл, в качестве хирургической обработки раны выполнялась процедура МД. Этот же вариант вмешательства определялся и для пациентов, у которых из ран высевались ассоциации (n=23). В связи с отсутствием клинических признаков воспаления и отрицательным результатом посева 22 пациентам было запланировано выполнение АДП без предварительной процедуры дебридмента.

В результате предоперационной подготовки ран регистрировались изменения качественных и количественных характеристик микробиоты. Перед проведением дебридмента с минимальной частотой обнаруживались CoNS, снижалось количество ассоциаций. Процедура УЗД способствовала эффективному удалению из ран *S. aureus*. Перед проведением АДП 75% ран (n=15), из которых на момент поступления высевались *S. aureus* в количестве $>10^5$ КОЕ/мл, имели отрицательный результат посева; в 25% случаев (n=5) *S. aureus* обнаруживались только качественным способом. В свою очередь, в результате применения только МД на момент АДП из ран чаще выделялись *S. aureus* ($\chi^2=10,24$; $p=0,021$). МД показывал наиболее высо-

кую эффективность в плане удаления из ран монокультур CoNS, а также являлся достаточным при наличии в ранах ассоциаций Грам(+) бактерий, определенных качественно или в количестве $\leq 10^5$ КОЕ/мл (табл. 1).

Результат АДП практически у всех пациентов с ранами сроком до 4-х суток был успешным. Исключение составили 3 пациента (3,3% от общего количества пациентов с ранами сроком до 4-х суток), у которых на момент АДП из ран были выделены *S. aureus* в количестве $\leq 10^5$ КОЕ/мл. У данных пациентов регистрировался лизис лоскута, результат посева соответствовал таковому на момент АДП. Пациентам проводилась дополнительная подготовка раны, после которой выполнялась процедура УЗД. На момент выполнения повторной АДП результат посева показал отсутствие роста микроорганизмов, в послеоперационном периоде наблюдалось полное приживание лоскута.

С увеличением срока существования раны у пациентов регистрировались клинические признаки воспаления – в 52,9% случаев ран сроком 5-10 суток (n=18) и 60% случаев ран сроком 11-21 сутки. Во всех случаях результаты посевов были положительными. Монокультуры бактерий обнаруживались в 55,6% (n=10) и 66,7% (n=20) случаев, соответственно. При этом в ранах сроком 5-10 суток количество *S. aureus* составляло $>10^5$ КОЕ/мл (n=7), а из ран сроком 11-21 сутки *S. aureus* выделялся в любом количестве ($>10^5$ КОЕ/мл, n=2; $\leq 10^5$ КОЕ/мл, n=2; качественно, n=3). В единичных случаях из ран сроком 5-10 суток выделялись монокультуры грамотрицательных (Грамм(-) бактерий: *A. baumannii* (n=1, качественно), *P. aeruginosa* (n=1, качественно), *P. mirabilis* (n=1, $\leq 10^5$ КОЕ/мл). В ранах сроком 11-21 сутки Грамм(-) бактерии составляли 65% монокультур (n=13) и были представлены *K. pneumoniae* (n=2, $>10^5$ КОЕ/мл);

Таблица 1 – Качественная и количественная характеристика микробиоты ран сроком до 4-х суток в динамике лечения

Поступление	Перед операцией дебридмента (n, %)				Перед аутодермопластикой (n, %)			
	$>10^5$ КОЕ/мл	$\leq 10^5$ КОЕ/мл	К	Роста нет	$>10^5$ КОЕ/мл	$\leq 10^5$ КОЕ/мл	К	Роста нет
Монокультуры n=47								
<i>S. aureus</i> $>10^5$ КОЕ/мл (n=20)	4 (20)	9 (45)	7 (35)	0	0	0	5 (25)	15 (75)*
<i>S. aureus</i> $\leq 10^5$ КОЕ/мл (n=9)	-	6 (66,7)	2 (22,2)	1 (11,1)	-	3 (33,3)	5 (55,6)	1 (11,1)*
CoNS (n=11)	-	0	2 (18,2)	9 (81,8)	-	0	0	11 (100)
<i>E. faecalis</i> (n=7)	0	0	5 (71,4)	2 (28,6)	0	0	4 (57,2)	3 (42,8)
Количество видов, n (%)								
Ассоциации n=23	2 вида	1 вид		Роста нет	2 вида	1 вид		Роста нет
<i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> (n=9)	6 (66,7) <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i>	3 (33,3) 2 – <i>S. aureus</i> 1 – <i>E. faecalis</i>		0	0	2 (22,3) <i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i>		7 (77,7)
CoNS+ <i>E. faecalis</i> (n=9)	0	4 (44,5) <i>E. faecalis</i>		5 (55,5)	0	2 (22,3) <i>E. faecalis</i>		7 (77,7)
<i>S. aureus</i> + <i>Streptococcus</i> <i>gr.viridans</i> (n=4)	0	3 (75) <i>S. aureus</i>		1 (25)	0	0		4 (100)
<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> (n=1)	0	1 (100) <i>S. aureus</i>		0	0	0		0

Примечание: К – качественное определение; жирным шрифтом выделены показатели, для которых были получены значимые различия; * – оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизированной процедуры Монте-Карло.

A. baumannii (n=3, >10⁵ КОЕ/мл; 1 – 10⁵ КОЕ/мл); *P. aeruginosa* (n=2, >10⁵ КОЕ/мл; 1 – 10⁵ КОЕ/мл; 2 – качественно), *P. mirabilis* (n=2, >10⁵ КОЕ/мл). Ассоциации, выделенные из ран сроком 5-21 сутки, были представлены как Грам(+), так и Грам(-) бактериями.

При отсутствии признаков воспаления в 62,5% (n=10) случаев ран сроком 5-10 суток и 50% (n=10) случаев ран сроком 11-21 сутки роста микроорганизмов не наблюдалось. В остальных случаях выделялись монокультуры *E. faecalis* (n=1, ≤10⁵ КОЕ/мл; n=4, качественно), CoNS (n=4, качественно); на более поздних сроках (11-21 суток) – *Klebsiella oxytoca* (1 изолят, качественно), *E. cloacae* (n=2, ≤10⁵ КОЕ/мл). Ассоциации обнаруживались только в ранах сроком 11-21 сутки и были представлены Грам(+) бактериями и Грам(-) энтеробактериями (*E. cloacae*, *E. coli*).

Детальный анализ свойств изолятов *S. aureus*, выделенных в монокультуре (70%, n=14) и в составе ассоциаций (30%, n=6) из ран сроком от 5 суток до 3-х недель, имеющих признаки воспаления, показал наличие персистентных свойств. Это выражалось в умеренной и выраженной способности формировать матрикс биопленки (80%, n=16), умеренной и выраженной АКА (100%, n=20). В 45% случаев *S. aureus* проявляли АЛА и АИА (n=9), 10% изолятов характеризовались фибринолитической активностью (n=2). В 65% случаев (n=13) *S. aureus* обладали низкими значениями АА. Обнаруживались *S. aureus*, проявляющие резистентность к 3-4 АБС (цефокситин, эритромицин и гентамицин; цефокситин, гентамицин, левофлоксацин и норфлоксацин, 10%, n=2). Выявленные особенности *S. aureus* позволяют объяснить появление персистентных свойств удлинением периода обращения пациента с острой раной за специализированной медицинской помощью. С другой стороны, увеличение срока существования раны способствовало реализации патогенного потенциала *S. aureus*, что подтверждалось воспалительным статусом раны.

Обнаружены особенности проявления биологических свойств у изолятов *E. faecalis* (n=6), которые определялись в составе ассоциаций в ранах, имеющих клинические признаки воспаления. *E. faecalis* имели выраженную способность формировать матрикс биопленки, проявляли высокую АА, умеренные и выраженные персистентные свойства. У всех изолятов детектировались гены *gelE*, *asa1*, *agg*, *esp*, *fsrA*. У 3-х изолятов определялся ген *ase*. Для *E. faecalis* была

характерна чувствительность к АБС либо резистентность к 2-м АБС.

У изолятов *P. aeruginosa* в 73% случаев (n=8) обнаруживались гены QS – *LasI/LasR* и *RhlI/RhlR* [15], в 90,9% (n=10) случаев выявлялся ген *algD*, регулирующий формирование альгината. Большинство изолятов обнаруживали дополнительные гены, участвующие в формировании биопленки: *pelF* (63,6%, n=7) и *pslD* (54,5%, n=6), которые обеспечивают синтез полисахарида биопленки с высоким содержанием глюкозы и маннозы. В 45,5% случаев (n=5) у *P. aeruginosa* детектировался ген *ExoS*, определяющий синтез контактного экзотоксина. Способность к синтезу матрикса биопленки была установлена у 45,5% (n=5) изолятов *P. aeruginosa*. *P. aeruginosa* проявляли низкую или умеренную АА, АКА, АИА, АЛА (72,7%, n=8). Выявлена резистентность к 2–6 АБС, за исключением колистина.

Изоляты *A. baumannii* характеризовались наличием гена *pgaA*, который контролирует синтез внеклеточного полисахарида биопленки; гена *QS abaI* (белок из семейства LuxI), который отвечает за синтез сигнальных молекул семейства N-ацилгомосеринлактонов [16]. У большинства изолятов присутствовали: ген *csuE* (77,8%, n=7), который кодирует механизм сборки пилей; ген *OmpA* (66,7%, n=6), кодирующий фермент инвазии с ДНК-азной активностью; ген *bar* (55,5%, n=5). Степень проявления персистентных свойств, образования биопленки у изолятов *A. baumannii*, аналогичной таковой у изолятов *P. aeruginosa*. *A. baumannii* обнаруживали резистентность к 3-5 АБС, за исключением колистина.

Изоляты *K. pneumoniae* (n=4) обладали умеренными или выраженными персистентными свойствами и способностью к формированию биопленки. При обнаружении в монокультуре *K. pneumoniae* (n=2) характеризовались гипермукоидным фенотипом. В ассоциациях *K. pneumoniae* не имели гипермукоидного фенотипа. У всех изолятов определялись: ген *fimH*, кодирующий адгезивную субъединицу фимбрии 1; ген *mrkD* (кодирует адгезин фимбрии 3); ген-регулятор гипермукоидного фенотипа *gmpA*. Ген *magA* выявлялся у 2-х изолятов, что соответствовало K1 фенотипу, ген *K2A* – у 1 изолята, что определяло K2 фенотип. У одного изолята гены *magA* и *K2A* отсутствовали.

Выделение *S. aureus*, образующих биопленку, проявляющих явные персистентные свойства и резистентность к АБС, позволяет предполагать, что с увеличением срока существования острой

раны *S. aureus* не только будут иметь этиологическое значение в развитии инфекционного воспаления, но и будут способствовать нарушению процесса заживления. Это может также относиться и к *E. faecalis*, которые обнаруживались на всех сроках существования ран, формировали защитную биопленку, обладали генами, контролирующими патогенность. Грам(+) бактерии могут выступать в качестве инициаторов биопленочного процесса, колонизируя рану и подготавливая основу для других бактерий, в частности для Грам(-) [17]. Этим можно объяснить увеличение количества представителей неферментирующих бактерий, порядка Enterobacterales на более поздних сроках острых ран.

Для ран сроком 5-10 и 11-21 сутки, имеющих признаки воспаления, применяли следующие варианты оперативных вмешательств. У пациентов, из ран которых выделялись монокультуры *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* в количестве $>10^5$ КОЕ/мл (n=18), перед выполнением АДП планировалась сочетанная процедура дебридмента (МД+УЗД). Если количество изолятов составляло $\leq 10^5$ КОЕ/мл либо если они обнаруживались при качественном определении (n=12), то перед АДП выполняли только МД. Учитывая качественный состав ассоциаций, пациентам с ранами сроком 5–10 суток (n=8), несмотря на наличие признаков воспаления, также применялся только МД. Более поздние сроки существования острых ран (от 11 до 21 суток), из которых выделялись ассоциации (n=10), определяли показания к использованию сочетанного дебридмента.

В случаях отсутствия воспалительного статуса, отрицательном результате посева (n=20), после консервативного лечения выполнялась операция АДП, результат которой во всех случаях был успешным. При отсутствии признаков воспаления, но наличии в ранах монокультур (n=12) или ассоциаций (только раны сроком 11-21 сутки, n=4) перед АДП проводили механическую обработку раны. Консервативное лечение в сочетании с МД эффективно способствовало снижению микробного числа. В результате перед выполнением АДП в 66,7% ран сроком 5-10 суток (n=4) и 100% ран сроком 11-21 сутки (n=10) регистрировались отрицательные результаты посева. Послеоперационный период протекал без осложнений, наблюдалось полное приживление кожного лоскута.

МД также был достаточен для обработки ран сроком 5-10 суток, проявляющих признаки воспаления, и из которых на момент поступления

высеивались монокультуры. В результате МД также удалялись ассоциации – перед АДП из 62,5% ран (n=5) бактерии не высевались. В 37,5% (n=3) случаев в ранах качественным методом определялись по одному из видов бактерий – *E. faecalis*, *S. aureus*, *E. coli* (табл. 2). Во всех случаях результат АДП у пациентов с ранами сроком 5-10 суток был успешным.

Консервативная подготовка ран сроком 11-21 сутки, имеющих признаки воспаления, недостаточно эффективно способствовала снижению микробного числа. Непосредственно перед выполнением процедуры дебридмента количество большинства микроорганизмов, выделенных на момент поступления в виде монокультур, составляло $\leq 10^5$ КОЕ/мл, в 5 случаях изоляты *S. aureus* и *P. aeruginosa* обнаруживались при качественном определении. Применение комбинированного дебридмента обеспечивало санацию ран, на момент АДП рост микроорганизмов отсутствовал (табл. 2). У этих пациентов послеоперационный период протекал без осложнений. В случаях использования только МД у 7 пациентов в ранах оставались *S. aureus* (n=2, $\leq 10^5$ КОЕ/мл; n=2, качественно), *A. baumannii* (n=1, качественно), *P. aeruginosa* (n=2, качественно). Лизис лоскута происходил у 6 пациентов (12% от количества пациентов с ранами сроком 11-21 сутки), что потребовало дополнительного консервативного лечения. Затем, для достижения санации раны, выполняли УЗД. Перед повторной АДП результат микробиологического посева показал отсутствие роста микроорганизмов, в послеоперационном периоде наблюдалось полное приживление лоскута.

Срок существования острой раны определял тактику хирургического вмешательства: для обработки ран давностью 11-21 суток чаще выбиралась процедура комбинированного дебридмента (42% vs 20,6% и 21,7% для ран сроками 5-10 суток и до 4-х суток соответственно, $\chi^2=6,48$; $p=0,01$) (рис. 1). Это объяснялось не только частотой выявления ран, имеющих признаки инфекционного воспаления, на более поздних сроках их существования, но и изменениями видовой структуры монокультур и ассоциаций. С другой стороны, принятие во внимание только количества потенциальных патогенов $>10^5$ КОЕ/мл является недостаточным для выбора эффективного метода комбинированного дебридмента. Детальный анализ фено- и генотипических маркеров доказывал потенциальную патогенность у изолятов *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, выделенных в количестве $\leq 10^5$ КОЕ/мл или только

Таблица 2 – Качественная и количественная характеристика микробиоты ран сроком 5-10 и 11-21 сутки, проявляющих признаки воспаления, в динамике лечения

Поступление	Перед операцией дебримента (n, %)				Перед аутодермопластикой (n, %)			
Раны сроком 5-10 суток, есть клинические признаки воспаления (n=18)								
Монокультуры n=10	>10 ⁵ КОЕ/мл	≤10 ⁵ КОЕ/мл	ДК	Роста нет	>10 ⁵ КОЕ/мл	≤10 ⁵ КОЕ/мл	ДК	Роста нет
<i>S. aureus</i> >10 ⁵ КОЕ/мл (n=7)	1	5	1 (100)	0	0	0	2	5 (100)
<i>A. baumannii</i> ≤10 ⁵ КОЕ/мл (n=1)	-	-	0	1 (100)	-	-	0	1 (100)
<i>P. aeruginosa</i> ≤10 ⁵ КОЕ/мл (n=1)	-	-	0	1 (100)	-	-	0	1 (100)
<i>P. mirabilis</i> ≤10 ⁵ КОЕ/мл (n=1)	-	1 (100)	0	0	-	1 (100)	0	0
Количество видов, n (%)								
Ассоциации, n=8	2 вида		1 вид	Роста нет	2 вида		1 вид	Роста нет
<i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> (n=3)	3 (100) <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i>		0	0	0		2 (66,7) <i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i>	1 (33,3)
<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> (n=3)	2 (66,7) <i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i>		1 (33,3) <i>E. coli</i>	0	0		1 (33,3) <i>E. coli</i>	2 (66,7)
<i>E. cloacae</i> + <i>CoNS</i> + <i>Streptococcus viridans</i> (n=2)	0		0	2 (100)	0		0	2 (100)
Раны сроком 11-21 сутки, есть клинические признаки воспаления (n=30)								
Монокультуры n=20	>10 ⁵ КОЕ/мл	≤10 ⁵ КОЕ/мл	ДК	Роста нет	>10 ⁵ КОЕ/мл	≤10 ⁵ КОЕ/мл	ДК	Роста нет
<i>S. aureus</i> >10 ⁵ КОЕ/мл (n=2)	0	2 (100)	0	0	0	0	0	2 (100)
<i>S. aureus</i> ≤10 ⁵ КОЕ/мл (n=5)	-	2 (40)	3 (60)	0	-	2 (40)	2 (40)	1 (20)
<i>K. pneumoniae</i> >10 ⁵ КОЕ/мл (n=2)	0	2 (100)	0	0	0	0	0	2 (100)
<i>A. baumannii</i> >10 ⁵ КОЕ/мл (n=3)	0	3 (100)	0	0	0	0	0	3 (100)
<i>A. baumannii</i> ≤10 ⁵ КОЕ/мл (n=1)	-	1 (100)	0	0	-	0	1 (100)	0
<i>P. aeruginosa</i> >10 ⁵ КОЕ/мл (n=2)	0	2 (100)	0	0	0	0	0	2 (100)
<i>P. aeruginosa</i> ≤10 ⁵ КОЕ/мл (n=3)	-	1 (33,3)	2 (66,7)	0	-	0	2 (66,7)	1 (33,7)
<i>P. mirabilis</i> >10 ⁵ КОЕ/мл (n=2)	0	2 (100)	0	0	0	0	0	2 (100)
Количество видов, n (%)								
Ассоциации, n=10	2 вида		1 вид	Роста нет	2 вида		1 вид	Роста нет
<i>A. baumannii</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>E. faecalis</i> (n=2)	2 (100) <i>A. baumannii</i> + <i>K. pneumoniae</i>		0	0	0		0	2 (100)
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i> (n=5)	3 (60) <i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>		2 (40) <i>P. aeruginosa</i>	0	0		2 (40) <i>S. aureus</i>	3 (60)
<i>E. cloacae</i> + <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i>	1 (100) <i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i>		0	0	0		0	1 (100)
<i>A. baumannii</i> + <i>E. coli</i> + <i>CoNS</i> (n=2)	0		2 (100) <i>A. baumannii</i> <i>E. coli</i>	0	0		0	2 (100)

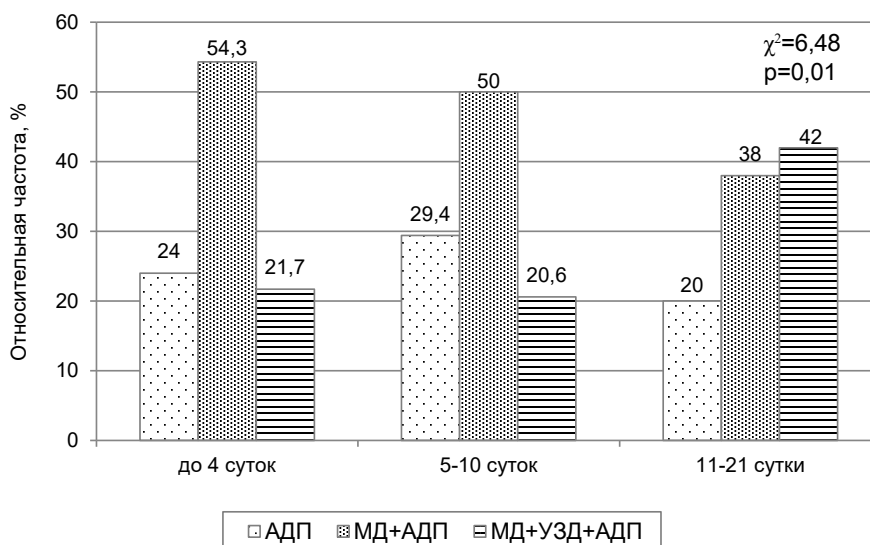


Рисунок 1 – Частота проведения различных видов оперативных вмешательств у пациентов с острыми ранами: АДП – аутодермопластика; МД+АДП – операционное вмешательство включало механический дебридмент и аутодермопластику; УЗД+МД+АДП – операционное вмешательство включало комбинированный дебридмент – механический и ультразвуковой и аутодермопластику

при качественном определении. Отсутствие учета потенциальных патогенов ввиду их низкого количества может обуславливать возникновение лизиса лоскута, что регистрировалось у 5,1% пациентов (n=9) в послеоперационном периоде.

Заключение

1. Отсутствие клинических признаков воспаления, отрицательный результат посева раневого отделяемого обосновывают возможность выполнения АДП у 23,8% (n=42) пациентов с острыми ранами после проведения только консервативной подготовки.

2. Присутствие в ранах монокультур *E. faecalis*, не проявляющих явных патогенных свойств; CoNS; ассоциаций, представленных Грам(+) и Грам(-) бактериями (за исключением *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*), определяет возможность использования только МД. Результативность МД, выполненного в 48,9% (n=86) острых ран, доказывалась удалением из ран монокультур CoNS, снижением микробного числа и количества ассоциаций, успешным исходом пластического закрытия раны.

3. Выделение из острых ран монокультур *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* в количестве $>10^5$ КОЕ/мл является

показанием к использованию более эффективных методов санации раны – комбинации УЗД и МД, в том числе и при отсутствии клинических признаков воспаления. Процедура комбинированного дебридмента чаще выбиралась для ран сроком от 11 до 21 суток (42% vs 20,6% и 21,7% для ран сроками 5-10 суток и до 4-х суток соответственно), что объяснялось увеличением частоты встречаемости клинических признаков воспаления (60%, n=30) и изменениями видовой структуры монокультур и ассоциаций.

4. Возникновение в послеоперационном периоде лизиса аутодермотрансплантата (5,1% пациентов, n=9) обусловлено отсутствием учета изолятов *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, выделенных в количестве $\leq 10^5$ КОЕ/мл, или только при качественном определении. Фено- и генотипические маркеры, отражающие потенциальную патогенность бактерий, определяют необходимость выбора для предоперационной подготовки раны метода комбинированного дебридмента с целью достижения эффективной санации раны.

Источник финансирования: Исследование выполнено в рамках Гранта Президента Республики Беларусь в области здравоохранения (письмо Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.01.2018, № 14-12/896) и в рамках задания НИР ГПНИ 4 на 2021–2025 гг. по теме

«3.20 Изучение патогенного потенциала клинически значимых штаммов бактерий для повышения эффективности системы инфекционного контроля в стационаре».

Funding: The research was carried out within the frames of the Grant of the President of the Republic of Belarus in healthcare (letter of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated January 20, 2018 №14-12/896) and within the frames of the task of the State Research Program (GPNI) 4 for 2021 – 2025 on the theme “3.20 The study of pathogenic potential of clinically significant bacteria strains to increase the efficiency of infection control system in hospitals”.

Литература

1. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации / ред. совет: Б. Р. Гельфанд [и др.]. 2-е перераб. и доп. изд. Москва, 2015. 109 с.
2. IWII: Wound infection in clinical practice [Electronic resource] / D. Angel [et al.]. Mode of access: <https://www.woundsinternational.com/resources/details/iwii-wound-infection-clinical-practice>. Date of access: 29.07.2022.
3. Kallstrom, G. Are Quantitative Bacterial Wound Cultures Useful? / G. Kallstrom // J. Clin. Microbiol. 2014 Aug. Vol. 52, N 8. P. 2753–2756. doi: 10.1128/JCM.00522-14
4. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов с хирургической инфекцией кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях : прил. к приказу М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 28 июня 2013 г., № 749 // Национальный фонд технических нормативных правовых актов Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Гос. ком. по стандартизации Респ. Беларусь. Режим доступа: <https://tnpa.by/#!/DocumentCard/420062/550762>. Дата доступа: 29.07.2022.
5. Ультразвуковая кавитация в лечении нейроишемической формы синдрома диабетической стопы при наличии биопленочных форм бактерий (обзор литературы) / В. А. Митиш [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журн. им. проф. Б. М. Костюченка. 2020. Т. 7, № 3. С. 20–30. doi: 10.25199/2408-9613-2020-7-3-20-31
6. Патофизиологические аспекты процесса заживления ран в норме и при синдроме диабетической стопы / Н. В. Максимова [и др.] // Вестн. РАМН. 2014. Т. 69, № 11/12. С. 110–117. doi: 10.15690/vramn.v69i11-12.1192
7. Ярец, Ю. И. Методология микробиологического посева раневого отделяемого в рамках современных представлений о диагностике инфекционного процесса / Ю. И. Ярец, Н. И. Шевченко, В. Ф. Еремин // Лаборатор. служба. 2021. Т. 10, № 3. С. 33–42. doi: 10.17116/labs20211003133
8. Dinesh, K. A study on ESKAPE pathogens the bad bug with no drug / K. Dinesh, M. Karthick // Tropical J. Pathol. Microbiol. 2018 Apr-Jun. Vol. 4, N 2. P. 134–138. doi: 10.17511/jopm.2018.i02.02
9. Рожко, А. В. Метод микробиологической диагностики постратравматической раневой инфекции : инструкция по применению № 211-1215 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30.06.2016 г. / А. В. Рожко, Ю. И. Ярец, Н. И. Шевченко ; Респ. науч.-практ. центр радиацион. медицины и экологии человека. Гомель, 2015. 8 с.
10. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам [Электронный ресурс] : клин. рекомендации : версия 2018-03. Режим доступа: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>. Дата доступа: 29.07.2022.
11. Таблицы пограничных значений для интерпретации значений МПК и диаметров зон подавления роста [Электронный ресурс] : версия 10.0, действует с 01.01.2020 / Европ. ком. по определению чувствительности к антимикроб. препаратам. Режим доступа: <https://iacmac.ru/ru/docs/eucast/eucast-clinical-breakpoints-bacteria-10.0-rus.pdf>. Дата доступа: 29.07.2022.
12. Presence of the ica operon in clinical isolates of Staphylococcus epidermidis and its role in biofilm production / V. Cafiso [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. 2004 Dec. Vol. 10, N 12. P. 1081–1088. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.01024.x
13. Characteristics of and Virulence Factors Associated with Biofilm Formation in Clinical Enterococcus faecalis Isolates in China / J. X. Zheng [et al.] // Front. Microbiol. 2017 Nov. Vol. 8. 2338. doi: 10.3389/fmicb.2017.02338
14. Biofilm formation in enterococci: genotype-phenotype correlations and inhibition by vancomycin / A. Y. Hashem [et al.] // Sci. Rep. 2017 Jul. Vol. 7, N 1. 5733. doi: 10.1038/s41598-017-05901-0
15. The correlation between the presence of quorum sensing, toxin-antitoxin system genes and MIC values with ability of biofilm formation in clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa / S. Hemati [et al.] // Iran J. Microbiol. 2014 Jun. Vol. 6, N 3. P. 133–139.
16. Differences in biofilm mass, expression of biofilm-associated genes, and resistance to desiccation between epidemic and sporadic clones of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii sequence type 191 / G. N. Selasi [et al.] // PLoS One. 2016 Sep. Vol. 11, N 9. e0162576. doi: 10.1371/journal.pone.0162576
17. Nonrandom distribution of Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus in chronic wounds / M. Fazli [et al.] // J. Clin. Microbiol. 2009 Dec. Vol. 47, N 12. P. 4084–4089. doi: 10.1128/JCM.01395-09

Поступила 14.06.2022 г.

Принята в печать 10.08.2022 г.

References

1. Gelfanda BR, Kozlova RS, Kubyshkina VA, Khachatriana NN, red. Surgical skin and soft tissue infections. Russian national guidelines. 2-e pererab i dop. izd. Moscow, RF; 2015. 109 p. Available from: <http://nasci.ru/?id=3392&download=1>. [Accessed 29th July 2022]. (In Russ.)
2. Angel D, Swanson T, Sussman G, Shultz G, Ousey K, Keast D, et al. IWII: Wound infection in clinical practice. Available from: <https://www.woundsinternational.com/resources/details/iwii-wound-infection-clinical-practice>.

- [Accessed 29th July 2022].
3. Kallstrom G. Are Quantitative Bacterial Wound Cultures Useful? *J Clin Microbiol.* 2014 Aug;52(8):2753-6. doi: 10.1128/JCM.00522-14
 4. Clinical protocol for diagnosis and treatment of patients with surgical skin and soft tissue infections in the outpatient setting: pril k prikazu M-va zdravookhraneniya Resp Belarus', 28 iyunya 2013 g, № 749. V: Gos kom po standartizatsii Resp Belarus'. Natsional'nyi fond tekhnicheskikh normativnykh pravovykh aktov Respubliki Belarus'. Available from: <https://tnpa.by/#!/DocumentCard/420062/550762>. [Accessed 29th July 2022]. (In Russ.)
 5. Mitish VA, Paskhalova IuS, Munos Sepeda PA, Ushakov AA, Blatun LA, Borisov IV, i dr. Ultrasonic cavitation in the treatment of neuroischemic form of diabetic foot syndrome in the presence of biofilm forms of bacteria (literature review). *Rany Ranevye Infektsii Zhurn im prof BM Kostyuchenka.* 2020;7(3):20-30. (In Russ.) doi: 10.25199/2408-9613-2020-7-3-20-31
 6. Maksimova NV, Liundup A, Liubimov RO, Galina A, Nikolenko VN. Pathophysiological aspects of the wound healing process in normal and diabetic foot syndrome. *Vestn RAMN.* 2014;69(11-12):110-7. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn.v69i11-12.1192
 7. Yarets YuI, Shevchenko NI, Eremin VF. Methodology of microbiological culture of wound discharge within the framework of modern concepts of infectious process diagnosis. *Laborator Sluzhba.* 2021;10(3):33-42. (In Russ.) doi: 10.17116/labs20211003133
 8. Dinesh K, Karthick M. A study on ESKAPE pathogens the bad bug with no drug. *Tropical J Pathol Microbiol.* 2018 Apr-Jun;4(2):134-8. doi: 10.17511/jopm.2018.i02.02
 9. Rozhko AV, Yarets YuI, Shevchenko NI; Resp nauch-prakt tsentr radiatsionn meditsiny i ekologii cheloveka. Method of microbiological diagnosis of posttraumatic wound infection: instruktsiya po primeneniyu № 211-1215: utv M-vom zdravookhraneniya Resp Belarus' 30.06.2016 g. Gomel, RB; 2015. 8 p. (In Russ.)
 10. Determination of microbial sensitivity to antimicrobial agents: klin rekomendatsii: versiya 2018-03. Available from: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>. [Accessed 29th July 2022]. (In Russ.)
 11. Evrop kom po opredeleniyu chuvstvitel'nosti k antimikrob preparatam. Tables of boundary values for the interpretation of IPC values and diameters of growth suppression zones: versiya 10.0, deistvuet s 01.01.2020. Available from: <https://iacmac.ru/ru/docs/eucast/eucast-clinical-breakpoints-bacteria-10.0-rus.pdf>. [Accessed 29th July 2022].
 12. Cafiso V, Bertuccio T, Santagati M, Campanile F, Amicosante G, Perilli MG, et al. Presence of the ica operon in clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* and its role in biofilm production. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Dec;10(12):1081-8. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.01024.x
 13. Zheng J-X, Wu Y, Lin Z-W, Pu Z-Y, Yao W-M, Chen Z, et al. Characteristics of and Virulence Factors Associated with Biofilm Formation in Clinical *Enterococcus faecalis* Isolates in China. *Front Microbiol.* 2017 Nov;8:2338. doi: 10.3389/fmicb.2017.02338
 14. Hashem YA, Amin HM, Essam TM, Yassin AS, Aziz RK. Biofilm formation in enterococci: genotype-phenotype correlations and inhibition by vancomycin. *Sci Rep.* 2017 Jul;7(1):5733. doi: 10.1038/s41598-017-05901-0
 15. Hemati S, Azizi-Jalilian F, Pakzad I, Taherikalani M, Maleki A, Karimi S, et al. The correlation between the presence of quorum sensing, toxin-antitoxin system genes and MIC values with ability of biofilm formation in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Iran J Microbiol.* 2014 Jun;6(3):133-9.
 16. Selasi GN, Nicholas A, Jeon H, Na SH, Kwon HI, Kim YJ, et al. Differences in biofilm mass, expression of biofilm-associated genes, and resistance to desiccation between epidemic and sporadic clones of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* sequence type 191. *PLoS One.* 2016 Sep;11(9):e0162576. doi: 10.1371/journal.pone.0162576
 17. Fazli M, Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Jørgensen B, Andersen AS, Kroghfelt KA, et al. Nonrandom distribution of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in chronic wounds. *J Clin Microbiol.* 2009 Dec;47(12):4084-9. doi: 10.1128/JCM.01395-09

Submitted 14.06.2022

Accepted 10.08.2022

Сведения об авторах:

Ю.И. Ярец – к.м.н., доцент, зав. клинико-диагностической лабораторией, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8879-5079>

E-mail: artyut@mail.ru – Ярец Юлия Игоревна;

И.А. Славников – к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №2, Гомельский государственный медицинский университет, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6431-4090>.

Information about authors:

Y.I. Yarets – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8879-5079>

E-mail: artyut@mail.ru – Yuliya I. Yarets;

I.A. Slavnikov – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Surgical Diseases No. 2, Gomel State Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6431-4090>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.4.70>

Реактивация цитомегаловируса при тяжелых инфекционных поражениях дыхательных путей различной этиологии

В.В. Горбачёв, Т.И. Дмитраченко, В.М. Семёнов, С.К. Егоров

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

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №4. – С. 70-78.

Cytomegalovirus reactivation in severe respiratory infections of different etiology

V.U. Harbachou, T.I. Dmitrachenko, V.M. Semenov, S.K. Yahorau

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

Vestnik VGMU. 2022;21(4):70-78.

Резюме.

Целью настоящего исследования явилось установление частоты реактивации латентной цитомегаловирусной инфекции у пациентов с тяжелым инфекционным поражением дыхательных путей и определение характерных особенностей реактивации в зависимости от этиологии возбудителя. В исследование были включены 72 пациента с тяжелыми бактериальными и вирусными поражениями дыхательных путей. Реактивация цитомегаловируса (ЦМВ) определялась обнаружением ДНК в мокроте вместе с наличием IgG в плазме крови. В исследовании выявлены различия в частоте обнаружения ДНК ЦМВ в мокроте при пневмониях бактериальной, бактериально-вирусной и вирусной этиологий (36,1%, 50,0% и 20,0% соответственно), что указывает на возможность нозокомиальной бактериальной флоры являться фактором риска реактивации ЦМВ. Установлены статистически достоверные различия в сроках реактивации ЦМВ в мокроте в зависимости от этиологии поражения дыхательной системы. В группе моноинфекции COVID-19 положительные образцы мокроты обнаруживались в 1-7 дни (Me – 3,0 дня), в группе вирусно-бактериальных пневмоний – в 1-20 дни (Me – 10,0 дня) и в группе бактериальных пневмоний – в 1-52 дни (Me – 20,0 дня). Отмечены характерные особенности динамики вирусной нагрузки ЦМВ в мокроте пациентов с вирусными и бактериальными поражениями дыхательных путей, отражающие иной механизм реактивации ЦМВ при COVID-19.

Ключевые слова: цитомегаловирус, реактивация, COVID-19, пневмония, сепсис, иммуносупрессия, мокрота.

Abstract.

The present study is aimed at determining the frequency and the characteristic features of reactivation of latent cytomegalovirus infection in patients with severe respiratory infections depending on the etiology of the pathogen. The study included 72 patients with severe bacterial and viral respiratory tract lesions. Cytomegalovirus (CMV) reactivation was determined by the detection of DNA in sputum together with the presence of IgG in blood plasma. The study found differences in the frequency of CMV reactivation in sputum of bacterial, bacterial-viral, and viral pneumonia (36.1%, 50.0%, and 20.0%, respectively). These results indicate that nosocomial bacterial flora may be a risk factor for CMV reactivation. Statistically significant differences were also found in the period of CMV reactivation depending on the etiology of the respiratory tract lesion. In the COVID-19 patients CMV was found in their sputum on days 1-7 (Me 3.0 days), in the bacterial-viral group – on days 1-20 (Me 10.0 days), and in the bacterial pneumonia group – on days 1-52 (Me – 20.0 days). Characteristic features in the dynamics of CMV viral load in the sputum of patients with different etiology of respiratory infections are described. The results indicate a different mechanism of CMV reactivation in case of COVID-19.

Keywords: cytomegalovirus, reactivation, COVID-19, pneumonia, sepsis, immunosuppression, sputum.

Введение

На сегодняшний день хорошо известно о широком распространении цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в человеческой популяции. Доля взрослого населения с наличием антител против цитомегаловируса (ЦМВ) варьирует от 40 до 100 процентов [1]. Факторы, оказывающие иммуносупрессивное влияние, у пациентов в критическом состоянии могут приводить к реактивации ЦМВ, сопровождающейся репликацией вируса, что способствует переходу от латенции к манифестации заболевания и появлению вируса в крови и других средах и тканях организма.

Несмотря на вовлечение в патологический процесс при клинической манифестации ЦМВИ целого ряда органов и систем, данные о частоте поражений легких, обусловленных ЦМВ, у иммунокомпетентных больных в критическом состоянии немногочисленны и часто противоречивы. Это объясняется сложностью клинической диагностики, особенно в случаях интубации трахеи, вызванной другими причинами. В некоторых исследованиях показано, что этиологическая роль ЦМВ в развитии вентилятор-ассоциированной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у иммунокомпетентных пациентов в критическом состоянии может достигать 50% [2]. Как было установлено, реактивация ЦМВИ может привести к высвобождению легочного IL-11, секреции цитокинов с фиброгенетическими свойствами, что способствует развитию ОРДС. Это позволяет объяснить более длительную продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также более высокую заболеваемость нозокомиальной пневмонией у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [3]. Недавно проведенные исследования позволили установить реактивацию ЦМВИ у 27% иммунокомпетентных пациентов с ОРДС, что сопровождалось значительным увеличением летальности в ОРИТ [4, 5].

Решение вопроса о влиянии ЦМВИ на течение COVID-19 имеет важнейшее значение. Сегодня имеются лишь фрагментарные данные о возможности и частоте реактивации ЦМВ у пациентов с COVID-19 [6, 7]. В то же время известно, что возраст при COVID-19 является самостоятельным фактором риска тяжелого течения заболевания при одинаковых иных факторах риска и сопутствующих патологиях (ожирение, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь

сердца, сахарный диабет и т.д.). Увеличивающаяся с возрастом инфицированность ЦМВ и тяжесть заболевания при COVID-19, по мнению некоторых ученых, могут указывать на способность ЦМВ оказывать отягощающий эффект на течение коронавирусной инфекции [8]. Кроме того, известно, что ЦМВИ может приводить к развитию пневмоний интерстициального характера и ОРДС, что в случае COVID-19 может оставаться незамеченным ввиду схожести клинических проявлений [9, 10, 11]. Также остается нерешенным вопрос, ограничивается ли реактивация ЦМВ только легкими или носит генерализованный характер.

В связи с вышеперечисленным, целью настоящего исследования явилось установление реактивации латентной цитомегаловирусной инфекции у пациентов с тяжелым инфекционным поражением дыхательных путей и определение характерных особенностей реактивации в зависимости от этиологии возбудителя.

Материал и методы

В исследование были включены 72 пациента обоих полов с тяжелыми бактериальными и вирусно-бактериальными инфекциями дыхательных путей, сопровождающимися тяжелым течением и длительностью госпитализации более 5 дней. Латентность ЦМВ подтверждалась обнаружением IgG к ЦМВ при отсутствии клинических проявлений активной инфекции ЦМВ, что исключало возможность первичной инфекции. Все пациенты, включенные в исследование, имели антитела (IgG) к ЦМВ. Критерием реактивации ЦМВ в нашем исследовании было обнаружение ДНК ЦМВ в мокроте в сочетании с ранее определенным присутствием специфических IgG в плазме крови. Критериями исключения являлись наличие ВИЧ-инфекции, прием иммуносупрессивных агентов, высоких доз кортикостероидов в режиме пульс-терапии, также исключались реципиенты органов или стволовых клеток, онкологические пациенты, проходившие курсы гормональной и/или лучевой терапии в предыдущие 12 месяцев.

Набор пациентов в исследование и забор биологических материалов выполнялись на базах отделений реанимации и интенсивной терапии УЗ «Витебская областная клиническая инфекционная больница», УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»,

УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр»; отделении торакальной хирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница».

Лабораторная часть работы выполнялась на базах молекулярно-генетической лаборатории кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет», молекулярно-генетической лаборатории научно-производственного предприятия «Сивитал» (г. Витебск, Беларусь).

Выделение ДНК из биологического материала осуществляли колоночным методом, реакция амплификации проводилась разработанной и зарегистрированной в Республике Беларусь тест-системой для обнаружения и количественного определения ДНК ЦМВ в биологических субстратах методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени («Сивитал», Витебск, Республика Беларусь) согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью электронных таблиц Excel 2013 («Microsoft», Редмонд, США), пакета прикладных программ Statistica 10.0 («StatSoft», Раунд-Рок, США), GraphPad Prism 8.0.1 («GraphPad Software Inc.», Калифорния, США).

В анализе применялись методы дескриптивной, непараметрической статистики. В качестве показателей центральной тенденции значений изучаемых признаков использовали медиану (Me) и межквартильный размах (MP). Для оценки вероятности наступления событий проводился анализ выживаемости Kaplan-Meier с последующей статистической обработкой методами Mantel-Cox

test и Gehan-Breslow-Wilcoxon test. Для моделирования экспериментальных данных использовался метод линейного регрессионного анализа. За статистически значимое принималось р-значение, номинально меньшее 0,05.

Все процедуры, проводимые в исследованиях с участием людей, соответствовали этическим нормам институционального и/или национального исследовательского комитета и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим поправкам или сопоставимым этическим стандартам. Исследование получило одобрение независимого комитета по этике клинических исследований УО «ВГМУ».

Результаты и обсуждение

При количественном определении ДНК ЦМВ в мокроте при бактериальных и вирусных поражениях дыхательных путей был проведен анализ обследования 72 пациентов в критическом состоянии с тяжелыми инфекционными поражениями дыхательных путей. Анализ ставил целью определить частоту, сроки обнаружения и величину вирусной нагрузки ЦМВ в мокроте в зависимости от этиологического фактора поражения легких. Для этого пациенты были распределены на 3 группы согласно этиологии пневмонии: бактериальной, вирусной (COVID-19) и вирусно-бактериальной. В группы были включены 36, 20 и 16 пациентов соответственно (рис. 1).

Анализ показал, что ДНК ЦМВ в мокроте была обнаружена у 13 из 36 пациентов (36,1%) с бактериальными пневмониями (рис. 2А) и у 12 из 36 (33,3%) при COVID-19, причем в группе па-

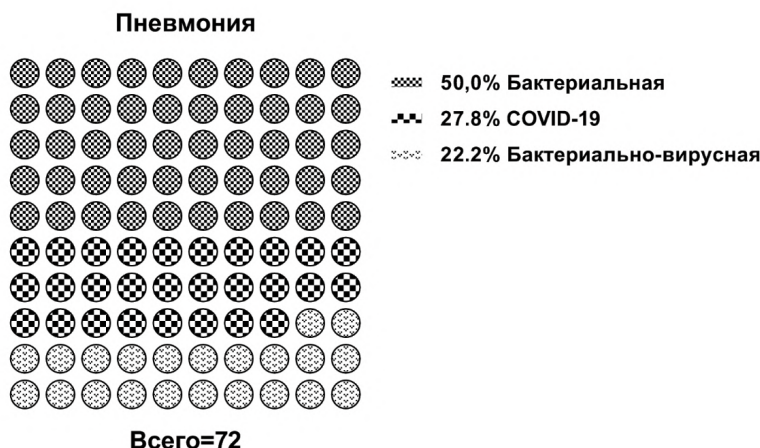
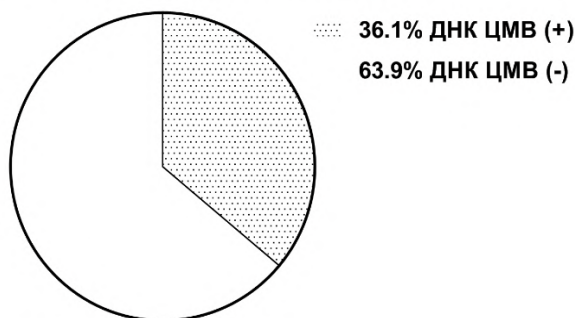


Рисунок 1 – Этиологическая структура пневмоний

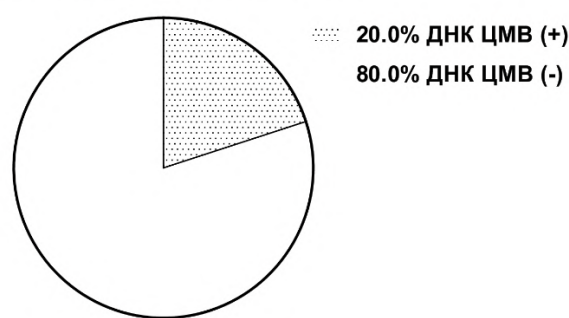
Пневмонии бактериальной этиологии



Образцы мокроты, n=36

А

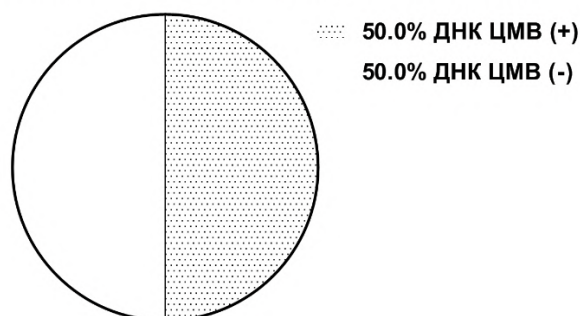
Пневмонии вирусной этиологии



Образцы мокроты, n=20

Б

Пневмонии бактериально-вирусной этиологии



Образцы мокроты, n=16

В

Рисунок 2 – Реактивация цитомегаловируса в мокроте пациентов с пневмониями различной этиологии

циентов с моноинфекцией COVID-19 ДНК ЦМВ была обнаружена только у 4 из 20 (20%) пациентов (рис. 2Б), а в группе вирусно-бактериальных пневмоний – у 8 из 16 (50,0%) (рис. 2В).

Полученные данные указывают на то, что, во-первых, при пневмониях бактериальной этиологии частота обнаружения ДНК ЦМВ оказалась более высокой, чем при вирусной, а, во-вторых, присоединение нозокомиальной бактериальной флоры может расцениваться как фактор риска более частого обнаружения ДНК ЦМВ в мокроте, являющегося вероятным признаком реактивации ЦМВ у пациентов с вирусным поражением легких.

Распределение значений уровня ДНК ЦМВ представлено ниже (рис. 3).

Как показал анализ, при бактериальных пневмониях ДНК ЦМВ обнаруживалась не только более часто, но и вирусная нагрузка ЦМВ принимала наибольшие значения. Ме вирусной нагрузки ЦМВ в группе бактериальных пневмоний

составила 1180,2 МЕ/мл с МР 91,2-6970,0 МЕ/мл, в группе COVID-19 Ме составила 112,7 МЕ/мл с МР 27,2-208,4 МЕ/мл, в группе вирусно-бактериальных пневмоний – 71,2 МЕ/мл с МР 25,1-753,9 МЕ/мл.

Сроки обнаружения ДНК ЦМВ в мокроте различались в зависимости от этиологии инфекционного процесса в легких. Четко определить сроки вовлечения легких в патологический процесс при COVID-19 не представлялось возможным, поскольку КТ-исследование зачастую проводилось уже при поступлении в стационар. В связи с этим, более корректным, на наш взгляд, за начало отсчета было принимать день, когда у пациентов с уже развившейся пневмонией возникало ухудшение состояния до критического. Результаты анализа представлены ниже (рис. 4).

При анализе была обнаружена тенденция к сокращению сроков обнаружения ДНК ЦМВ в мокроте при пневмонии вирусного характера.

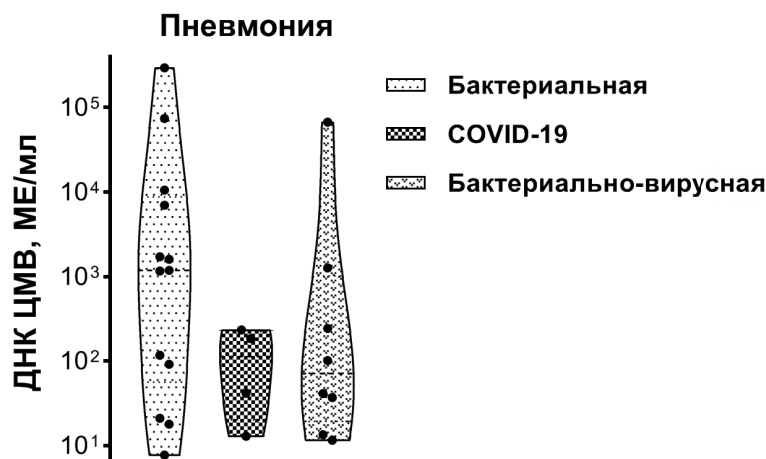


Рисунок 3 – Распределение значений ДНК ЦМВ (МЕ/мл) в мокроте пациентов с пневмониями различных этиологий

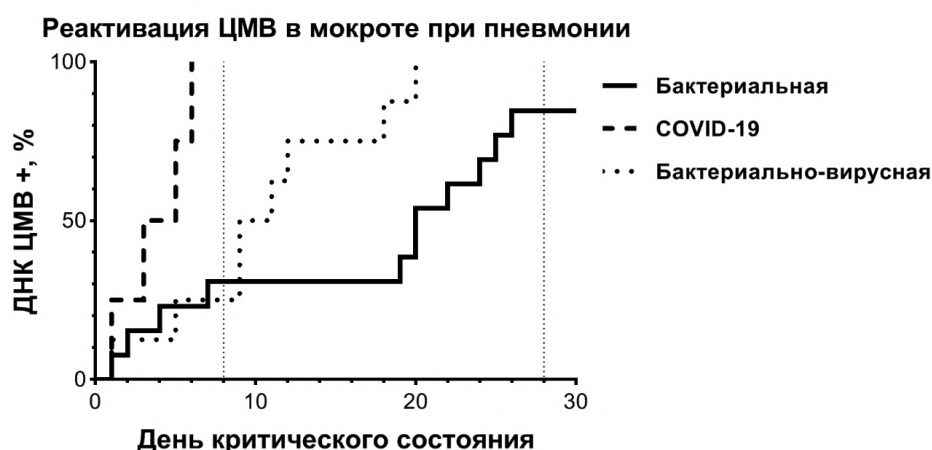


Рисунок 4 – Сроки обнаружения ДНК цитомегаловируса в мокроте пациентов с пневмониями различной этиологии

Так, в группе моноинфекции COVID-19 положительные образцы мокроты обнаруживались в сроки с 1 по 7 день критического состояния (МР 1,5-5,5 дня, Ме – 3,0 дня), в группе вирусно-бактериальных пневмоний – с 1 по 20 день (МР 7,0-15,0 дни, Ме – 10,0 дня) и в группе бактериальных пневмоний – с 1 по 52 день с МР 7,0-25,0 и Ме – 20,0 дня. Методы Mantel-Cox и Gehan-Breslow-Wilcoxon выявили статистически значимые различия между тремя группами ($p=0,002$ и $p=0,01$ соответственно).

При анализе зависимости вирусной нагрузки ЦМВ в мокроте от времени после наступления критического состояния были также обнаружены некоторые различия у пациентов ковидного (рис. 5А) и нековидного (рис. 5Б) профилей.

Как следует из построенных регрессионных моделей (использовался метод линейного регрессионного анализа), ДНК ЦМВ в мокроте у пациентов с COVID-19 свои наиболее высокие значения принимает в ранние сроки (первые 10 дней после наступления критического состояния), медленно и постепенно снижаясь с увеличением сроков критического состояния ($\text{slope}=-0,029$) (рис. 5А). У пациентов с бактериальной инфекцией (сепсис, несептические критические пациенты с инфекционным поражением дыхательных путей) ДНК ЦМВ в мокроте, напротив, имеет тенденцию к росту со временем ($\text{slope}=0,023$, рис. 5Б).

Полученные результаты указывают на иной механизм реактивации ЦМВ в мокроте при

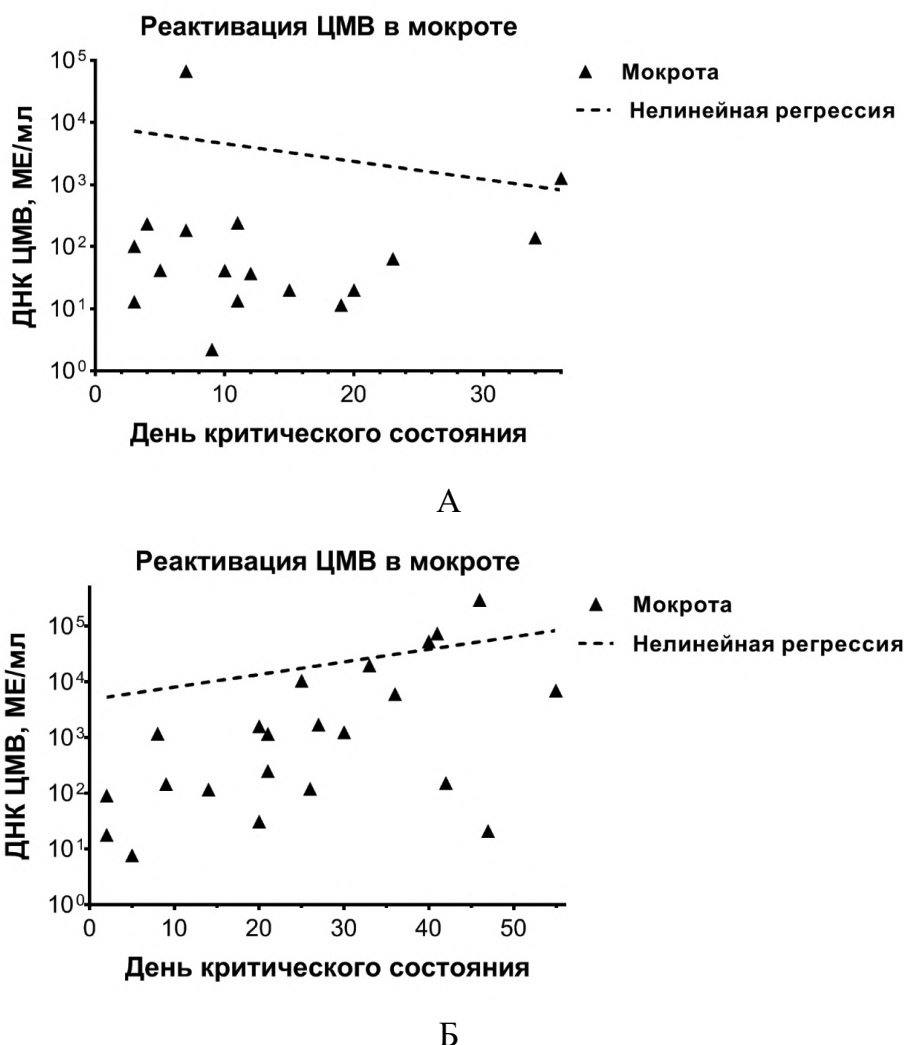


Рисунок 5 – Вирусная нагрузка цитомегаловируса в мокроте в зависимости от сроков обнаружения ДНК цитомегаловируса у пациентов с (А) и без (Б) COVID-19

COVID-19, который может объясняться патогенетическими особенностями, происходящими при COVID-19 и описанными в некоторых других исследованиях. Например, в исследовании пациентов с пневмониями коронавирусной и некоронавирусной этиологии изучался состав транскриптомов и факторов хемоаттракции иммунных клеток в образцах бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [12]. В результате в образцах пациентов с COVID-19 были обнаружены характерные особенности. Во-первых, при COVID-19 преобладающими клетками в БАЛ были моноциты и Т-лимфоциты (CD4+ и CD8+), в то время как у пациентов с нековидной патологией доминировали нейтрофилы. Во-вторых, в альвеолярных макрофагах, инфицированных SARS-CoV-2, активно экспрессировались гены белков, привлекающих

моноциты и Т-клетки в очаг; в 67% альвеолярных макрофагов была обнаружена РНК SARS-CoV-2, а в 38% из них была обнаружена как (+), так и (-) цепь РНК, что подтверждало репликативную активность вируса. Из этого следует вывод, что инфицирование альвеолярных макрофагов SARS-CoV-2 является триггером к выработке ими хемокинов. В-третьих, РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в том числе в тканевых резидентных альвеолярных макрофагах 2 подтипа (TRAM2) и альвеолярных макрофагах моноцитарного происхождения 2 подтипа (MoAM2). Зараженные вирусом альвеолярные макрофаги в большей степени экспрессировали хемокины и цитокины, которые привлекали моноциты и Т-лимфоциты. В настоящее время патогенез поражения альвеол при COVID-19 представляется в следующем

виде. На начальных этапах заболевания SARS-CoV-2 реплицируется в клетках верхних дыхательных путей, в последующем опускаясь в нижние дыхательные пути и альвеолы. В альвеолах SARS-CoV-2 проникает в пневмоциты 2 рода и резидентные альвеолярные макрофаги. Инфицированные альвеолярные макрофаги экспрессируют хемокины, которые привлекают в альвеолы Т-лимфоциты, направленные на противовирусный ответ. Рекрутированные Т-лимфоциты выделяют ИФН- γ , который замыкает патологический круг и активирует инфицированные резидентные альвеолярные макрофаги, приводя к выделению дополнительных порций хемокинов.

В последующем в результате инфицирования резидентные альвеолярные макрофаги погибают, и в альвеолы привлекаются макрофаги моноцитарного происхождения, которые также инфицируются SARS-CoV-2, увеличивая площадь поражения легочной паренхимы и утяжеляя течение заболевания [13, 12]. Полученные нами данные показывают, что именно привлекаемые макрофаги моноцитарного происхождения, несущие в себе латентный ЦМВ, могут быть реактивированы в результате воспалительной реакции в легочной ткани. При COVID-19 наиболее значимыми цитокинами, опосредующими каскад реакций, являются ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α . Промотор гена ЦМВ IE содержит элементы, которые активируются ФНО- α [14]. Таким образом, ФНО- α , выделяющийся локально при COVID-19, может напрямую стимулировать активацию промотора гена IE и запускать реактивацию ЦМВ.

Заключение

В проведенном исследовании было выявлено, что частота обнаружения ДНК ЦМВ в мокроте при пневмониях бактериальной и бактериально-вирусной этиологиях оказалась существенно выше (36,1% и 50,0% соответственно), чем при поражениях легких, вызванных SARS-CoV-2 (20%), что указывает на возможность нозокомиальной бактериальной флоры являться фактором риска реактивации ЦМВ. При анализе сроков развития реактивации было выявлено, что ДНК ЦМВ у пациентов с вирусными и вирусно-бактериальными пневмониями обнаруживается на более ранних сроках и в более высоких значениях после наступления критического состояния, чем при бактериальных пневмониях. Динамика вирусной нагрузки ЦМВ в мокроте у пациентов

с бактериальными пневмониями, напротив, показывает постепенное увеличение с течением времени. Статистический анализ сроков реактивации указал на достоверность различий (методы Mantel-Cox и Gehan-Breslow-Wilcoxon составили $p=0,002$ и $p=0,01$ соответственно).

Обнаруженные особенности указывают на иной механизм реактивации ЦМВ в мокроте при COVID-19, который может объясняться патогенетическими особенностями, происходящими при COVID-19: многократным усилением рекрутирования моноцитов, инфицированных ЦМВ, в альвеолы, и созданием условий, благоприятных для реактивации ЦМВИ, находящимися в месте привлечения хемокинами. Дальнейшие исследования должны быть направлены на количественное определение вирусной нагрузки ЦМВ у этой группы пациентов и поиск клинико-лабораторных различий в зависимости от уровня вирусной нагрузки ЦМВ в мокроте с целью выявления групп наибольшего риска и своевременного назначения ЦМВ-противовирусной терапии.

Литература

1. Krech, U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world / U. Krech // Bull. World Health Organ. 1973. Vol. 49, N 1. P. 103–106.
2. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients / L. Papazian [et al.] // Crit. Care Med. 2007 Mar. Vol. 35, N 3. P. 755–762. doi: 10.1097/01.CCM.0000257325.88144.30
3. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences / S. Jaber [et al.] // Chest. 2005 Jan. Vol. 127, N 1. P. 233–241. doi: 10.1378/chest.127.1.233
4. Cytomegalovirus reactivation and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome / D. S. Y. Ong [et al.] // Intensive Care Med. 2016 Mar. Vol. 42, N 3. P. 333–341. doi: 10.1007/s00134-015-4071-z
5. Реактивация цитомегаловирусной инфекции у пациентов в критическом состоянии / Т. И. Дмитраченко [и др.] // Вестн. ВГМУ. 2018. Т. 17, № 3. С. 25–37. doi: 10.22263/2312-4156.2018.3.25
6. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients / P. Le Balc'h [et al.] // Crit. Care. 2020 Aug. Vol. 24, N 1. P. 530. doi: 10.1186/s13054-020-03252-3
7. SARS-CoV-2 infection as a risk factor for herpesviridae reactivation: consider the potential influence of corticosteroid therapy / P. M. Honore [et al.] // Crit. Care. 2020. Vol. 24, N 1. P. 623. doi: 10.1186/s13054-020-03349-9
8. Moss, P. "The ancient and the new": is there an interaction between cytomegalovirus and SARS-CoV-2 infection? / P. Moss // Immun. Ageing. – 2020 May. Vol. 17. P. 14. doi: 10.1186/s12979-020-00185-x
9. Imlay, H. Current Understanding of Cytomegalovirus Reactivation in Critical Illness / H. Imlay, A. P. Limaye //

- J. Infect. Dis. 2020 Mar. Vol. 221, suppl. 1. P. S94–S102. doi: 10.1093/infdis/jiz638
10. Detection of herpes viruses by multiplex and real-time polymerase chain reaction in bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome / R. Tachikawa [et al.] // Respiration. 2014. Vol. 87, N 4. P. 279–286. doi: 10.1159/000355200
 11. Virus-induced acute respiratory distress syndrome: epidemiology, management and outcome / C.-É. Luyt [et al.] // Presse Med. 2011 Dec. Vol. 40, N 12, pt. 2. P. E561–E568. doi: 10.1016/j.lpm.2011.05.027
 12. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia / R. A. Grant [et al.] // Nature. 2021 Feb. Vol. 590, N 7847. P. 635–641. doi: 10.1038/s41586-020-03148-w
 13. COVID-19: Immunology, Immunopathogenesis and Potential Therapies / A. Bhardwaj [et al.] // Int. Rev. Immunol. 2022. Vol. 41, N 2. P. 171–206. doi: 10.1080/08830185.2021.1883600
 14. Tumor Necrosis Factor Alpha Induces Reactivation of Human Cytomegalovirus Independently of Myeloid Cell Differentiation following Posttranscriptional Establishment of Latency / E. Forte [et al.] // mBio. 2018 Sep. Vol. 9, N 5. e01560-18. doi: 10.1128/mBio.01560-18

Поступила 15.06.2022 г.

Принята в печать 10.08.2022 г.

References

1. Krech U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. Bull World Health Organ. 1973;49(1):103-6.
2. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. Crit Care Med. 2007 Mar;35(3):755-62. doi: 10.1097/01.CCM.0000257325.88144.30
3. Jaber S, Chanques G, Borry J, Souche B, Verdier R, Perrigault P-F, et al. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. Chest. 2005 Jan;127(1):233-41. doi: 10.1378/chest.127.1.233
4. Ong DSY, Spitoni C, Klouwenberg PMCK, Lunel FMV, Frencken JF, Schultz MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 2016 Mar;42(3):333-341. doi: 10.1007/s00134-015-4071-z
5. Dmitrachenko TI, Gorbachev VV, Semenov VM, Zenkova SK, Shpigun NV. Reactivation of cytomegalovirus infection in critically ill patients. Vestn VGMU. 2018;17(3):25-37. (In Russ.) doi: 10.22263/2312-4156.2018.3.25
6. Le Balc'h P, Pinceaux K, Pronier C, Seguin P, Tadié J-M, Reizine F. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. Crit Care. 2020 Aug;24(1):530. doi: 10.1186/s13054-020-03252-3
7. Honore PM, Gutierrez LB, Kugener L, Redant S, Attou R, Gallerani A, et al. SARS-CoV-2 infection as a risk factor for herpesviridae reactivation: consider the potential influence of corticosteroid therapy. Crit Care. 2020 Oct 22;24(1):623. doi: 10.1186/s13054-020-03349-9
8. Moss P. “The ancient and the new”: is there an interaction between cytomegalovirus and SARS-CoV-2 infection? Immun Ageing. 2020 May;17:14. doi: 10.1186/s12979-020-00185-x
9. Imlay H, Limaye AP. Current Understanding of Cytomegalovirus Reactivation in Critical Illness. J Infect Dis. 2020 Mar;221(suppl 1):S94-102. doi: 10.1093/infdis/jiz638
10. Tachikawa R, Tomii K, Seo R, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, et al. Detection of herpes viruses by multiplex and real-time polymerase chain reaction in bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. Respiration. 2014;87(4):279-86. doi: 10.1159/000355200
11. Luyt C-É, Combes A, Trouillet J-L, Nieszkowska A, Chastre J. Virus-induced acute respiratory distress syndrome: epidemiology, management and outcome. Presse Med. 2011 Dec;40(12 Pt 2):e561-8. doi: 10.1016/j.lpm.2011.05.027
12. Grant RA, Morales-Nebreda L, Markov NS, Swaminathan S, Querrey M, Guzman ER, et al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. Nature. 2021 Feb;590(7847):635-641. doi: 10.1038/s41586-020-03148-w
13. Bhardwaj A, Sapra L, Saini C, Azam Z, Mishra PK, Verma B, et al. COVID-19: Immunology, Immunopathogenesis and Potential Therapies. Int Rev Immunol. 2022;41(2):171-206. doi: 10.1080/08830185.2021.1883600
14. Forte E, Swaminathan S, Schroeder MW, Kim JY, Terhune SS, Hummel M. Tumor Necrosis Factor Alpha Induces Reactivation of Human Cytomegalovirus Independently of Myeloid Cell Differentiation following Posttranscriptional Establishment of Latency. mBio. 2018 Sep;9(5):e01560-18. doi: 10.1128/mBio.01560-18

Submitted 15.06.2022

Accepted 10.08.2022

Сведения об авторах:

В.В. Горбачёв – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-5050-0386>

E-mail: gorvik_1994@mail.ru – Горбачёв Виктор Владимирович;

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

В.М. Семёнов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой 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.

Information about authors:

V.U. Harbachou – 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, <https://orcid.org/0000-0001-5050-0386>

E-mail: gorvik_1994@mail.ru – Viktor U. Harbachou;

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;

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;

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.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.4.79>

Нейропсихологическое тестирование как скрининговый метод диагностики когнитивно-аффективного мозжечкового синдрома у пациентов с вертебробазилярной недостаточностью

Д.В. Турлюк¹, В.А. Янушко², В.Я. Хрыщанович¹, С.А. Алексеев¹, О.Ф. Кардаш¹, Т.В. Свинковская³, Н.А. Пинчук³, М.А. Кругликова³, Э.Г. Кордзахия⁴

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

³Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, г. Минск, Республика Беларусь

⁴5-я городская клиническая больница, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №4. – С. 79-88.

Neuropsychological testing as a screening method for diagnosing cognitive-affective cerebellar syndrome in patients with vertebrobasilar insufficiency

D.V. Turlyuk¹, V.A. Yanushko², V.Y. Khryshchanovich¹, S.A. Alekseev¹, O.F. Kardash¹, T.V. Svinkovskaya³, N.A. Pinchuk³, M.A. Kruglikova³, E.G. Kordzakhia⁴

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus

³Republican Scientific and Practical Centre of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus

⁴The 5th City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(4):79-88.

Резюме.

Изучение когнитивного дефицита у пациентов с мозжечковой патологией привело в 1998 году к открытию Дж. Шахманом и Дж. Шерманом когнитивно-аффективного мозжечкового синдрома (КАМС). Однако остается не выясненным вопрос о наличии КАМС у пациентов с нарушениями кровообращения в задней черепной ямке с клиническими проявлениями мозжечковой дисфункции.

Цель – оценить наличие и степень выраженности КАМС у пациентов с хронической вертебробазилярной недостаточностью (ВБН), вызванной экстравазальной компрессией позвоночных артерий в костном канале.

Материал и методы. В исследование включено 114 пациентов с системными и несистемными головокружениями. Пациенты разделены на группы. Первая группа – 61 пациент с выраженным когнитивным дефицитом, вторая – 53 пациента с умеренным когнитивным дефицитом, третья группа – 20 здоровых человек. Средний возраст составил $48,1 \pm 0,8$ года (43% муж.). Тесты проводились по шкалам Тинетти и оригинальной шкале ВБН. Для оценки КАМС проводилось тестирование с использованием тестов Фолстейн, Лурия, Бурдона.

Результаты. Пациенты с ВБН испытывали дефицит контроля внимания, эмоционального контроля, имели симптомы аутистического спектра, симптомы психозного спектра и дефицит социальных навыков. Выявлено, что степень проявления когнитивного дефицита в группах пациентов зависела от выраженности симптомов ВБН. Прямая корреляционная зависимость между степенью когнитивных нарушений и степенью клинических проявлений ВБН составила 0,68 (r).

Заключение. Недостаточность кровообращения в задней черепной ямке сопровождается достоверным снижением когнитивной функции на фоне атаксии и других, специфических для мозжечкового поражения симптомов, верифицированных шкалами Тинетти и оригинальной шкалой ВБН.

Ключевые слова: синдром Шахманна, мозжечок, вертебробазилярная недостаточность, позвоночные артерии, сонные артерии.

Abstract.

The study of cognitive deficits in patients with cerebellar pathology led in 1998 to the discovery by J. Schmahmann and J. Sherman of the cognitive-affective cerebellar syndrome (CACS). However, the question of the presence of CACS in patients with circulatory disorders in the posterior cranial fossa with clinical manifestations of cerebellar dysfunction remains unclear.

Objectives. To assess the presence and severity of CACS in patients with chronic vertebrobasilar insufficiency (VBI) caused by extravasal compression of the vertebral arteries in the bone canal.

Material and methods. The study included 114 patients with systemic and non-systemic dizziness. Patients were divided into groups. The first group consisted of 61 patients with severe cognitive deficits, the second group was composed of 53 patients with moderate cognitive deficits, the third group consisted of 20 healthy people. The average age was 48.1 ± 0.8 years (43% – males). The tests were conducted according to the Tinetti scales and the original VBI scale. To assess CACS, testing was carried out using the Folstein, Luria, Bourdon tests.

Results. Patients with VBI experienced attention deficits, emotional control deficits, had autism spectrum symptoms, psychotic spectrum symptoms, and social skills deficits. The degree of cognitive deficit manifestation in the groups of patients was found to depend on the severity of VBI symptoms. The direct correlation between the degree of cognitive impairments and the degree of clinical manifestations of VBI made up 0.68 (r).

Conclusions. Circulatory insufficiency in the posterior cranial fossa is accompanied by a significant decrease in cognitive function against the background of ataxia and other symptoms specific for cerebellar damage, verified by the Tinetti scales and the original VBI scale.

Keywords: *Schmahmann's syndrome, cerebellum, vertebrobasilar insufficiency, vertebral arteries, carotid arteries.*

Введение

В 1998 году Дж. Шмахманн и Дж. Шерман описали значительный нейропсихологический дефицит у 20 пациентов с изолированными поражениями мозжечка. Данное явление не могло быть объяснено сопутствующим поражением других отделов головного мозга. Поэтому авторы предложили вынести в отдельную патологическую единицу выявленное ими состояние. Они назвали его когнитивно-аффективным мозжечковый синдром (КАМС), характеризующимся нарушениями исполнительной функции, нарушением зрительно-пространственного восприятия, изменением личности, языковыми трудностями, приводящими к общему снижению интеллектуального функционирования [1-3].

Мозжечок в течение многих десятилетий считался чисто моторным регулятором, и неврологическое обследование мозжечковых расстройств долгое время было направлено исключительно на глазодвигательные нарушения, речевой моторный дефицит, нарушение координации движений конечностей и трудности с осанкой/походкой [4]. Существование КАМС на сегодняшний момент уже установленный факт. Это хорошо описанный синдром как у отдельных пациентов, так и в сериях случаев. При этом низкая частота выявляемости и невыраженная тяжесть клинического проявления КАМС могут объяснить, почему данный

синдром не нашел прочного основания в рутинной клинической практике.

Для фиксации когнитивной дисфункции у пациентов с различными поражениями мозжечка необходимо во-первых, исключить сопутствующую патологию других отделов головного мозга; во-вторых, установить наличие дефицита умственной деятельности. При этом определение когнитивных нарушений крайне затруднено из-за индивидуального характера образования человека, возрастных и культурных особенностей пациента. В-третьих, и самое главное, нейропсихологические тесты, как правило, не проводятся у пациентов с расстройством мозжечковой функции. Следовательно, не обращается внимание на тонкий нейропсихологический дефицит и не распознается КАМС [5, 6]. Благодаря открытию синдрома Шмахманна, стало возможным определить зоны мозжечка, ответственные за ту или иную его функцию (рис. 1) [7].

Для скрининга когнитивных нарушений чаще всего рекомендуют шкалу краткой оценки психического статуса — Mini Mental State Examination (MMSE) и Монреальскую когнитивную шкалу — Montreal Cognitive Assessment (MoCA) или по автору — шкалы Фолстейн. В настоящей работе нами использовались дополнительно тесты Лурья, Бурдона [8, 9].

Целью нашего исследования было оценить наличие и степень выраженности когнитивно-аф-

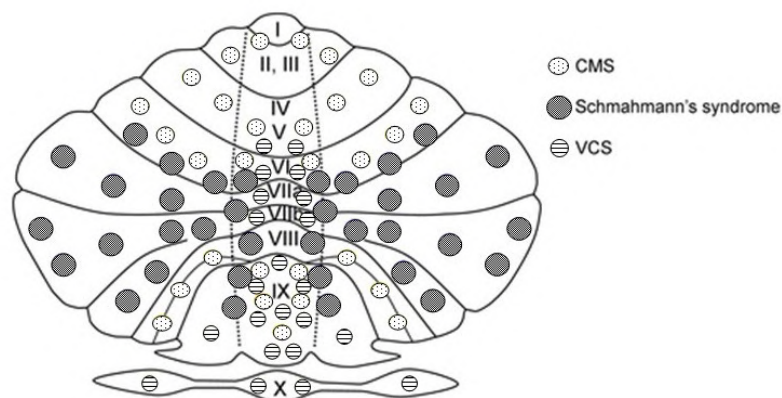


Рисунок 1 – Иллюстрация развернутого мозжечка с 10 долями (от I до X по классификации Ларселла). Цветами отмечены области мозжечка, участвующие в моторном синдроме (оранжевый), в синдроме Шмахманна (синий) и в вестибуло-мозжечковом синдроме (зеленый); CMS – cerebellar motor syndrome, VCS – vestibulo-cerebellar syndrome [7].

фективного синдрома у пациентов с хронической вертебробазилярной недостаточностью, вызванной экстравазальной компрессией позвоночных артерий в костном канале.

Материал и методы

В исследование включено 114 пациентов с системными и несистемными головокружениями, обследованных в ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» и ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (РНПЦК) за период с 2003 по 2017 гг. Обследование и лечение проводилось в рамках научно-исследовательского проекта, финансируемого комитетом по науке Министерства здравоохранения Республики Беларусь и одобренного этическим комитетом РНПЦК. Средний возраст обследуемых составил $48,1 \pm 0,8$ года (43% муж.). Патология ЛОР органов и вестибулопатии исключалась у пациентов до момента включения их в исследование. Всем пациентам с клиническими проявлениями ВБН проводились магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, скintiграфия головного мозга с Tc99, транскраниальная доплерография с тестами.

МРТ признаками ВБН, вызванной экстравазальной компрессией ПА в V2-V3 считали: отсутствие обеих ЗСА или одной ЗСА с гипоплазией второй; наличие остеофитов (уровни C4-C5 и C5-C6), фиброзных полос на входе в ПА в поперечный канал и на уровне V3 с тесным контактом с ПА и/или её сдавлением; наличие костной маль-

формации краниоцервикального соединения; сужение просвета ПА в V2-V3 сегментах более чем на 50% при контрастировании с гадолинием.

Ультразвуковыми критериями включения пациентов в исследование являлись: снижение скорости кровотока по ПА V3-V4 более 50% от исходного; наличие индекса задержки дыхания $< 0,7$ при гиперкапнической пробе и пробе Де Клейна; снижение прироста скорости кровотока менее 20% при фотопробе в основной артерии; снижение резерва кровотока при пробе с дипиридомолом на 20% и более.

Сцинтиграфическим критерием значимого нарушения перфузии в вертебробазилярном бассейне считали снижение накопления Tc99 в ткани мозга в затылочной области более 20% от базального при пробе Де Клейна.

Для оценки степени клинических проявлений вертебробазилярной недостаточности все пациенты тестировались по шкалам Тинетти и оригинальной шкале ВБН [10, 11]. Для оценки КАМС у пациентов с ВБН проводилось тестирование с использованием тестов Фолстейна, Лурия, Бурдона [12, 13]. Эти тесты предназначались для оценки состояния памяти испытуемых, утомляемости, активности внимания и других когнитивных нарушений. Наличие достоверных изменений во всех вышеперечисленных тестах позволяет предполагать у пациентов с ВБН синдром нейропсихологического дефицита (КАМС). Для контроля была набрана группа из 20 здоровых человек (15 муж., $46 \pm 3,7$ года), сопоставимых по уровню образования.

Статистическая обработка данных проводи-

Таблица 1 – Клинические характеристики пациентов

Характеристика	(%) наличия признака
Головокружение	100
Кохлеарные симптомы	100
Синкопальные состояния, дроп – атаки (%)	100
атаксия	86
дисфагия	49,1
дизартрия	33,3
Нистагм, n (%)	84,8
Зрительные симптомы, n (%)	78,8

Таблица 2 – Результаты нейропсихологического тестирования по Фолстейн у пациентов с ВБН (баллы; M±m)

Опросник	Возрастная норма (контрольная группа)	2 группа (51 п-т)	1 группа (63 п-та)
MMSE	29,3±1,7	27,4±1,4	24,8±3,2*
MoCA	26,45±2,52	25,9±1,1	21,1±3,4*

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

лась с применением программы Microsoft Excel и пакета компьютерных прикладных программ Statistica, версия 10.0 (StatSoft). В связи с малым количеством случаев в группах сравнения мы вычисляли значение статистик В.Ансари-Бредли (Ansari-Bradly) и К.Клотца (Klotz), которые являются концептуальными аналогами статистик Вилкоксона и Ван дер Вардена. Для каждой исходной статистики вычисляется нормальная аппроксимация (Z-статистика) и уровень значимости Р нулевой гипотезы об отсутствии различий в разбросе значений двух выборок. Если p<0,05, то нулевая гипотеза может быть принята. Также вычислялся коэффициент корреляции Пирсона (r) для выявления линейной зависимости признаков.

Результаты

Клинические характеристики пациентов с экстравазальной компрессией позвоночной артерии (ПА) во втором (V2) и третьем (V3) сегментах представлены в таблице 1.

Анализ когнитивной деятельности по сравнению со стандартной нормой (шкалы Фолстейна):

По результатам тестирования ментально-психического состояния (MMSE шкала) все пациенты имели более низкие балльные значения, чем в контрольной группе. При этом ниже порогового значения (норма ≥ 25 баллов) результат зафиксирован у 63 человек. Эти пациенты составили первую группу. Среднее значение у них было 24,8±3,2 балла. Остальные пациенты (51) имели

низкие, но не патологические показатели тестирования со средним значением 27,4±1,4 балла. Эти пациенты были определены нами во вторую группу. Третья группа – контрольная, в неё вошли 20 здоровых людей с результатом 29,3±1,72 балла (табл. 2).

По Монреальской шкале когнитивных нарушений средний результат тестирования пациентов второй группы составил 25,9±1,1 балла. Пациенты первой группы имели достоверно сниженные (по сравнению с контролем) показатели – 21,9±4,7 балла (p<0,05).

Анализ зрительно-пространственной функции

Не было обнаружено значительных различий между пациентами по тесту с копированием пятиугольника Фолстейна и по копированию диаграммы Лурия.

Анализ вербальной памяти

У всех протестированных пациентов не выявлено различий в отношении возрастной нормы (контрольная группа) в способности выучить пять слов в тесте эпизодической памяти MoCA (P=0,13). У 63 пациентов, не справившихся с тестом Фолстейна, был выявлен дефицит отсроченного вспоминания слов требуемых категорий, а также общего количества воспроизведенных из памяти слов (P<0,001). У них не получилось извлечь все ранее выученные слова из предложенного им через час множественного выбора. Вер-

бальное ассоциативное обучение, измеренное вербальными парными ассоциациями, было также нарушено: пациенты испытывали трудности с усвоением пар слов и с задержкой запоминания, а также склонность к обучению между четырьмя повторениями слов ($P < 0,001$) (рис. 2).

Пациенты 1 группы не смогли сконцентрироваться на задании при выполнении теста Бурдона (табл. 3). Они имели достоверно меньшую скорость просматривания знаков в секунду ($A = 3,5 \pm 0,3$) и чаще их пропускали во время тестирования. Это отразилось на показателях точности работы ($T = 0,86 \pm 0,02$) и привело к снижению коэффициента умственной продуктивности ($E = 825,2 \pm 40,6$) и умственной работоспособности

($A_u = 1,9 \pm 0,01$). У них достоверно был снижен коэффициент концентрации ($K_u = 132,2 \pm 33,1$) внимания и скорость переработки информации ($Q = 1,9 \pm 0,09$). Снижение этих показателей демонстрирует когнитивный дефицит со сниженной умственной продуктивностью у пациентов с ВБН.

Анализ моторной дисфункции

Клинические проявления ВБН были достоверно более выражены в первой группе пациентов по сравнению не только с контролем, но с пациентами второй группы (табл. 4). Количество баллов по оригинальной шкале ВБН в первой группе превысило 11 и снизилось по шкале Ти-

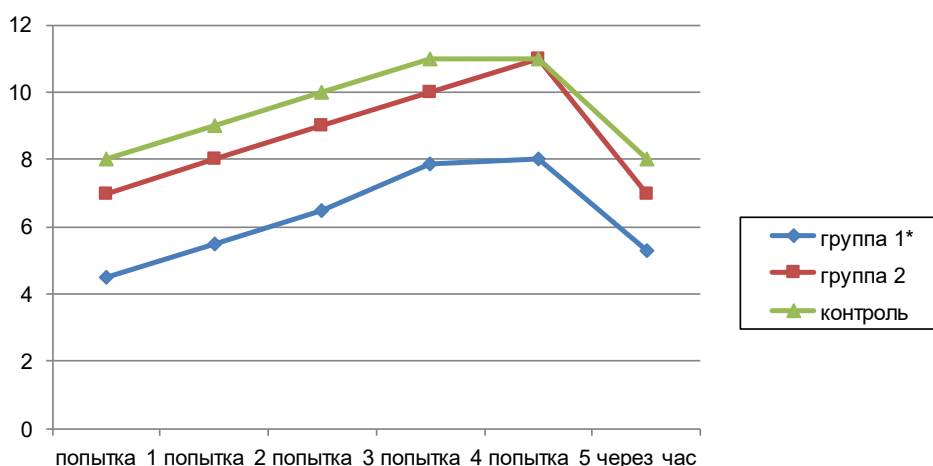


Рисунок 2 – Результаты оценки состояния памяти, утомляемости, активности внимания в группах (балльная оценка), тест А.Р. Лурия: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Таблица 3 – Результаты тестирования состояния утомляемости, концентрации и устойчивости внимания при помощи корректурной пробы Бурдона у пациентов с ВБН

Показатель	Контрольная группа	2 группа	1 группа
A (знаков в секунду)	$4,19 \pm 0,16$	$3,9 \pm 0,22$	$3,5 \pm 0,3^*$
T (условных ед.)	$0,94 \pm 0,023$	$0,90 \pm 0,42$	$0,86 \pm 0,02^*$
E (знаков)	$962,2 \pm 135,07$	$890,1 \pm 62,3$	$825,2 \pm 40,6^*$
A_u (знаков в секунду)	$2,8 \pm 0,59$	$2,5 \pm 0,78$	$1,9 \pm 0,01^*$
K (%)	$75 \pm 6,2$	$72 \pm 6,3$	$69 \pm 9,2^*$
K_u	$170,7 \pm 38,5$	$161,1 \pm 63,4$	$132,2 \pm 33,1^*$
Q (знаков)	$2,4 \pm 0,313$	$2,1 \pm 0,19$	$1,9 \pm 0,09^*$

Примечание: показатель скорости внимания (производительности внимания) $A = N/t$ A знаков в секунду; показатель точности работы (по Уиппу) $T = (M - O) / (M + P)$ условных единиц; коэффициент умственной продуктивности $E = N * T2$ знаков; умственная работоспособность $A_u = (N/t) * ((M - (O + P)) / n)$ знаков в секунду; концентрация внимания (процент правильно выделенных символов из всех, что нужно было выделить) $K = ((M - O) * 100) / n$ процентов; показатель устойчивости концентрации внимания $K_u = C * (C / (P + O + 1))$ условных единиц; скорость переработки (Q) вычисляется по формуле: $Q = (V - 2,807 * (P + O)) / t$, где 2,807 – потеря информации на один пропущенный; * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 4 – Результаты тестирования степени моторной дисфункции и вестибуло-мозжечкового синдрома по оригинальной шкале ВБН и шкале Тинетти

Шкала	Контрольная группа	2 группа	1 группа
Шкала Тинетти [15]	27,2±0,6	22±2,4**	10,2±2,2*
Шкала оВБН [17]	0±0,1	6±0,9**	11,1±0,9*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** – $p < 0,05$ по сравнению с 1 группой.

нетти до 10 баллов. Эти показатели демонстрируют, что пациенты с большей когнитивной дисфункцией имели более выраженные проявления симптомов ВБН.

Степень линейной зависимости когнитивных расстройств со степенью ВБН по данным соответствующих тестов составила 0,68 (r).

Обсуждение

Еще в 19 веке в ряде описаний клинических случаев предполагалась возможная связь между врожденной патологией мозжечка и когнитивными, а также аффективными нарушениями, но возможная корреляция отвергалась в течение многих десятилетий [13]. За последние 25 лет традиционный и ограниченный взгляд на мозжечок, исключительно как на координатор двигательной функции, существенно расширился до критического модулятора нейроразногнания. После множества нейроанатомических, экспериментальных и клинических доказательств в поддержку вклада мозжечка в «немоторное познание», а затем введение в конце 1990-х годов Дж. Шахманном концепции «когнитивно-аффективного мозжечкового синдрома» открыло совершенно новую область в поведенческих исследованиях, нейробиологии и установили фундаментальную роль мозжечка в модуляции нейроразногнания и аффекта [14]. Синдром Шахманна характеризуется набором мультимодальных нарушений, включая: 1) исполнительные дефициты (недостаточное планирование, смещение установок, абстрактное мышление, рабочая память и снижение беглости речи), 2) нарушение зрительно-пространственного познания (зрительно-пространственное восприятие), дезорганизацию и нарушение зрительно-пространственной памяти 3) изменения личности (сглаживание или притупление аффекта, расторможенность или несоответствующее поведение) и 4) языковые нарушения (диспрозолия, аграмматизм, легкая аномия). Однако анализ клинических данных показал, что не все нарушения

наблюдались у каждого пациента, одни симптомы были особенно заметными, другие не выделялись.

В связи со сложностью и противоречивостью современного понимания синдрома вертебробазиллярной недостаточности нашей задачей была максимально возможная визуализация недостаточности кровотока в бассейне основной артерии. Для этого мы использовали УЗДГ артерий головного мозга с различными провокационными тестами, позволяющими определить нарушение кровотока в задней черепной ямке. Кроме того, понимая, что нарушение кровотока в задней черепной ямке может быть компенсировано за счет каротидного бассейна, мы выполняли сцинтиграфию головного мозга с Тх99 (однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ)) в покое и с пробой Де Клейна. Наличие дефекта более 20% в затылочной области давало нам возможность предположить, что симптомы ВБН вызваны именно нарушением кровообращения, а не другой, незамеченной нами, патологией. Результаты УЗДГ и ОФЭКТ с провокационными тестами готовятся к отдельным публикациям и не приводятся здесь в полном объеме, чтобы не загромождать статью большим количеством цифровой информации. В данной работе представлены только выводы из проведенных нами исследований.

Отдельно нужно отметить, что МРТ признаки экставазальной компрессии ПА в костном канале всегда сопровождалась у пациентов с высокостепенной ВБН отсутствием одной или обеих задних соединительных артерий. Это косвенно может объяснить отсутствие возможностей компенсации недостаточности кровотока в бассейне основной артерии за счет каротидного бассейна.

Естественно, что кохлеовестибулярные, атактические, зрительные расстройства могут завуалировать когнитивные нарушения, тем более, что они не вызваны повреждением передних отделов головного мозга. Клинические признаки когнитивных и аффективных нарушений, составляющих синдром Шахманна, идентичны тем, которые обычно выявляются у пациентов с супра-

тенториальными поражениями, затрагивающими ассоциативные области коры и паралимбические области и их взаимосвязи. Взаимные нейроанатомические связи, связывающие церебральные ассоциативные области и паралимбические области с мозжечком, составляют основу для объяснения патофизиологических механизмов когнитивных и аффективных дефицитов, вызванных мозжечком. Как было указано Дж. Шахманном и его коллегами в ряде основополагающих нейроанатомических исследований, анатомическая схема *cerebro-cerebellum* состоит из нейропутей с прямой связью (кортикопонтинный и понтоцеребеллярный пути) и нейропутей с обратной связью (церебеллоталамическая и таламокортикальная системы), которые реципрочно соединяют мозжечок с мозгом. Супратенториальные области решающим образом участвуют в когнитивной и аффективной обработке.

Для скрининга когнитивных нарушений мы использовали шкалу краткой оценки психического статуса и Монреальскую когнитивную шкалу [15, 16]. Это наиболее часто распространенные шкалы в научных исследованиях, однако их показатели существенным образом зависят от возраста, образования, нейропсихологического профиля и нозологической формы когнитивных нарушений [17-19]. Так, MMSE характеризуется относительно низкой чувствительностью в отношении умеренного когнитивного расстройства (УКР), тогда как MoCA, наоборот, при высокой чувствительности к выявлению когнитивных нарушений в целом имеет сравнительно низкую специфичность в отношении деменции [20]. К тому же в возрастной категории старческого возраста (старше 80 лет) информативность данных шкал в разных возрастных группах переменна и зависят от нейропсихологического профиля и уровня образования [21].

Кроме того, большинство шкал адаптировано к амбулаторной оценке и их использование в условиях стационара может быть затруднено. По данным этих исследований, у пациентов преимущественно старческого возраста (>80 лет) в условиях стационара чувствительность и специфичность стандартных шкал для выявления когнитивных нарушений оказались относительно низкими [22-24].

Пороговое значение в 25 баллов по шкале MMSE не преодолели 66% протестированных нами пациентов с симптомами ВБН. Эта группа пациентов при дальнейшем тестировании проде-

монстрировала самые низкие результаты по шкале MoCA – $21,1 \pm 3,4$ балла. В отличие от шкалы MMSE данная шкала считается более чувствительной, в том числе в отношении умеренного когнитивного расстройства. Пороговое значение, обсуждаемое для шкалы MoCA, варьируемо, однако большинство авторов указывают на значение 24-26 баллов [24]. В нашей работе мы придерживались 24 баллов, как значение, указывающее на когнитивные нарушения, а не на проблему образования (табл. 2).

Исходя из вышеизложенного, использованные в данной работе для скрининга когнитивной дисфункции шкалы MMSE и MoCA позволили нам сформировать группы пациентов по данному признаку (табл. 2). Выявленные изменения в тестах Лурия и Бурдона также свидетельствовали в пользу вероятного КАМС у тестируемых в первой группе (табл. 3, 4, рис. 2). Достоверное снижение показателей по сравнению с контролем у пациентов первой группы, во-первых, подтверждает высокую чувствительность изначального тестирования по Фолстейн в определении когнитивного дефицита, а во-вторых, позволяет подтвердить предположение о наличии у этих пациентов вероятного КАМС (табл. 3, 4). Самым важным моментом в данной работе было то, что тяжесть ВБН прямо пропорциональна тяжести проявления когнитивного дефицита. Так, все пациенты с когнитивной дисфункцией имели значительную степень ВБН, оцененную нами по шкалам оВБН и Тинетти (табл. 4). Нами выявлена линейная зависимость между этими показателями с прямой корреляционной связью $r=0,68$. Корреляция двух величин может свидетельствовать о существовании общей причины, хотя сами явления прямую могут не взаимодействовать. Тем не менее, наличие в мозжечке установленных ранее зон Шахманна, ответственных за когнитивные нарушения, является дополнительным доводом в пользу связи между собой этих симптомов.

Полученные нами результаты согласуются с тем, что пациенты с поражением мозжечка испытывают дефицит контроля внимания, эмоционального контроля, имеют симптомы аутистического спектра, симптомы психозного спектра и дефицит социальных навыков [25, 26]. Эти результаты также согласуются с оценками исследования социального познания у пациентов с патологией мозжечка, показывающих нарушения в оценке контроля эмоций, поведения аутистического спектра, симптомов психозного спектра и

социальных навыков. Кроме того, они согласуются с наблюдениями по стандартной оценке исполнительской поведенческой дисфункции, в которой члены семьи и пациенты сообщали об апатии и растормаживании [27].

Заключение

С момента появления синдрома Шмахманна в конце 1990-х годов клиническая атаксиология обогатилась третьим краеугольным камнем. Развитие нового клинического синдрома существенно расширило роль мозжечка до роли решающего модулятора нейрокognитивной и аффективной обработки через интегрированную сеть церебелло-церебральных связей. В ходе исследования мы вынесли следующие выводы:

У пациентов с клиническим проявлением ВБН, не справившихся с тестами Фолстейна, Лурия и Бурдона, можно предположить наличие «когнитивно-аффективного мозжечкового синдрома».

Недостаточность кровообращения в задней черепной ямке сопровождается достоверным снижением когнитивной функции на фоне атаксии и других, специфических для мозжечкового поражения симптомов, верифицированных шкалами Тинетти и оригинальной шкалой ВБН.

Степень проявления когнитивного дефицита зависит от выраженности симптомов ВБН. Прямая корреляционная зависимость между степенью когнитивных нарушений и степенью клинических проявлений ВБН составляет 0,68 (r).

Литература

- Schmahmann, J. D. The cerebellar cognitive affective syndrome / J. D. Schmahmann, J. C. Sherman // *Brain*. 1998 Apr. Vol. 121, N 4. P. 561–579. doi: 10.1093/brain/121.4.561
- Luria, A. Human brain and psychological processes / A. Luria. New York : Harper & Row, 1966. 587 p.
- The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale / F. Hoche [et al.] // *Brain*. 2018 Jan. Vol. 141, N 1. P. 248–270. doi: 10.1093/brain/awx317
- Manto, M. Schmahmann's syndrome - identification of the third cornerstone of clinical ataxiology / M. Manto, P. Mariën // *Cerebellum Ataxias*. 2015 Feb. Vol. 2. P. 2. doi: 10.1186/s40673-015-0023-1
- The Cerebellar Cognitive Affective Syndrome-a Meta-analysis / N. Ahmadian [et al.] // *Cerebellum*. 2019 Oct. Vol. 18, N 5. P. 941–950. doi: 10.1007/s12311-019-01060-2
- The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity / R. L. Buckner [et al.] // *J. Neurophysiol.* 2011 Nov. Vol. 106, N 5. P. 2322–2345. doi: 10.1152/jn.00339.2011
- Folstein, M. F. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // *J. Psychiatr. Res.* 1975 Nov. Vol. 12, N 3. P. 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Catsman-Berrevoets, C. E. The spectrum of neurobehavioural deficits in the Posterior Fossa Syndrome in children after cerebellar tumour surgery / C. E. Catsman-Berrevoets, F. K. Aarsen // *Cortex*. 2010 Jul-Aug. Vol. 46, N 7. P. 933–946. doi: 10.1016/j.cortex.2009.10.007
- Cause and outcome of cerebellar mutism: evidence from a systematic review / R. Reed-Berendt [et al.] // *Childs Nerv. Syst.* 2014 Mar. Vol. 30, N 3. P. 375–385. doi: 10.1007/s00381-014-2356-0
- Tinetti, M. E. Fall Risk Index for elderly patients based on number of chronic disabilities / M. E. Tinetti, T. F. Williams, R. Mayewski // *Am. J. Med.* 1986 Mar. Vol. 80, N 3. P. 429–434. doi: 10.1016/0002-9343(86)90717-5
- Wallesch, C. W. Long-term effects of cerebellar pathology on cognitive functions / C. W. Wallesch, A. Horn // *Brain Cogn.* 1990 Sep. Vol. 14, N 1. P. 19–25. doi: 10.1016/0278-2626(90)90057-u
- Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Gender and education effects / D. A. Robertson [et al.] // *Eur. Geriatric Med.* 2013. Vol. 4, suppl 1. P. S199. doi: 10.1016/j.eurger.2013.07.664
- Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults / P. T. Trzepacz [et al.] // *BMC Geriatr.* 2015 Sep. Vol. 15. P. 107. doi: 10.1186/s12877-015-0103-3
- The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment / Z. Nasreddine [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005 Apr. Vol. 53, N 4. P. 695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI / J. E. Desmond [et al.] // *J. Neurosci.* 1997 Dec. Vol. 17, N 24. P. 9675–9685. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-24-09675.1997
- Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks / C. Habas [et al.] // *J. Neurosci.* 2009 Jul. Vol. 29, N 26. P. 8586–8594. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1868-09.2009
- Kelly, R. M. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate / R. M. Kelly, P. L. Strick // *J. Neurosci.* 2003 Sep. Vol. 23, N 23. P. 8432–8444.
- Marvel, C. L. Functional topography of the cerebellum in verbal working memory / C. L. Marvel, J. E. Desmond // *Neuropsychol. Rev.* 2010 Sep. Vol. 20, N 3. P. 271–279. doi: 10.1007/s11065-010-9137-7
- Otto, A. Ein Fall von Verkümmerng des Kleinhirns / A. Otto // *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 1873. N 4. P. 730–746. doi: 10.1007/BF02155957
- Tomlinson, S. P. Brain stimulation studies of non-motor cerebellar function: a systematic review / S. P. Tomlinson, N. J. Davis, R. M. Bracewell // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013 Jun. Vol. 37, N 5. P. 766–789. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.03.001
- Cerebellar transcranial direct current stimulation (ctDCS): a novel approach to understanding cerebellar function in health and disease / G. Grimaldi [et al.] // *Neuroscientist.* 2016 Feb. Vol. 22, N 1. P. 83–97. doi: 10.1177/1073858414559409

22. Cerebellar mutism syndrome / G. Janssen [et al.] // *Klin. Padiatr.* 1998 Jul-Aug. Vol. 210, N 4. P. 243–247. doi: 10.1055/s-2008-1043886
23. Posterior fossa syndrome in adults: report of a new case and summary of the literature / P. Mariën [et al.] // *Cortex.* 2013 Jan. Vol. 49, N 1. P. 284–300. doi: 10.1016/j.cortex.2011.06.018
24. Schmahmann, J. D. Prefrontal cortex projections to the basilar pons: implications for the cerebellar contribution to higher function / J. D. Schmahmann, D. N. Pandya // *Neurosci. Lett.* 1995 Oct. Vol. 199, N 3. P. 175–178. doi: 10.1016/0304-3940(95)12056-a
25. Schmahmann, J. D. Anatomic organization of the basilar pontine projections from prefrontal cortices in rhesus monkey / J. D. Schmahmann, D. N. Pandya // *J. Neurosci.* 1997 Jan. Vol. 17, N 1. P. 438–458. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-01-00438.1997
26. Schmahmann, J. D. The cerebrocerebellar system / J. D. Schmahmann, D. N. Pandya // *Int. Rev. Neurobiol.* 1997. Vol. 41. P. 31–60. doi: 10.1016/s0074-7742(08)60346-3
27. O'Reilly, R. C. Computational models of cognitive control / R. C. O'Reilly, S. A. Herd, W. M. Pauli // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2010 Apr. Vol. 20, N 2. P. 257–261. doi: 10.1016/j.conb.2010.01.008

Поступила 25.01.2022 г.

Принята в печать 10.08.2022 г.

References

1. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain.* 1998 Apr;121 (Pt 4):561-79. doi: 10.1093/brain/121.4.561
2. Luria A. Human brain and psychological processes. New York: Harper & Row; 1966. 587 p.
3. Hoche F, Guell X, Vangel MG, Sherman JC, Schmahmann JD. The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale. *Brain.* 2018 Jan;141(1):248-270. doi: 10.1093/brain/awx317
4. Manto M, Mariën P. Schmahmann's syndrome - identification of the third cornerstone of clinical ataxiology. *Cerebellum Ataxias.* 2015 Feb;2:2. doi: 10.1186/s40673-015-0023-1
5. Ahmadian N, van Baarsen K, van Zandvoort M, Robe PA. The Cerebellar Cognitive Affective Syndrome-a Meta-analysis. *Cerebellum.* 2019 Oct;18(5):941-950. doi: 10.1007/s12311-019-01060-2
6. Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A, Diaz JC, Yeo BT. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol.* 2011 Nov;106(5):2322-45. doi: 10.1152/jn.00339.2011
7. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
8. Catsman-Berreoets CE, Aarsen FK. The spectrum of neurobehavioural deficits in the Posterior Fossa Syndrome in children after cerebellar tumour surgery. *Cortex.* 2010 Jul-Aug;46(7):933-46. doi: 10.1016/j.cortex.2009.10.007
9. Reed-Berendt R, Phillips B, Picton S, Chumas P, Warren D, Livingston JH, et al. Cause and outcome of cerebellar mutism: evidence from a systematic review. *Childs Nerv Syst.* 2014 Mar;30(3):375-85. doi: 10.1007/s00381-014-2356-0
10. Tinetti ME, Williams TF, Mayewski R. Fall Risk Index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *Am J Med.* 1986 Mar;80(3):429-34. doi: 10.1016/0002-9343(86)90717-5
11. Wallesch CW, Horn A. Long-term effects of cerebellar pathology on cognitive functions. *Brain Cogn.* 1990 Sep;14(1):19-25. doi: 10.1016/0278-2626(90)90057-u
12. Robertson DA, Coen R, King-Kallimanis BL, Kenny RA. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Gender and education effects. *Eur Geriatric Med.* 2013;4(Suppl 1):S199. doi: 10.1016/j.eurger.2013.07.664
13. Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr.* 2015 Sep;15:107. doi: 10.1186/s12877-015-0103-3
14. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
15. Desmond JE, Gabrieli JD, Wagner AD, Ginier BL, Glover GH. Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *J Neurosci.* 1997 Dec;17(24):9675-85. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-24-09675.1997
16. Habas C, Kamdar N, Nguyen D, Prater K, Beckmann CF, Menon V, et al. Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *J Neurosci.* 2009 Jul;29(26):8586-94. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1868-09.2009
17. Kelly RM, Strick PL. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci.* 2003 Sep;23(23):8432-44. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-23-08432.2003
18. Marvel CL, Desmond JE. Functional topography of the cerebellum in verbal working memory. *Neuropsychol Rev.* 2010 Sep;20(3):271-9. doi: 10.1007/s11065-010-9137-7
19. Otto A. Ein Fall von Verkümmerng des Kleinhirns. *Arch Psychiat Nervenkr.* 1873;(4):730-46. doi: 10.1007/BF02155957
20. Tomlinson SP, Davis NJ, Bracewell RM. Brain stimulation studies of non-motor cerebellar function: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Jun;37(5):766-89. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.03.001
21. Grimaldi G, Argyropoulos GP, Bastian A, Cortes M, Davis NJ, Edwards DJ, et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation (ctDCS): a novel approach to understanding cerebellar function in health and disease. *Neuroscientist.* 2016 Feb;22(1):83-97. doi: 10.1177/1073858414559409
22. Janssen G, Messing-Jünger AM, Engelbrecht V, Göbel U, Bock WJ, Lenard HG. Cerebellar mutism syndrome. *Klin Padiatr.* 1998 Jul-Aug;210(4):243-7. doi: 10.1055/s-2008-1043886
23. Mariën P, De Smet HJ, Wijgerde E, Verhoeven J, Crols R, De Deyn PP. Posterior fossa syndrome in adults: report of a new case and summary of the literature. *Cortex.* 2013 Jan;49(1):284-300. doi: 10.1016/j.cortex.2011.06.018

24. Schmahmann JD, Pandya DN. Prefrontal cortex projections to the basilar pons: implications for the cerebellar contribution to higher function. *Neurosci Lett.* 1995 Oct7;199(3):175-8. doi: 10.1016/0304-3940(95)12056-a
25. Schmahmann JD, Pandya DN. Anatomic organization of the basilar pontine projections from prefrontal cortices in rhesus monkey. *J Neurosci.* 1997 Jan;17(1):438-58. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-01-00438.1997
26. Schmahmann JD, Pandya DN. The cerebrocerebellar system. *Int Rev Neurobiol.* 1997;41:31-60. doi: 10.1016/s0074-7742(08)60346-3
27. O'Reilly RC, Herd SA, Pauli WM. Computational models of cognitive control. *Curr Opin Neurobiol.* 2010 Apr;20(2):257-61. doi: 10.1016/j.conb.2010.01.008

Submitted 25.01.2022

Accepted 10.08.2022

Сведения об авторах:

Д.В. Турлюк – докторант кафедры общей хирургии, Белорусский государственный медицинский университет

E-mail: dzmitryturliuk@gmail.com – Турлюк Дмитрий Викторович;

В.А. Янушко – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории хирургии сосудов, РНПЦ «Кардиология»;

В.Я. Хрыщанович – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии, Белорусский государственный медицинский университет;

С.А. Алексеев – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии, Белорусский государственный медицинский университет;

О.Ф. Кардаш – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии, Белорусский государственный медицинский университет;

Т.В. Свинковская – врач функциональной диагностики, РНПЦ неврологии и нейрохирургии;

Н.А. Пинчук – врач-невролог, РНПЦ неврологии и нейрохирургии;

М.А. Кругликова – врач-невролог, РНПЦ неврологии и нейрохирургии;

Э.Г. Кордзахия – врач-неонатолог, 5-я городская клиническая больница г. Минска.

Information about authors:

D.V. Turluk – doctoral student of the Chair of General Surgery, Belarusian State Medical University

E-mail: dzmitryturliuk@gmail.com – Dmitry V. Turluk;

V.A. Yanushko – Doctor of Medical Sciences, professor, chief researcher of the Laboratory of Vascular Surgery, RSPC “Cardiology”;

V.Y. Khryshchanovich – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of General Surgery, Belarusian State Medical University;

S.A. Alekseev – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of General Surgery, Belarusian State Medical University;

O.F. Kardash – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Clinical Pharmacology, Belarusian State Medical University;

T.V. Svinkovskaya – doctor of functional diagnostics, Republican Scientific and Practical Centre of Neurology and Neurosurgery;

N.A. Pinchuk – neurologist, Republican Scientific and Practical Centre of Neurology and Neurosurgery;

M.A. Kruglikova – neurologist, Republican Scientific and Practical Centre of Neurology and Neurosurgery;

E.G. Kordzakhia – neonatologist, the 5th City Clinical Hospital.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.4.89>

Оценка острой токсичности 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)-фенил]бензамида

О.Г. Сечко, В.М. Царенков

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №4. – С. 89-99.

The assessment of acute toxicity of 3-[4-(2-fluorobenzoyl)piperazine-1-carbonyl]-N-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]benzamide

O.G. Sechko, V.M. Tsarenkov

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(4):89-99.

Резюме.

Цель – оценка острой токсичности производного бензамида – 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)-фенил]бензамида при однократном внутрижелудочном введении лабораторным мышам и крысам. Материал и методы. В экспериментах на 48 клинически здоровых мышах обоего пола линии СВА и на 48 клинически здоровых крысах обоего пола линии Вистар проведена оценка острой токсичности. Изучаемое соединение вводили внутрижелудочно в виде водной суспензии в дозах 100 мг/кг, 500 мг/кг и 2000 мг/кг живой массы. Продолжительность наблюдения за картиной интоксикации после введения составляла 14 дней. Определяли изменения в массе тела грызунов, осуществляли вскрытие, проводили макроскопический анализ и определяли массу сердца, печени, легких, селезенки и почек. Класс токсичности исследуемого соединения определяли по значению полуметальной дозы (LD_{50}).

Результаты. Во время эксперимента гибели животных не наблюдалось. Общее состояние всех животных было удовлетворительным. В каждой из опытных групп мышей и крыс на 2, 7 и 14 день эксперимента наблюдалось статистически незначимое увеличение массы тела по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$), кроме крыс-самцов группы №2 (доза 500 мг/кг) – у них наблюдалось статистически значимое увеличение массы тела ($p < 0,05$). При макроскопическом исследовании не было выявлено отрицательное влияние производного бензамида на внутренние органы.

Заключение. LD_{50} составляет более 2000 мг/кг. Таким образом, производное бензамида является практически нетоксичным соединением – относится к 5-му классу токсичности по модифицированной классификации Организации экономического содействия и развития (ОЭСД) и согласно гармонизированной системе классификации опасности и маркировки химической продукции (GHS) относится к 5-му классу токсичности, т.е. обладает относительно низкой острой токсичностью. LD_{50} производного бензамида значительно выше, чем LD_{50} изониазида (170 мг/кг при внутрижелудочном введении мышам), что характеризует производное бензамида как менее токсичное соединение.

Ключевые слова: противотуберкулезное действие, острая токсичность, производное бензамида, 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)-фенил]бензамид.

Abstract.

Objectives. To evaluate the acute toxicity of a benzamide derivative – 3-[4-(2-fluorobenzoyl)piperazine-1-carbonyl]-N-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]benzamide after a single intragastric administration to laboratory mice and rats.

Material and methods. Acute toxicity was assessed in experiments on 48 clinically healthy CBA mice of both sexes and 48 clinically healthy Wistar rats of both sexes. The compound under study was administered intragastrically as an aqueous suspension at doses 100 mg/kg, 500 mg/kg and 2000 mg/kg of body weight. The observation duration of intoxication pattern after administration made up 14 days. Changes in body weight of the rodents were determined, autopsy was performed, macroscopic analysis was made, and the weight of the heart, liver, lungs, spleen, and kidneys was determined.

The toxicity class of the compound under study was determined by the value of half-lethal dose (LD_{50}).

Results. During the experiment, the death of animals was not observed. The general condition of all animals was satisfactory. In each of the experimental groups of mice and rats on days 2, 7 and 14 of the experiment, a statistically insignificant increase in body weight was observed compared to the control group ($p > 0.05$), except for male rats of group №2 (dose 500 mg/kg) – this group had a statistically significant increase in body weight ($p < 0.05$). Macroscopic examination did not reveal any negative effect of the benzamide derivative on the internal organs.

Conclusions. LD_{50} is over 2000 mg/kg. Thus, the benzamide derivative has been assigned to the 5th class of toxicity according to the modified classification of the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) – almost non-toxic compound and to the 5th class of toxicity according to the Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) – i.e., it possesses relatively low acute toxicity. The LD_{50} of the benzamide derivative is significantly higher than the LD_{50} of isoniazid (170 mg/kg intragastrically in mice), which characterizes the benzamide derivative as a less toxic compound.

Keywords: anti-tuberculosis activity, acute toxicity, benzamide derivative, 3-[4-(2-fluorobenzoyl)piperazine-1-carbonyl]-N-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]benzamide.

Введение

Туберкулез по-прежнему остается инфекционным заболеванием, которое снижает качество жизни и имеет высокие показатели смертности во всем мире [1]. В августе 2021 года 25 препаратов для лечения лекарственно-чувствительно-го туберкулеза и множественного лекарственно-устойчивого туберкулеза находились на I, II и III фазах клинических испытаний согласно данным Глобального отчета Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу 2021 года. Причем 16 препаратов из 25 являются новыми химическими соединениями [2]. Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2020 году была принята Глобальная стратегия исследований и инноваций в области туберкулеза, которая призывает все члены-государства осуществлять глобальную стратегию исследовательской и инновационной деятельности по проблеме туберкулеза [3, 4]. Поиск новых противотуберкулезных соединений является одним из приоритетных направлений современной фармацевтической разработки. В предыдущих исследованиях нами было установлено, что производное бензамида – 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)-фенил]бензамид в концентрации 200 мкг/мл полностью подавляет рост *Mycobacterium terrae* 15755 в такой же концентрации, как и противотуберкулезное лекарственное средство I ряда рифампицин в условиях эксперимента [5]. Штамм *Mycobacterium terrae* 15755 является непатогенным и рекомендован для использования в качестве модельного для определения противотуберкулезной активности [6]. Кроме того, было

установлено, что производное бензамида *in vitro* полностью подавляет рост лабораторного референс-штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv и клинического штамма *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью в концентрации 100 мкг/мл.

Исследования безопасности нового химического соединения являются частью доклинических испытаний. Обязательным этапом исследований безопасности нового потенциального лекарственного вещества является определение его класса токсичности. Знание класса токсичности позволяет определить перспективность последующих исследований и степень опасности соединения.

Цель – оценка острой токсичности производного бензамида – 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)-фенил]бензамида при однократном внутривидовом введении лабораторным мышам и крысам.

Объект исследования – противотуберкулезное соединение – производное бензамида – 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)-фенил]бензамид, синтезированное в Государственном научном учреждении «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси».

Материал и методы

Экспериментальная часть исследования выполнена в виварии научно-исследовательской части (НИЧ) учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (УО БГМУ). Теоретическая и аналитическая часть исследования выполнена на кафедре фармацевтиче-

ской технологии УО БГМУ. Планирование и дизайн исследования острой токсичности на животных основывались на подходе, который удовлетворяет как научную точку зрения, так и этическую.

При работе с животными придерживались принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986) и Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года, по охране животных, используемых в научных целях. Исследование проводили согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005), по ГОСТ 32644-2014, ГОСТ 32296-2013, ГОСТ 33215-2014 и с учётом требований Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, которое было утверждено Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 года, № 202. Исследование выполнялось согласно письменному протоколу, утвержденному Комитетом по биомедицинской этике УО БГМУ (выписка из протокола заседания комитета по биомедицинской этике УО БГМУ от 16.11.2021, № 5). Эвтаназию животных проводили с соблюдением требований, изложенных в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1997).

Токсикометрию проводили с учетом половозрастных особенностей животных – на 48 клинически здоровых мышах обоего пола массой 20-22 г линии СВА и на 48 клинически здоровых крысах обоего пола массой 200-220 г линии Вистар с хорошими показателями экстерьерера. Грызуны содержались в стандартных условиях вивария при температуре 18-22°C, влажности воздуха 40-45% и принимали стандартный сбалансированный пищевой рацион. Стоит отметить, что крысы линии

Вистар довольно быстро адаптируются к стрессовым ситуациям [7]. В исследование включали животных, которые прошли карантин на протяжении 14 дней. Для оценки острой токсичности сформировали опытные и контрольную группы мышей и крыс (n=6) согласно схеме, указанной в таблице 1.

Для идентификации животных каждой особи была присвоена определенная метка пикриновой кислотой. За сутки до введения суспензии исследуемого соединения животных подвергали пищевой депривации со свободным доступом к воде. По прошествии периода голодания, перед введением необходимой дозировки, животных взвешивали и на основании данных массы тела высчитывали точный объем суспензии, который необходимо ввести. После введения водной суспензии период лишения пищи был продлен еще на 4 часа для крыс и на 2 часа для мышей. Исследуемое соединение вводили однократно внутрижелудочно в виде суспензии в следующих дозировках: 100 мг/кг, 500 мг/кг и 2000 мг/кг живой массы с помощью иглы с булавовидным утолщением. Вследствие плохой растворимости в воде производное бензамида вводили в виде суспензии. Объем вводимой внутрижелудочной водной суспензии рассчитывали исходя из максимально допустимых объемов введения жидкостей для лабораторных животных, в зависимости от массы тела и пути введения. Для мышей объем вводимой внутрижелудочной водной суспензии составлял 0,6 мл на 20,0 г массы тела, для крыс – 4,0 мл на 200,0 г массы тела.

Самок содержали отдельно от самцов. С момента введения исследуемого соединения за животными наблюдали в течение 14 суток. В первые сутки животные находились под непрерывным контролем. Начиная со вторых суток осмотр животных проводили 2 раза в сутки, до завершения опыта. Для оценки картины интоксикации с регулярной периодичностью фиксировали общее

Таблица 1 – Схема внутрижелудочного введения производного бензамида мышам и крысам для определения острой токсичности

№ группы	Доза производного бензамида, мг/кг	
	Мыши	Крысы
1	100	100
2	500	500
3	2000	2000
4 (контроль)	Равный объем воды очищенной	Равный объем воды очищенной

состояние животных, поведенческие реакции, положение тела в пространстве, двигательную активность, нервно-мышечное возбуждение, состояние кожи и шерсти, цвет видимых слизистых оболочек, размер зрачка, аппетит, количество и консистенцию фекальных масс, частоту мочеиспускания, цвет мочи, потребление корма, потребление воды, реакции на раздражители (тактильные, болевые, звуковые и световые), время возникновения и характер интоксикации, ее тяжесть и обратимость. Кроме того, оценивали динамику массы тела – взвешивание животных осуществляли до начала эксперимента, а затем на второй, седьмой и четырнадцатый день. По истечении 14 дней животных подвергли эвтаназии, провели вскрытие животных опытных и контрольной групп, после чего осуществляли визуальный осмотр, макроскопический анализ внутренних органов и определяли массу: сердца, печени, легких, селезенки и почек. Проводили сравнение показателей массы тела и массы внутренних органов опытных и контрольной групп. Данные, полученные на самках и самцах, учитывались и анализировались отдельно.

Статистический анализ полученных экспериментальных данных и построение диаграмм размаха проводили с использованием компьютерной программы «Statistica 10.0» («StatSoft, Inc.», США). Для описания количественного признака в совокупности указаны медиана, нижний (25%) и верхний (75%) квартили в формате Me (Q1-Q3). Для проверки нормальности распределения количественных данных использовали критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилиефорса. Для сравнения массы тела животных до начала и по окончании проведения эксперимента использовали непараметрический критерий Уилкоксона. Для сравнения массы тела животных опытных групп с массой тела животных контрольной группы использовали непараметрический ранговый U-критерий Манна-Уитни. Данные о массе внутренних органов анализировали с использованием непараметрического H-критерия Краскела-Уоллиса [8]. Различия считали статистически значимыми с вероятностью не менее 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

За весь период эксперимента и мыши, и крысы были клинически здоровы, признаки токсического действия производного бензамида отсутствовали: общее состояние всех животных было

удовлетворительным, поведение и положение тела в пространстве соответствовали половозрелым особенностям развития. Клиническое состояние грызунов опытных групп не отличалось от состояния животных контрольной группы: все животные охотно поедали корм, реагировали на раздражители извне (тактильные, болевые, звуковые и световые), кал был всегда сформированный, кожный покров у всех животных был целостный, покраснения и алопеции отсутствовали, тургор кожи был в норме. Состояние конъюнктивы глаз, слизистых оболочек носовой и ротовой полости, половых органов и анального отверстия были без видимых повреждений. Отклонений в работе дыхательной системы обнаружено не было.

В ходе осуществления некропсии и извлечения стресс-компетентных органов (сердца, печени, легких, селезенки и почек) и последующего макроскопического анализа не было выявлено нарушений ни в одной из групп исследуемых животных.

Сердце мышей и крыс как опытных, так и контрольной группы имело овоидно-сферическую форму и нормальное кровенаполнение. Верхушка сердца была направлена к грудине, левый желудочек развернут к передней стенке грудной клетки. Поперечная венечная борозда и продольная передняя межжелудочковая борозда были в норме. Правое предсердие было шарообразной формы, кпереди продолжалось полым отростком – ушком. Внутренняя поверхность была неровная за счет гребенчатых мышц. Атриовентрикулярное отверстие с трехстворчатым клапаном, которым правое предсердие сообщается с правым желудочком было в норме. В правое предсердие впадали нижняя и верхняя полая вены. Левое предсердие было шарообразной формы со слепым выпячиванием – левым ушком. Внутренняя поверхность левого предсердия гладкая, неровности были в ушке за счет гребенчатых мышц. Атриовентрикулярное отверстие с двустворчатым клапаном, которым левое предсердие сообщается с левым желудочком, было в норме. Правый желудочек был конусообразной формы с заметно более тонкими стенками чем левый желудочек. В правом желудочке обе области – собственно желудочек и артериальный конус – были в норме. Артериальный конус продолжался легочным стволом, который сообщался с правым желудочком через отверстие легочного ствола с клапаном, представленным тремя полулунными заслонками. Левый желудочек был конической формы с более толстыми стенками

с неровной внутренней поверхностью, что обусловлено большим количеством трабекул. Аортальный клапан, образованный тремя полукруглыми заслонками, препятствующий обратному току крови и способствующий току крови в большой круг кровообращения, был в норме.

Печень мышей и крыс как опытных, так и контрольной группы имела красно-коричневый цвет, округлую форму и имела нормальное кровенаполнение. Большая часть печени находилась в правом подреберье. Все 4 доли печени мышей – левая боковая (самая большая), левая внутренняя, правая боковая с хвостатым отростком и правая внутренняя с сосцевидным отростком и желчный пузырь между левой внутренней и правой внутренней долями – не имели отличий от таковых в контрольной группе. Все 6 долей крыс – левая боковая (самая большая), левая внутренняя, правая внутренняя, правая боковая, хвостовая и добавочная – не имели отличий от таковых в контрольной группе.

Легкие мышей и крыс как опытных, так и контрольной группы были нежно-розового цвета и имели нормальное кровенаполнение. Все 5 долей легких у мышей и крыс опытных групп – 1 доля в левом легком и 4 доли в правом легком (краниальная, медиальная, каудальная и добавочная) – не имели отличий от таковых в контрольной группе.

Селезенка мышей и крыс как опытных, так и контрольной группы имела узкую, плоскую форму и нормальное кровенаполнение. Капсула селезенки была плотная и ровная, без вкраплений и не имела отличий от таковых в контрольной группе.

Почки мышей и крыс как опытных, так и контрольной группы имели бобовидную форму, гладкую поверхность и нормальное кровенаполнение. На сагиттальном срезе были хорошо выражены зоны почки – корковая, промежуточная и мозговая – и не имели отличий от таковых в контрольной группе.

Макроскопическая картина у животных опытных и контрольной группы была идентичной. Шерстяной покров у животных всех групп был опрятным – с блеском, характерным для здоровых животных. Кожа без изменений. При некропсии обращали внимание на расположение внутренних органов – у всех животных оно было правильное. В брюшной и плевральной полостях свободной жидкости не наблюдалось.

При макроскопическом исследовании внутренних органов патологических изменений, вызванных введением производного бензамида, не выявили. При вскрытии просвет трахеи и бронхов был свободен, легкие на разрезе были характерного розового цвета.

Результаты эксперимента на мышах

По данным таблицы 2 видно, что введение производного бензамида в количестве 100 мг/кг, 500 мг/кг и 2000 мг/кг живой массы не вызвало летального исхода мышей.

Динамика массы тела мышей обоего пола опытных групп при введении суспензии производного бензамида в возрастающей концентрации 100 мг/кг, 500 мг/кг и 2000 мг/кг и контрольной группы представлены на рисунке 1.

Установлено статистически значимое увеличение массы тела мышей обоего пола на протяжении эксперимента. Во всех опытных группах и в контрольной группе $p=0,028$ (критерий Уилкоксона). Масса тела мышей на протяжении эксперимента увеличилась следующим образом: у мышей-самцов группы №1 в среднем на 3,3 г; у мышей-самцов группы №2 в среднем на 3,7 г; у мышей-самцов группы №3 в среднем на 3,6 г; у мышей-самцов группы №4 (контрольной) в среднем на 3,7 г; у мышей-самок группы №1 в среднем на 3,3 г; у мышей-самок группы №2 в среднем на 3,7 г; у мышей-самок группы №3 в среднем на 3,5 г; у мышей-самок группы №4 (контрольной) в среднем на 3,7 г.

Таблица 2 – Результаты токсикологического эффекта производного бензамида – 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)-фенил]бензамида при внутрижелудочном введении мышам

Группа мышей	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4 (контрольная)	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Доза, мг/кг	100	100	500	500	2000	2000	Вода очищенная	
Токсикологический эффект, пало/всего голов	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6

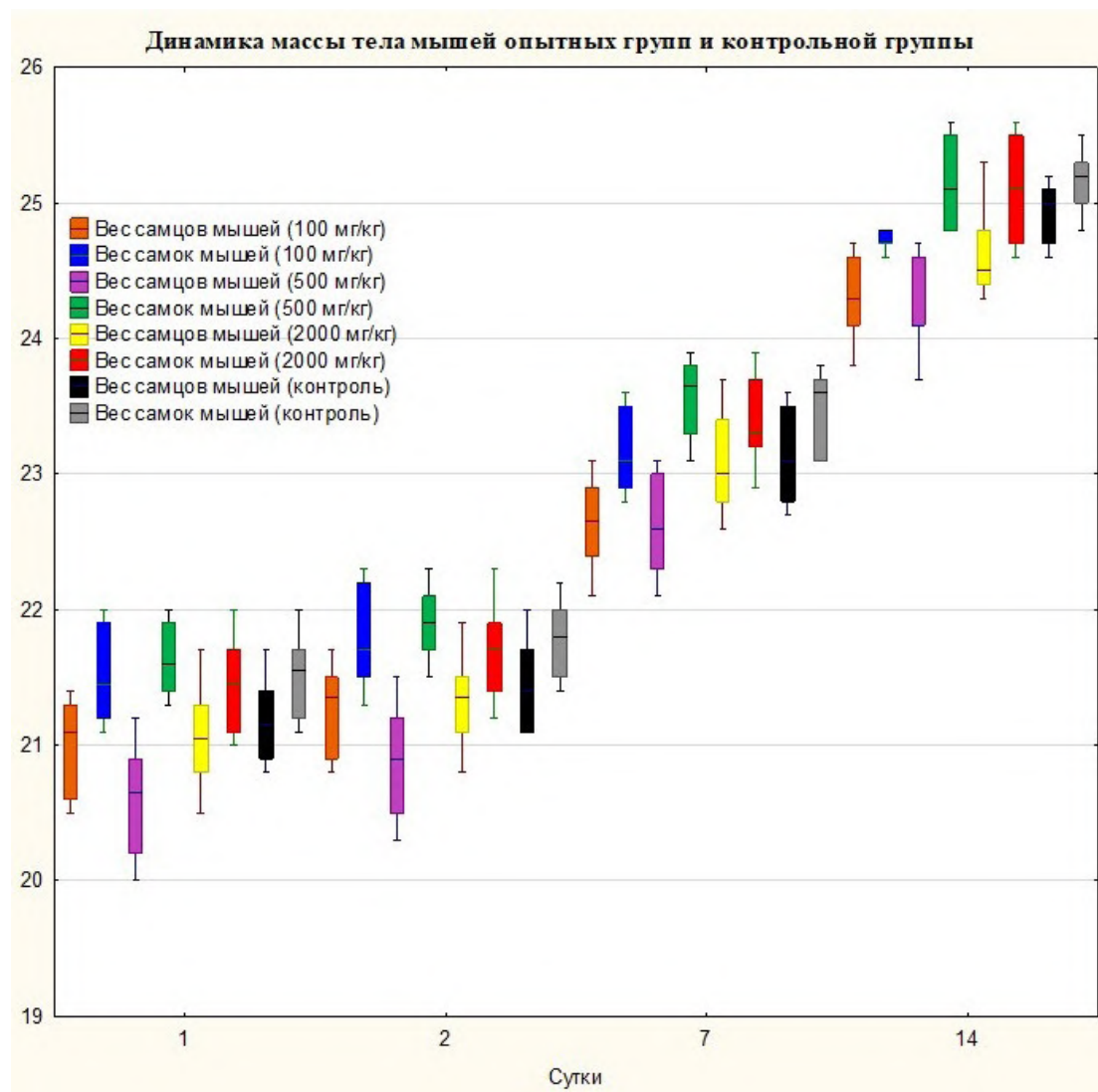


Рисунок 1 – Динамика массы тела мышей обоего пола опытных групп и контрольной группы

В каждой из опытных групп мышей обоего пола на 2-ой, 7-ой и 14-ый день эксперимента наблюдалось статистически незначимое увеличение массы тела по сравнению с контрольной группой (табл. 3) ($p > 0,05$).

По окончании эксперимента после эвтаназии животных определяли массу стресс-компетентных органов мышей – сердца, печени, легких, селезенки и почек (табл. 4).

Согласно данным таблицы 4, видно, что статистически значимые отличия у мышей-самцов всех групп выявлены в массе сердца и селезенки ($p < 0,05$), но величина массы сердца и селезенки во всех опытных группах находится в пределах нормы. В массе печени, легких и почек у мышей-самцов всех групп отличия были статистически незначимы ($p > 0,05$).

У мышей-самок всех групп статистически значимые отличия выявлены в массе селезенки ($p < 0,05$), но величина массы селезенки во всех опытных группах находится в пределах нормы. В массе сердца, печени, легких и почек у мышей-самок всех групп отличия были статистически незначимы ($p > 0,05$).

Результаты эксперимента на крысах

По данным таблицы 5 видно, что введение производного бензамида в количестве 100 мг/кг, 500 мг/кг и 2000 мг/кг живой массы не вызвало летального исхода крыс.

Динамика массы тела крыс обоего пола опытных групп при введении суспензии производного бензамида в возрастающей концентрации 100 мг/кг, 500 мг/кг и 2000 мг/кг и контрольной группы представлены на рисунке 2.

Таблица 3 – Уровень статистической значимости (p) сравнения массы тела мышей опытных групп с массой тела мышей контрольной группы (U-критерий Манна–Уитни)

День эксперимента	Уровень статистической значимости (p)		
	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3
Мыши-самцы			
2 день	0,522	0,0547	0,689
7 день	0,0547	0,0927	0,873
14 день	0,0547	0,0547	1,0
Мыши-самки			
2 день	1,0	0,631	0,631
7 день	0,0927	0,575	0,873
14 день	0,109	0,749	0,631

Таблица 4 – Показатели массы сердца, печени, легких, селезенки и почек (г, Me (Q1-Q3)) мышей опытных и контрольной групп

Орган	Масса органа, г				H-критерий Кра-скела-Уоллиса
	Группа 1 (100 мг/кг)	Группа 2 (500 мг/кг)	Группа 3 (2000 мг/кг)	Группа 4 (контроль) вода очищенная	
Мыши-самцы					
Сердце	0,825 (0,82-0,85)	0,805 (0,78-0,82)	0,865 (0,84-0,88)	0,86 (0,85-0,88)	H= 14,52; df=3, p=0,0023
Печень	1,1 (1,1-1,1)	1,1 (1,0-1,1)	1,1 (1,1-1,2)	1,1 (1,0-1,2)	H= 3,067; df=3, p=0,3815
Легкие	0,22 (0,19-0,23)	0,22 (0,19-0,24)	0,235 (0,22-0,27)	0,255 (0,23-0,27)	H= 5,532; df=3, p=0,1367
Селезенка	0,18 (0,18-0,19)	0,185 (0,18-0,19)	0,19 (0,18-0,20)	0,215 (0,21-0,22)	H= 13,474; df=3, p=0,0014
Почки	0,365 (0,36-0,39)	0,375 (0,38-0,38)	0,395 (0,37-0,40)	0,39 (0,39-0,39)	H= 7,406; df=3, p=0,06
Мыши-самки					
Сердце	0,895 (0,88-0,93)	0,94 (0,93-0,95)	0,895 (0,89-0,92)	0,92 (0,91-0,93)	H= 3,849; df=3, p=0,2783
Печень	1,1 (1,1-1,1)	1,15 (1,1-1,2)	1,1 (1,1-1,1)	1,15 (1,10-1,20)	H= 4,476; df=3, p=0,2145
Легкие	0,245 (0,24-0,27)	0,265 (0,25-0,27)	0,265 (0,25-0,28)	0,28 (0,27-0,28)	H= 3,754; df=3, p=0,2893
Селезенка	0,18 (0,18-0,19)	0,195 (0,19-0,20)	0,22 (0,21-0,23)	0,22 (0,22-0,23)	H= 16,264; df=3, p=0,001
Почки	0,39 (0,39-0,39)	0,395 (0,39-0,40)	0,40 (0,39-0,41)	0,40 (0,39-0,40)	H= 5,121; df=3, p=0,1632

Таблица 5 – Результаты токсикологического эффекта производного бензамида – 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)-фенил]бензамида при внутрижелудочном введении крысам

Группа крыс	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4 (контрольная)	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
Доза, мг/кг	100	100	500	500	2000	2000	Вода очищенная	
Токсикологический эффект, пало/всего голов	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6

Установлено статистически значимое увеличение массы тела крыс обоего пола на протяжении эксперимента. Во всех опытных группах и в контрольной группе $p=0,028$ (критерий Уилкоксона). Масса тела крыс на протяжении эксперимента увеличилась следующим образом: у крыс-самцов группы №1 в среднем на 24,0 г; у крыс-самцов группы №2 в среднем на 24,0 г; у крыс-самцов группы №3 в среднем на 23,3 г; у крыс-самцов группы №4 (контрольной) в среднем на 24,1 г; у крыс-самок группы №1 в среднем на 24,5 г; у крыс-самок группы №2 в среднем на 23,3 г; у крыс-самок группы №3 в среднем на 23,7 г; у крыс-самок группы №4 (контрольной) в среднем на 23,7 г. В каждой из опытных групп крыс обоего пола на 2-ой, 7-ой и 14-ый день эксперимента наблюдалось статистически незначимое увеличение массы тела по сравнению с контрольной

группой (табл. 6) ($p>0,05$), кроме крыс-самцов группы №2 – у них на 2-ой, 7-ой и 14-ый день эксперимента наблюдалось статистически значимое увеличение массы тела по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$).

По окончании эксперимента после эвтаназии животных определяли массу стресс-компетентных органов крыс – сердца, печени, легких, селезенки и почек (табл. 7).

Согласно данным таблицы 7, видно, что статистически значимые отличия у крыс-самцов всех групп выявлены в массе сердца и легких ($p<0,05$), но величина массы сердца и легких во всех опытных группах находится в пределах нормы. В массе печени, селезенки и почек у крыс-самцов всех групп отличия были статистически незначимы ($p>0,05$).

У крыс-самок всех групп статистически значимые отличия выявлены в массе печени, селе-

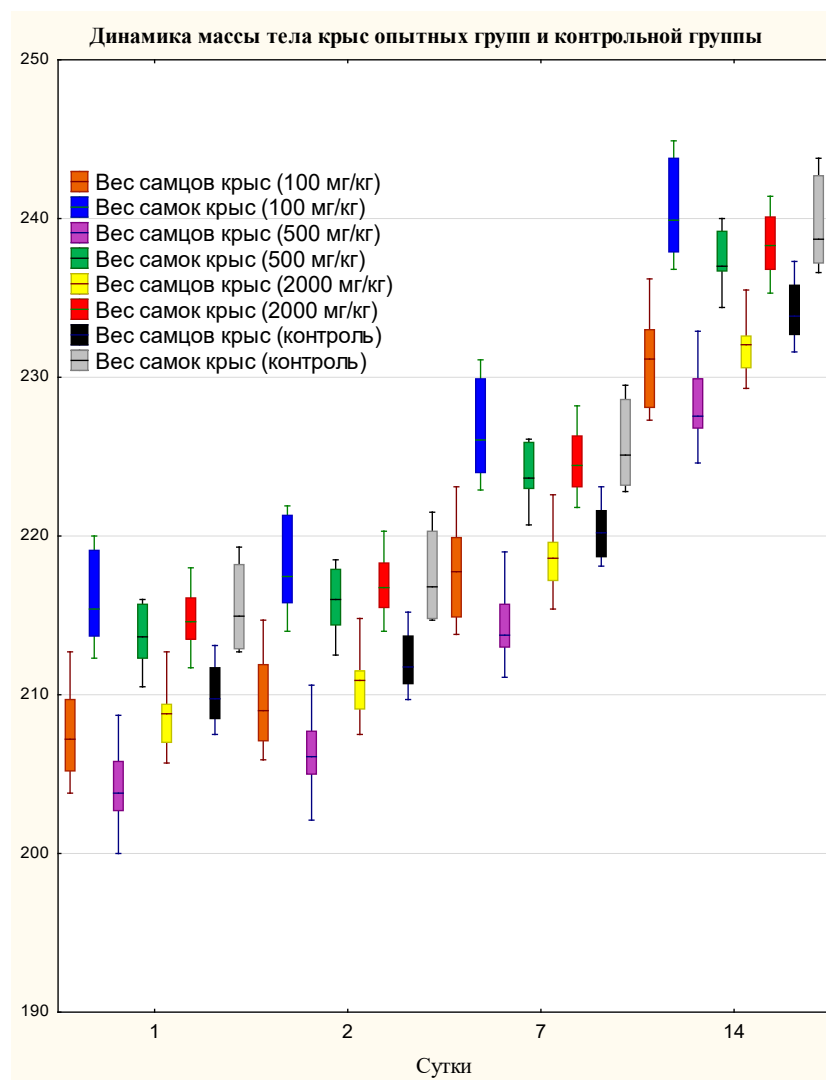


Рисунок 2 – Динамика массы тела крыс обоего пола опытных групп и контрольной группы

Таблица 6 – Уровень статистической значимости (p) сравнения массы тела крыс опытных групп с массой тела крыс контрольной группы (U-критерий Манна–Уитни)

День эксперимента	Уровень статистической значимости (p)		
	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3
Крысы-самцы			
2 день	0,173	0,00824	0,378
7 день	0,200	0,0131	0,230
14 день	0,128	0,0131	0,0927
Крысы-самки			
2 день	0,810	0,471	0,873
7 день	0,689	0,423	0,471
14 день	0,631	0,337	0,575

Таблица 7 – Показатели массы сердца, печени, легких, селезенки и почек (г, Me (Q1-Q3)) крыс опытных и контрольной групп

Орган	Масса органа, г				Н-критерий Краскелла-Уоллиса
	Группа 1 (100 мг/кг)	Группа 2 (500 мг/кг)	Группа 3 (2000 мг/кг)	Группа 4 (контроль) вода очищенная	
Крысы-самцы					
Сердце	1,0 (0,9-1,0)	0,9 (0,9-0,9)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	H=10,0625; df=3, p=0,018
Печень	8,0 (7,9-8,1)	7,9 (7,9-7,9)	8,0 (7,9-8,0)	7,9 (7,9-8,0)	H=5,92; df=3, p=0,1156
Легкие	1,7 (1,6-1,7)	1,6 (1,6-1,7)	1,7 (1,7-1,8)	1,7 (1,7-1,7)	H=14,52; df=3, p=0,0023
Селезенка	1,1 (1,1-1,2)	1,05 (1,0-1,1)	1,0 (1,0-1,1)	1,1 (1,0-1,1)	H=3,31; df=3, p=0,3463
Почки	2,05 (2,0-2,1)	1,95 (1,9-2,1)	2,0 (2,0-2,1)	2,0 (1,9-2,0)	H=1,824; df=3, p=0,6097
Крысы-самки					
Сердце	1,05 (1,0-1,1)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,1)	1,0 (1,0-1,1)	H= 1,438; df=3, p=0,6968
Печень	8,4 (8,4-8,5)	8,4 (8,3-8,4)	8,0 (8,0-8,1)	8,0 (7,9-8,1)	H= 18,227; df=3, p=0,0004
Легкие	1,8 (1,8-1,8)	1,7 (1,7-1,8)	1,7 (1,6-1,7)	1,75 (1,7-1,8)	H= 6,953; df=3, p=0,0734
Селезенка	1,25 (1,2-1,3)	1,15 (1,1-1,2)	1,1 (1,0-1,1)	1,1 (1,1-1,2)	H= 10,938; df=3, p=0,0121
Почки	2,1 (2,1-2,2)	2,05 (2,0-2,1)	2,0 (1,9-2,1)	2,0 (2,0-2,0)	H= 10,364; df=3, p=0,0157

зенки и почек ($p < 0,05$), но величина массы печени, селезенки и почек во всех опытных группах находится в пределах нормы. В массе сердца и легких у крыс-самок всех групп отличия были статистически незначимы ($p > 0,05$).

Заключение

При оценке острой токсичности не было отмечено ранней и отдаленной гибели эксперимен-

тальных животных, получавших производное бензамида, поэтому определение уровня LD_{50} не представляется возможным. В связи с этим LD_{50} составляет более 2000 мг/кг. Таким образом, производное бензамида – 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)-фенил]бензамид является практически нетоксичным соединением, относится к 5-му классу токсичности по модифицированной классификации Организации экономического содействия и

развития (OECD) и согласно гармонизированной системе классификации опасности и маркировки химической продукции (GHS) относится к 5-му классу токсичности, т.е. обладает относительно низкой острой токсичностью. LD₅₀ производного бензамида значительно выше, чем LD₅₀ препарата I ряда для лечения туберкулеза изониазида (LD₅₀ изониазида составляет 170 мг/кг при внутрижелудочном введении мышам [9]), что характеризует производное бензамида как значительно менее токсичное соединение и является положительной характеристикой для его дальнейшего изучения.

Литература

1. Global tuberculosis research and its future prospects / J. A. Garrido-Cardenas [et al.] // Tuberculosis (Edinb). 2020 Mar. Vol. 121. 101917. doi: 10.1016/j.tube.2020.101917
2. 2020 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis [Electronic resource] / World Health Organization. Geneva, 2021. Mode of access: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240021303>. Date of access: 18.07.2022.
3. Global tuberculosis report 2020 [Electronic resource] / World Health Organization. Geneva, 2020. Mode of access: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>. Date of access: 18.07.2022.
4. Global Strategy for TB Research and Innovation (WHA73.3)

References

1. Garrido-Cardenas JA, de Lamo-Sevilla C, Cabezas-Fernández MT, Manzano-Agugliaro F, Martínez-Lirola M. Global tuberculosis research and its future prospects. Tuberculosis (Edinb). 2020 Mar;121:101917. doi: 10.1016/j.tube.2020.101917. Epub 2020 Feb 23.
2. World Health Organization. 2020 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240021303>. [Accessed 18th July 2022].
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva; 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>. [Accessed 18th July 2022].
4. World Health Organization. Global Strategy for TB Research and Innovation (WHA73.3): Seventy-third World Health Assembly. Geneva; 2020. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_R3-en.pdf. [Accessed 18th July 2022].

- : Seventy-third World Health Assembly [Electronic resource] / World Health Organization. Geneva, 2020. Mode of access: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_R3-en.pdf. Date of access: 18.07.2022.
5. Сечко, О. Г. Противотуберкулезная активность производных бензамида и бензойной кислоты / О. Г. Сечко, И. Н. Слабко, В. М. Царенков // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. ежегод. сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. Минск, 2021. Вып. 11. С. 540–546.
 6. Griffiths, P. A. Mycobacterium terrae: a potential surrogate for Mycobacterium tuberculosis in a standard disinfectant test / P. A. Griffiths, J. R. Babb, A. P. Fraise // J. Hosp. Infect. 1998 Mar. Vol. 38, N 3. P. 183–192. doi: 10.1016/S0195-6701(98)90273-0.
 7. Мамылина, Н. В. Анализ поведенческой активности экспериментальных животных, перенесших эмоционально-болевого стресс / Н. В. Мамылина // Соврем. проблемы науки и образования [Электронный ресурс]. 2011. № 5. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=4922>. Дата доступа: 18.07.2022.
 8. Гржибовский, А. М. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и здравоохранение. 2016. № 4. С. 5–37.
 9. Isoniazid // Tuberculosis (Edinb). 2008 Mar. Vol. 88, N 2. P. 112–116. doi: 10.1016/S1472-9792(08)70011-8

Поступила 30.06.2022 г.

Принята в печать 10.08.2022 г.

5. Sechko OG, Slabko IN, Tsarenkov VM. Antituberculosis activity of benzamide and benzoic acid derivatives. V: M-vo zdravookhraneniya Resp Belarus', Belorus gos med un-t; Rubnikovich SP, Filonyuk VA, red. BGMU v avangarde meditsinskoj nauki i praktiki: rets ezhegod sb nachuch tr. Minsk, RB; 2021. Vyp 11. P. 540-6. (In Russ.)
6. Griffiths PA, Babb JR, Fraise AP. Mycobacterium terrae: a potential surrogate for Mycobacterium tuberculosis in a standard disinfectant test. J Hosp Infect. 1998 Mar;38(3):183-92. doi: 10.1016/s0195-6701(98)90273-0
7. Mamylyna NV. Analysis of behavioral activity of experimental animals undergoing emotional pain stress. Sovrem Problemy Nauki Obrazovaniya. 2011;(5). Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=4922>. [Accessed 18th July 2022]. (In Russ.)
8. Grzhibovskii AM, Ivanov SV, Gorbatova MA. Comparison of quantitative data from three or more independent samples using Statistica and SPSS software: parametric and nonparametric criteria. Nauka Zravookhranenie. 2016;(4):5-37. (In Russ.)
9. Isoniazid. Tuberculosis (Edinb). 2008 Mar;88(2):112-6. doi: 10.1016/S1472-9792(08)70011-8

Submitted 30.06.2022

Accepted 10.08.2022

Сведения об авторах:

О.Г. Сечко – м.ф.н., аспирант, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-5727-9936>

E-mail: olgasechko23.06@yandex.ru – Сечко Ольга Григорьевна;

В.М. Царенков – д.ф.н., профессор кафедры фармацевтической технологии, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-8724-7273>.

Information about authors:

O.G. Sechko – Master of Pharmaceutical Sciences, postgraduate, senior lecturer of the Chair of Pharmaceutical Technology, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-5727-9936>

E-mail: olgasechko23.06@yandex.ru – Olga G. Sechko;

V.M. Tsarenkov – Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor of the Chair of Pharmaceutical Technology, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-8724-7273>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.4.100>

Результаты оценки социального самочувствия студентов ВГМУ методом анонимного анкетирования

Н.Б. Дорофеев, И.В. Жильцов, С.П. Кулик, О.А. Голюченко

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

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №4. – С. 100-113.

The results of social well-being evaluation of VSMU students obtained by the method of anonymous survey

N.B. Dorofeev, I.V. Zhyltsou, S.P. Kulik, V.A. Haliuchenka

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

Vestnik VGMU. 2022;21(4):100-113.

Резюме.

Целью настоящего исследования была оценка социального самочувствия студентов учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (далее – ВГМУ) для формулирования рекомендаций по возможной корректировке мероприятий воспитательной и идеологической работы в коллективе университета.

Материал и методы. Социальное самочувствие исследовалось на репрезентативной выборке студентов ВГМУ объемом 301 человек путем анонимного анкетного опроса. Анкетирование проведено в ноябре 2021 года. Для выявления статистической взаимосвязи между учитываемыми показателями использован корреляционный анализ Спирмена. С целью выявления скрытых закономерностей в исследуемой выборке применён кластерный анализ (метод К-средних, древовидная кластеризация с использованием метода Варда для объединения объектов в кластер и Евклидова расстояния между кластеризуемыми объектами).

Результаты. Было показано, что в целом студенты ВГМУ довольны уровнем организации образовательного процесса, профессиональными качествами преподавателей, условиями проживания в общежитиях, уровнем организации досуга. Тем не менее, многие студенты испытывают трудности в коммуникации с преподавателями, работниками деканатов, сотрудниками отдела по воспитательной работе с молодежью, воспитателями общежитий, а также с другими студентами. Среди приоритетных жизненных ценностей большинства студентов преобладают семья и отношения с близкими, здоровье, в меньшей степени – любовь, но к таковым не относятся или относятся в значительно меньшей степени профессиональная самореализация, интересная работа и материальное благополучие, а также общение, свободное время, личная независимость и свобода высказывать и отстаивать своё мнение. Помимо этого, значительная часть студентов не считает профессионализм, экономическую самостоятельность и деловую хватку обязательными качествами современной молодёжи.

Заключение. Необходима актуализация информационно-коммуникативных педагогических технологий и применение активных форм и методов в образовательном и воспитательном процессе, а также адресная психологическая поддержка и консультирование студентов по вопросам обучения коммуникативным навыкам и умению находить общий язык как со сверстниками, так и с преподавателями, и с представителями администрации университета. Показана необходимость непрерывного воспитания студенческой молодёжи. Существующую неравномерность становления устойчивых мировоззренческих ориентиров и ценностных установок следует учитывать при планировании, организации и содержательном наполнении воспитательных мероприятий со студентами, а также в ходе их привлечения к работе в органах студенческого самоуправления.

Ключевые слова: молодёжная политика в Республике Беларусь, анонимное анкетирование, социальное самочувствие студентов, Витебский государственный медицинский университет.

Abstract.

Objectives. To evaluate the social well-being of students of the educational institution “Vitebsk State Order of Peoples’ Friendship Medical University” (further in the text – VSMU) in order to make adjustments to the planning of educational and ideological work among the university staff.

Material and methods. In November 2021, we surveyed 301 students from all faculties of VSMU. The text of the questionnaire was written taking into account the recommendations of psychologists from the Chair of Psychology and Pedagogy. Spearman’s correlation analysis was used to identify the statistical relationship between the characteristics taken into account. In order to identify hidden patterns in the sample under study, cluster analysis was applied (the K-means method and tree clustering using the Ward method to combine objects into a cluster and the Euclidean distance between clustered objects).

Results. It has been shown that in general VSMU students are satisfied with the level of organization of the educational process, the professional qualities of teachers, living conditions in hostels, and the level of leisure-time activities. However, many students experience difficulties in communicating with teachers, dean’s office staff, employees of the department for tutorial work, dormitory teachers, as well as with other students, which affects the quality of the educational process. Family, the relationships with the relatives, health and, to a lesser extent, love prevailed among the priority life values of the majority of students, but professional self-realization, interesting work and wealth, as well as person-to-person communication, free time, personal independence, freedom to express and defend one’s opinion didn’t belong to such values (or belonged to it to a much lesser extent). In addition, a significant part of students do not consider professionalism, economic independence and business acumen as mandatory qualities of modern youth.

Conclusions. Actualization of informational and communicational pedagogical technologies is needed, together with the use of active forms and methods in the educational process, as well as the targeted psychological support and counseling of students on teaching communication skills and the ability to find a common language both with peers and with teachers, and also with representatives of the university authorities. The need for continuous education of student youth is shown. The existing uneven formation of stable worldviews and value orientations should be taken into account when planning, organizing and providing the content for educational activities with students, as well as in the course of their involvement in the work of student self-government bodies.

Keywords: youth policy in the Republic of Belarus, anonymous survey, social well-being of students, Vitebsk State Medical University.

Введение

Государственная молодежная политика в Республике Беларусь является составной частью государственной политики в области социально-экономического, культурного и национального развития республики и представляет собой целостную систему мер правового, организационно-управленческого, финансово-экономического, научного, информационного, кадрового характера, направленных на создание необходимых условий для выбора молодыми гражданами в возрасте от 14 до 31 года своего жизненного пути, развития потенциала для их самореализации и ответственного активного участия в создании сильной и процветающей Беларуси. Молодежь составляет значимую часть населения страны и является мощным стратегическим ресурсом государства. По данным Национального статистического комитета Республики Беларусь, по состоянию на начало 2021 года количество молодежи в стране (граждан в возрасте от 14 до 30 лет) составило 1 697 517 человек (18,15% от общей численно-

сти населения) [1, 2]. В соответствии с Законом Республики Беларусь №65-З от 7 декабря 2009 г. «Об основах государственной молодежной политики» [3] целями государственной молодежной политики являются:

- всестороннее воспитание молодежи, содействие ее духовному, нравственному, профессиональному и физическому развитию;
- создание условий для самореализации, свободного и эффективного участия молодежи в политическом, социальном, экономическом и культурном развитии общества;
- социальная, материальная, правовая и иная поддержка молодежи;
- расширение возможностей молодежи в выборе жизненного пути.

Перед органами государственной власти, государственными учреждениями и общественными объединениями стоит задача по сохранению достигнутой в стране динамики в сфере осуществления государственной молодежной политики и оперативному решению возникающих проблемных вопросов в данной области.

Важным фактором установления социального порядка в обществе и государстве является социальное самочувствие, потому что жизнеспособность и стабильность общества зависят от того, как чувствуют себя его граждане.

«Знание особенностей социального самочувствия разных групп и категорий населения оказывается незаменимым в практике управления социальными процессами в государстве (коллективе, семье, регионе и т.д.)» [4, с.10]. Социальное самочувствие – комплексное явление, включающее три составляющие: когнитивную, эмоциональную и поведенческую, и соприкасающееся с такими понятиями, как жизненное благополучие, душевный комфорт, удовлетворенность жизнью, общественное настроение, счастье [4].

Социальное самочувствие студентов отражается в самооценке их социального-экономического положения, в их личностной реакции на организацию и качество образовательного процесса, условия своей жизни, в доминирующих настроениях и чувствах. Роль социального самочувствия в поведении студенческой молодежи выражается прежде всего в его регуляторной функции: становясь мотивом поведения, самочувствие может выражаться в различных формах активности/пассивности молодого человека. Поэтому изучение социального самочувствия дает представление и о степени социальной активности студенчества [5].

Соответственно, целью настоящего исследования была оценка социального самочувствия студентов учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» для формулирования рекомендаций по возможной корректировке мероприятий воспитательной и идеологической работы в университете.

Материал и методы

В ноябре 2021 года нами был проанкетирован 301 студент учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (далее – ВГМУ). Среди проанкетированных студентов было 75 юношей (24,9%) и 226 девушек (75,1%); 220 студентов в изученной выборке (73,1%) учились на лечебном факультете, 51 (16,9%) – на фармацевтическом факультете, 25 (8,3%) – на стоматологическом факультете и 5 (1,7%) – на педиатрическом факультете. Указанное соотношение пропорционально численности студентов, обучающихся на

соответствующих факультетах. Из числа студентов, обучающихся на лечебном факультете, 39 (17,7%) студентов в изученной выборке обучалось на первом курсе, 38 (17,3%) – на втором, 35 (15,9%) – на третьем, 36 (16,4%) – на четвертом, 37 (16,8%) – на пятом и 35 (15,9%) – на шестом. Среди студентов фармацевтического факультета 9 человек (17,6%) обучалось на первом курсе, по 10 человек (19,6%) – на втором, третьем и четвертом курсах, 12 человек (23,5%) – на пятом курсе. Из числа студентов, обучающихся на стоматологическом факультете, 8 человек (32%) обучались на первом курсе, 9 (36%) – на втором, 5 (20%) – на третьем, 3 (12%) – на четвертом. Все 5 студентов педиатрического факультета обучались на первом курсе (нужно учесть, что педиатрический факультет был создан приказом ректора ВГМУ в 2021 году, ввиду чего все студенты, обучающиеся на нём, – первокурсники).

При предсказуемо слабом уровне статистических взаимосвязей в выборке (ожидаемый средний коэффициент корреляции Спирмена=0,3) мощность исследования при избранном размере выборки (n=301) составила 99,97%, т.е. превысила рекомендованный отраслевой стандарт (90%); соответственно, изученная выборка является репрезентативной, а результаты, полученные на основе её анализа, – надёжными и достоверными.

Ниже целиком приводится текст анкеты:

1. При выборе учёбы в ВГМУ чем, в первую очередь, Вы руководствовались? Выберите не более 2-х вариантов ответа:

- а) личным интересом к работе в сфере здравоохранения
- б) престижностью данной профессии
- в) востребованностью специалистов-медиков на рынке труда
- г) высоким рейтингом университета и условиями учебы в ВГМУ
- д) посоветовали / настояли родители
- е) семейными традициями
- ж) спонтанным решением идти именно в этот вуз
- з) другое (напишите)

2. Оцените по 10-балльной шкале, в какой степени Вы удовлетворены учебой в ВГМУ (1 – наименьшее выражение, 10 – максимальное):

- а) уровень организации учебного процесса
- б) профессиональный уровень и компетенции преподавательского состава

в) организация и качество общественного питания

г) условия проживания, если живете в общежитии университета

д) организация досуга и отдыха

е) морально-психологический климат в студенческом коллективе

ж) гордитесь тем, что являетесь студентом ВГМУ

3. Ваша удовлетворенность социально-бытовыми условиями, а именно (вариант ответа – да, нет):

а) работа педагогов-воспитателей

б) деятельность органов студенческого самоуправления

в) условия занятий физической культурой и спортом

г) состояние общественного порядка в учебных корпусах и общежитиях

д) санитарное состояние лекционных аудиторий и учебных комнат

е) работа обслуживающего персонала

ж) другое (указать, что именно)

4. Кто входит в круг Вашего ближайшего общения? Возможно несколько вариантов ответов:

а) одногруппники

б) однокурсники

в) друзья детства

г) земляки

д) люди со схожими взглядами на мир

е) общаюсь только по делу

ж) те, кто идет на контакт

з) ни с кем не общаюсь

и) Ваш вариант

5. Имеются ли трудности в построении коммуникации с окружающими, а именно (вариант ответа – да, нет):

а) одногруппники

б) однокурсники

в) иностранные студенты

г) воспитатели общежитий

д) преподаватели

е) кураторы

ж) работники деканатов

з) сотрудники отдела воспитательной работы

и) родители

к) Ваш вариант

л) если есть ответ «да», укажите, какие трудности

6. Выберите из приведённых ниже те качества, которыми, по Вашему мнению, обязательно должен обладать современный молодой человек. Не более 5-ти позиций!

а) добросовестное отношение к учебной деятельности

б) трудолюбие

в) профессионализм

г) толерантность (терпимость)

д) высокая нравственность и гуманность

е) бережное отношение к семье, семейным ценностям

ж) уважительное отношение к старшим

з) экономическая самостоятельность, деловая хватка

и) патриотизм, гражданственность

к) оптимизм, жизнерадостность

л) коммуникабельность, умение общаться

м) активная жизненная позиция

н) Ваш вариант

7. Проранжируйте важнейшие ценности, определяющие Ваши целевые установки и поведение, по степени значимости от 1 до 11 (1 – наиболее значимый пункт, 11 – наименее значимый):

а) личная независимость, самостоятельность

б) стабильность в стране и мире

в) свобода высказывать и отстаивать своё мнение

г) семья, отношения с близкими

д) здоровье

е) любовь

ж) верные друзья

з) профессиональная самореализация, интересная работа

и) общение

к) свободное время

л) материальное благополучие

8. Как Вы обычно проводите своё свободное от учёбы время? Не более 5 позиций!

а) занимаюсь домашними делами

б) играю в компьютерные игры

в) общаюсь в социальных сетях

г) встречаюсь с друзьями

д) посещаю музеи, театры, концерты

е) иду в развлекательные клубы

ж) занимаюсь спортом

з) стараюсь выехать на природу, в парк

и) занимаюсь общественной работой

к) участвую в исследовательской работе

л) Ваш вариант

9. Занимаетесь ли Вы общественной работой в университете?

- а) да
- б) нет

10. Если не занимаетесь сейчас, то имеется ли у Вас желание заняться общественной работой и по какому направлению:

- а) политические партии
- б) молодежные сообщества
- в) волонтерское движение
- г) такого желания нет
- д) другое (указать направление)

11. Что для Вас является значимым в оценках событий общественно-политической жизни страны? Выберите не более 3-х вариантов ответа:

- а) собственное мнение
- б) мнение родителей и родственников
- в) информация СМИ, в т.ч. электронных
- г) мнение друзей
- д) мнение преподавателей
- е) мнение воспитателей общежитий
- ж) мнение однокурсников
- з) мнение представителей студенческого самоуправления
- и) мнение членов БРСМ

12. Отметьте Ваши основные источники информации о происходящем в нашем обществе, в мире в целом. Выберите не более 3-х вариантов ответа:

- а) Интернет, электронные СМИ
- б) социальные сети (Telegram, VK, Facebook и др.)
- в) телевидение
- г) газеты
- д) общение с друзьями
- е) встречи с представителями государственных органов и общественных организаций
- ж) информационные и кураторские часы

13. Какие из социальных сетей, на Ваш взгляд, наиболее популярны в студенческой среде? Выберите не более 2-х вариантов ответа.

- а) Telegram
- б) VK
- в) Facebook
- г) Instagram
- д) другие (указать, какие)

14. Куда Вы обращаетесь при необходимости решения различных вопросов / проблем, возник-

ающих в процессе учебы в университете? Возможно несколько вариантов ответов:

- а) ректорат
- б) деканат
- в) отдел по воспитательной работе
- г) БРСМ
- д) профком студентов
- е) кафедры
- ж) куратор группы
- з) социально-психологическая служба
- и) органы студенческого самоуправления
- к) другое

15. Сформулируйте свои предложения по улучшению положения дел в университете

16. Ваш пол?

- а) мужской
- б) женский

17. На каком факультете Вы обучаетесь?

- а) лечебный
- б) фармацевтический
- в) стоматологический
- г) педиатрический

18. На каком курсе Вы обучаетесь?

Для выявления статистической взаимосвязи между различными учитываемыми показателями был использован непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Уровень статистической значимости α был установлен $\leq 0,05$; при этом использовалась поправка Бонферрони, вычисляемая по формуле $p = \alpha \div n$, где n – количество однотипных статистических вычислений, выполняемых с использованием данных из одного массива. С учётом того, что анализировались статистические взаимосвязи не менее 122 независимых переменных, рассчитанная корреляционная матрица включала $1222 = 14884$ корреляции, ввиду чего желаемый уровень значимости (p) был установлен равным или менее $0,05 \div 14884 \approx 0,0000034$.

В ходе корреляционного анализа принимались в расчёт корреляции с коэффициентом $\geq 0,3$, поскольку более слабые корреляции, как правило, не имеют практического значения [6].

С целью выявления скрытых закономерностей в исследуемой выборке был использован кластерный анализ. Для визуальной оценки количества кластеров применялся метод древовид-

ной кластеризации с построением иерархического дерева. При этом использовалось Евклидово расстояние между кластеризуемыми объектами (стандартный метод оценки расстояния между кластерами), а в качестве набора правил для объединения объектов в кластер использовался метод Варда (Ward's method) ввиду его общепризнанной высокой эффективности [7, 8].

С целью анализа характеристик выявленных кластеров использовался метод К-средних (K-means clustering), который позволяет получить максимально отличающиеся друг от друга по учитываемым характеристикам кластеры при заранее известном их числе. Соответственно, в качестве меры расстояния между кластерами также использовалось Евклидово расстояние.

Перед выполнением кластерного анализа из базы данных были удалены переменные с нулевой или близкой к нулю дисперсией, т.е. ответы на такие вопросы, на которые все или почти все анкетированные отвечали одинаково.

Результаты и обсуждение

Почти все выявленные корреляции являлись слабыми, независимо от их направленности. Ни одна из статистически значимых корреляций не превысила по модулю 0,6 (как правило, подсчитанные коэффициенты корреляций были менее 0,5 по модулю), что не позволяет говорить о выявлении однозначных закономерностей – только о тенденциях. При этом все выявленные корреляции отличались высокой статистической значимостью, что указывает на реальность существования соответствующих тенденций в студенческой среде. Были выявлены следующие статистически значимые ($p \leq 0,05$) корреляции (табл. 1):

Иерархическое дерево, построенное при помощи метода древовидной кластеризации, показало наличие в изучаемой выборке трёх крупных кластеров и множества более мелких (рис. 1).

Метод К-средних позволил провести анализ выявленных трёх крупных кластеров, описать и сравнить их характеристики. По большинству вопросов мнения студентов из разных кластеров практически совпадали, но имелись и значительные различия, прежде всего – в ответах на вопросы 2 и 7 (соответственно, вопросы о мотивах поступления в ВУЗ и приоритетных жизненных ценностях).

Количественные характеристики кластеров приведены в таблице 2. В таблицу включены от-

веты на те вопросы анкеты, где медианы ответов студентов из разных кластеров не совпадали между собой. Для выявления статистической значимости различий использовался тест Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis).

Анализ выявленных корреляционных взаимосвязей показывает, что среди студентов ВГМУ выявлены следующие тенденции:

1. Некоторые студенты ($n=36$, 12,0% от изученной выборки) при выборе профессии руководствовались в большей степени советами или настояниями родителей, чем личным интересом к сфере здравоохранения.

2. Среди студентов, обучающихся на лечебном факультете, существенная часть ($n=171$, 56,8% от изученной выборки) поступила в ВГМУ, не руководствуясь престижностью профессии врача в качестве приоритетного аргумента.

3. Мнения студентов о степени удовлетворённости организацией образовательного процесса, профессиональным уровнем и компетентностью преподавателей, уровнем организации отдыха и досуга, морально-психологическим климатом в студенческом коллективе, деятельностью органов студенческого самоуправления взаимосвязаны и прямо коррелируют между собой, а также с фактом гордости за то, что они являются студентами ВГМУ.

4. Способность студентов к выстраиванию продуктивной коммуникации с преподавателями, работниками деканатов, сотрудниками отдела по воспитательной работе прямо коррелирует со степенью их удовлетворённости организацией образовательного процесса в университете.

5. Способность студентов к выстраиванию продуктивной коммуникации с воспитателями общежитий прямо коррелирует со степенью их удовлетворённости работой педагогов-воспитателей.

6. Имеются студенты, испытывающие трудности в построении коммуникации с другими студентами – как одногруппниками ($n=11$, 3,6% от изученной выборки), так и однокурсниками ($n=27$, 9,0%).

7. Часть студентов считает своими основополагающими ценностями личную независимость, самостоятельность ($n=112$, 37,2%), свободу высказывать и отстаивать своё мнение ($n=61$, 20,3%); другая часть студентов считает своими основополагающими ценностями семью, отношения с близкими, здоровье, любовь, наличие верных друзей ($n=51$, 16,98%).

Таблица 1 – Статистически значимые корреляционные взаимосвязи (Rho Спирмена), выявленные при анализе ответов студентов из анализируемой выборки на вопросы анкеты

Выявленные корреляционные взаимосвязи	Коэффициент корреляции Спирмена (R), размер выборки (n) и уровень значимости (p)
Студенты, которые испытывают личный интерес к сфере здравоохранения, при выборе профессии не руководствовались советами или настояниями родителей	R = -0,404 p < 0,000001 n = 301
Многие студенты поступают на лечебный факультет, не руководствуясь престижностью приобретаемой профессии	R = -0,375 p < 0,000001 n = 301
Мнения студентов об уровне организации учебного процесса в ВГМУ и о профессиональном уровне и компетенции преподавательского состава университета прямо коррелируют между собой: те, кто удовлетворён уровнем организации учебного процесса, удовлетворены и уровнем профессиональной компетентности преподавателей	R = 0,576 p < 0,000001 n = 301
Студенты, которые удовлетворены уровнем организации учебного процесса в ВГМУ, удовлетворены и уровнем организации отдыха и досуга	R = 0,477 p < 0,000001 n = 301
Студенты, которые удовлетворены профессиональным уровнем и компетентностью преподавательского состава ВГМУ, удовлетворены и уровнем организации отдыха и досуга в университете	R = 0,402 p < 0,000001 n = 301
Студенты, которые удовлетворены уровнем организации учебного процесса в ВГМУ, удовлетворены и морально-психологическим климатом в студенческом коллективе	R = 0,358 p < 0,000001 n = 301
Студенты, которые удовлетворены профессиональным уровнем и компетентностью преподавательского состава ВГМУ, удовлетворены и морально-психологическим климатом в студенческом коллективе	R = 0,362 p < 0,000001 n = 301
Студенты, которые удовлетворены уровнем организации отдыха и досуга, удовлетворены и морально-психологическим климатом в студенческом коллективе	R = 0,489 p < 0,000001 n = 301
Студенты, которые удовлетворены уровнем организации учебного процесса в университете, гордятся тем, что они являются студентами ВГМУ	R = 0,469 p < 0,000001 n = 301
Студенты, которые удовлетворены профессиональным уровнем и компетентностью преподавательского состава, также гордятся тем, что они являются студентами ВГМУ	R = 0,338 p < 0,000001 n = 301
Студенты, которые удовлетворены уровнем организации отдыха и досуга, также гордятся тем, что они являются студентами ВГМУ	R = 0,362 p < 0,000001 n = 301
Студенты, которые удовлетворены морально-психологическим климатом в студенческом коллективе, также гордятся тем, что они являются студентами ВГМУ	R = 0,409 p < 0,000001 n = 301
Те студенты, которые удовлетворены уровнем организации отдыха и досуга, довольны и деятельностью органов студенческого самоуправления	R = 0,361 p < 0,000001 n = 301
Те студенты, которые удовлетворены морально-психологическим климатом в студенческом коллективе, довольны и деятельностью органов студенческого самоуправления	R = 0,342 p < 0,000001 n = 301
Студенты, у которых есть трудности в построении коммуникации с одногруппниками, испытывают аналогичные трудности в построении коммуникации с однокурсниками	R = 0,311 p < 0,000001 n = 301
Студенты, которые удовлетворены работой педагогов-воспитателей, не имеют трудностей в построении коммуникации с воспитателями общежитий (и/или наоборот)	R = -0,298 p < 0,000001 n = 301

Продолжение табл. 1

Выявленные корреляционные взаимосвязи	Коэффициент корреляции Спирмена (R), размер выборки (n) и уровень значимости (p)
Студенты, которые удовлетворены уровнем организации учебного процесса в университете, не испытывают трудностей в построении коммуникации с преподавателями (и/или наоборот)	R = -0,303 p < 0,000001 n = 301
Студенты, удовлетворённые условиями занятий физической культурой и спортом в ВГМУ, не испытывают трудности в общении с работниками деканатов	R = -0,300 p < 0,000001 n = 301
Студенты, испытывающие трудности в построении коммуникации с преподавателями, также испытывают трудности в построении коммуникации с работниками деканатов	R = 0,445 p < 0,000001 n = 301
Студенты, испытывающие трудности в построении коммуникации с преподавателями, также испытывают трудности в построении коммуникации с сотрудниками отдела по воспитательной работе	R = 0,391 p < 0,000001 n = 301
Студенты, испытывающие трудности в построении коммуникации с работниками деканатов, также испытывают трудности в построении коммуникации с сотрудниками отдела по воспитательной работе	R = 0,478 p < 0,000001 n = 301
Студенты, считающие, что их важнейшей жизненной ценностью являются личная независимость и самостоятельность, считают важнейшей жизненной ценностью также свободу высказывать и отстаивать своё мнение	R = 0,327 p < 0,000001 n = 301
Студенты, считающие, что их важнейшей жизненной ценностью являются семья и отношения с близкими, считают важнейшей жизненной ценностью также здоровье	R = 0,438 p < 0,000001 n = 301
Студенты, считающие, что их важнейшей жизненной ценностью являются семья и отношения с близкими, считают важнейшей жизненной ценностью также любовь	R = 0,319 p < 0,000001 n = 301
Студенты, считающие, что их важнейшей жизненной ценностью является здоровье, считают важнейшей жизненной ценностью также любовь	R = 0,358 p < 0,000001 n = 301
Студенты, считающие, что их важнейшей жизненной ценностью являются семья и отношения с близкими, считают важнейшей жизненной ценностью также верных друзей	R = 0,338 p < 0,000001 n = 301
Студенты, считающие, что их важнейшей жизненной ценностью являются верные друзья, также считают, что их важнейшей жизненной ценностью является общение	R = 0,321 p < 0,000001 n = 301
Студенты, считающие, что их важнейшей жизненной ценностью является общение, также считают, что их важнейшей жизненной ценностью является свободное время	R = 0,366 p < 0,000001 n = 301
В свободное от учёбы время юноши склонны играть в компьютерные игры	R = 0,301 p < 0,000001 n = 301
В свободное от учёбы время девушки не склонны играть в компьютерные игры	R = -0,301 p < 0,000001 n = 301
Студенты, которые в свободное от учёбы время склонны заниматься общественной работой, действительно занимаются общественной работой в университете	R = 0,302 p < 0,000001 n = 301
Студенты, которых удовлетворяет санитарное состояние лекционных аудиторий и учебных комнат, занимаются общественной работой в университете	R = -0,334 p < 0,000001 n = 301

Продолжение табл. 1

Выявленные корреляционные взаимосвязи	Коэффициент корреляции Спирмена (R), размер выборки (n) и уровень значимости (p)
Студенты, которые занимаются общественной работой в университете, испытывают желание заниматься общественной работой	R = -0,314 p < 0,000001 n = 301
Студенты, для которых мнение представителей студенческого самоуправления является значимым, также доверяют и мнению членов БРСМ	R = 0,390 p < 0,000001 n = 300
Студенты, для которых основным источником информации является телевидение, не считают общение с друзьями источником достоверной информации	R = -0,302 p < 0,000001 n = 300
Студенты, для которых значимо мнение воспитателей общежитий, также доверяют информации, полученной на встречах с представителями государственных органов и общественных организаций	R = 0,329 p < 0,000001 n = 301
Студенты, считающие Telegram популярным в студенческой среде, не считают таковой социальную сеть «ВКонтакте» (и наоборот)	R = -0,376 p < 0,000001 n = 301
Студенты, для которых значимо мнение воспитателей общежитий, склонны пользоваться социальной сетью Facebook	R = 0,497 p < 0,000001 n = 301
Студенты, считающие Telegram популярным в студенческой среде, не считают таковой социальную сеть Instagram (и наоборот)	R = -0,330 p < 0,000001 n = 301

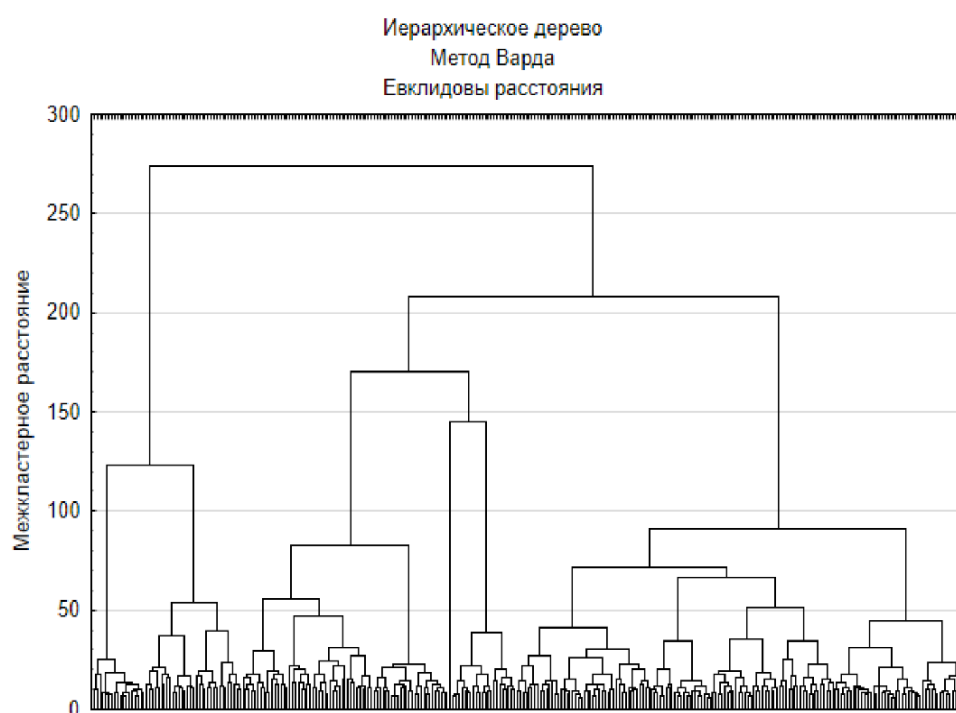


Рисунок 1 – Иерархическое дерево, построенное при помощи метода древовидной кластеризации

8. Значимое количество студентов-юношей (n=34, 45,3% от общего количества юношей в изученной выборке) любит в свободное время играть

в компьютерные игры; доля любителей компьютерных игр среди девушек ниже (n=36, 15,9% от общего количества девушек в изученной выборке).

Таблица 2 – Количественные характеристики выявленных кластеров

Показатель	Кластер 1 n=166	Кластер 2 n=76	Кластер 3 n=57	Статистическая значимость различий (K-W test)
Мужчины	21,1%	23,7%	36,8%	$p > 0,05^*$
Женщины	78,9%	76,3%	63,2%	$p > 0,05^*$
Лечебный факультет	71,7%	77,6%	70,2%	$p > 0,05^*$
Фармацевтический факультет	19,3%	13,2%	15,8%	$p > 0,05^*$
Стоматологический факультет	8,4%	6,6%	10,5%	$p > 0,05^*$
Курс (медиана)	3	4	3	$p > 0,05^*$
Вопрос 2а (медиана ответа)	8	7	8	$p = 0,071^{**}$ $1 > 2^{**}, 3 > 2^{**}$
Вопрос 2б (медиана ответа)	9	9	8	$p > 0,05^*$
Вопрос 2в (медиана ответа)	8	7	7	$p > 0,05^*$
Вопрос 2г (медиана ответа)	9	0	8	$p < 0,0001^{**}$ $1 > 2^{**}, 3 > 2^{**}$
Вопрос 2д (медиана ответа)	8	7	8	$p = 0,0009^{**}$ $1 > 2^{**}, 3 > 2^{**}$
Вопрос 2е (медиана ответа)	9	8	9	$p > 0,05^*$
Вопрос 4д (медиана ответа)	1	1	0	$p > 0,05^*$
Вопрос 6в (медиана ответа)	0	1	1	$p = 0,0013^{**}$ $1 < 2^{**}, 1 < 3^{**}$
Вопрос 6е (медиана ответа)	1	0	0	$p > 0,05^*$
Вопрос 6з (медиана ответа)	0	0	1	$p = 0,012^{**}$ $1 < 3^{**}$
Вопрос 7а (медиана ответа)	5	4	7	$p < 0,0001^{**}$ $3 > 1^{**}, 3 > 2^{**}$
Вопрос 7б (медиана ответа)	9	8	6	$p < 0,0001^{**}$ $1 > 3^{**}, 2 > 3^{**}$
Вопрос 7в (медиана ответа)	8	7	6	$p = 0,0011^{**}$ $1 > 2^{**}, 1 > 3^{**}$
Вопрос 7г (медиана ответа)	2	2	10	$p < 0,0001^{**}$ $3 > 1^{**}, 3 > 2^{**}$
Вопрос 7д (медиана ответа)	2	2	9	$p < 0,0001^{**}$ $3 > 1^{**}, 3 > 2^{**}$
Вопрос 7е (медиана ответа)	4	5	8	$p < 0,0001^{**}$ $3 > 1^{**}, 3 > 2^{**}$
Вопрос 7ж (медиана ответа)	5	5	8	$p = 0,0001^{**}$ $3 > 1^{**}, 3 > 2^{**}$
Вопрос 7з (медиана ответа)	6	5	8	$p < 0,0001^{**}$ $3 > 1^{**}, 3 > 2^{**}$
Вопрос 7и (медиана ответа)	7	8,5	8	$p = 0,011^{**}$ $2 > 1^{**}$
Вопрос 7к (медиана ответа)	8	9	7	$p = 0,0031^{**}$ $1 > 3^{**}, 2 > 3^{**}$
Вопрос 7л (медиана ответа)	7	5	8	$p = 0,0004^{**}$ $3 > 1^{**}, 3 > 2^{**}$
Вопрос 8в (медиана ответа)	1	1	0	$p > 0,05^*$
Вопрос 8ж (медиана ответа)	1	0	0	$p > 0,05^*$
Вопрос 11в (медиана ответа)	0	1	0	$p > 0,05^*$

9. Степень доверия участников исследования к представителям органов студенческого самоуправления и членам БРСМ взаимосвязаны.

10. Степень доверия участников исследования к воспитателям общежитий и представителям государственных органов взаимосвязаны.

11. Телевидение и мнение друзей являются для многих студентов взаимоисключающими источниками информации.

12. Telegram, «ВКонтакте» и Instagram для многих студентов являются взаимоисключающими средствами общения.

Анализ результатов кластеризации показал весьма интересные результаты: исследуемая выборка оказалась разделена на 3 неравных по размеру кластера, члены которых характеризуются принципиальным несходством взглядов по многим существенным вопросам анкеты.

Наиболее многочисленным является 1-й кластер, включающий 166 человек. Члены данного кластера довольны уровнем организации образовательного процесса в ВГМУ (медианный балл – 8 из 10), удовлетворены условиями проживания в общежитиях (медианный балл – 9 из 10), довольны уровнем организации досуга и отдыха (медианный балл – 8 из 10), не считают профессионализм, экономическую самостоятельность и деловую хватку обязательными качествами современной молодежи, к их приоритетным целевым установкам относятся семья и отношения с близкими (медианный ранг – 2 из 11), здоровье (медианный ранг – 2 из 11) и любовь (медианный ранг – 4 из 11). При этом они умеренно ценят личную независимость и самостоятельность (медианный ранг – 5 из 11), невысоко оценивают свободу высказывать и отстаивать своё мнение (медианный ранг – 8 из 11), общение (медианный ранг – 7 из 11) и свободное время (медианный ранг – 8 из 11). Значимость наличия верных друзей, профессиональной самореализации и интересной работы, материального благополучия – средние (медианные ранги – 5, 6 и 7 из 11 соответственно). Следует учитывать, что в вопросе №2 предлагаемые варианты ответов оценивались по 10-балльной шкале (1 балл – минимальная оценка, 10 баллов – максимальная), а в вопросе №7 – ответы ранжировались по убыванию значимости с 1 по 11 ранг.

На втором месте по численности – 2-й кластер, включающий 76 членов. Студенты из данного кластера в целом довольны уровнем организации образовательного процесса в ВГМУ (медианный балл – 7 из 10), не проживают в

общежитиях университета (медианный балл – 0 из 10), в целом довольны уровнем организации досуга и отдыха (медианный балл – 7 из 10), считают профессионализм обязательным качеством современной молодежи, но не считают таковыми экономическую самостоятельность и деловую хватку. Как и у членов 1 кластера, к их приоритетным целевым установкам относятся семья, отношения с близкими и здоровье (для всех трёх признаков медианный ранг – 2 из 11). При этом члены 2 кластера относительно высоко ценят личную независимость и самостоятельность (медианный ранг – 4 из 11), но невысоко оценивают свободу высказывать и отстаивать своё мнение (медианный ранг – 7 из 11). Помимо этого, они так же, как и члены 1 кластера, невысоко ценят общение (медианный ранг – 8,5 из 11) и свободное время (медианный ранг – 9 из 11). Значимость материального благополучия, любви, верных друзей, профессиональной самореализации и интересной работы – средние (медианный ранг – 5 из 11 для всех перечисленных показателей). С учётом вышесказанного, студенты из 2 кластера напоминают студентов из 1 кластера с поправкой на то, что они не проживают в общежитиях.

Кластер 3 самый малочисленный – он включает 57 человек. Студенты, принадлежащие к данному кластеру, считают уровень организации учебного процесса достаточно высоким (медианный балл – 8 из 10), удовлетворены условиями проживания в общежитиях (медианный балл – 8 из 10), довольны уровнем организации досуга и отдыха (медианный балл – 8 из 10), считают профессионализм, экономическую самостоятельность и деловую хватку обязательными качествами современной молодежи, не слишком высоко ценят личную независимость и самостоятельность (медианный ранг – 7 из 11); кроме того, в число их ценностей не входят семья и отношения с близкими (медианный ранг – 10 из 11), здоровье (медианный ранг – 9 из 11), любовь (медианный ранг – 8 из 11), верные друзья (медианный ранг – 8 из 11), профессиональная самореализация и интересная работа (медианный ранг – 8 из 11), материальное благополучие (медианный ранг – 8 из 11). Одновременно члены 3-го кластера умеренно ценят свободу высказывать и отстаивать своё мнение (медианный ранг – 6 из 11), а также невысоко ценят свободное время (медианный ранг – 7 из 11).

Стоит отметить, что таких студентов в изученной выборке оказалось всего 19,06%. Как следует из таблицы 2, представители данного кластера

равномерно распределены по всем курсам и факультетам. Также третий кластер характеризуется некоторым преобладанием юношей по сравнению с кластерами 1 и 2 (36,8% против 21,1% и 23,7% соответственно, но данная разница статистически незначима (тест Kruskal-Wallis, $p > 0,05$).

Как видно из результатов кластерного анализа, практически все студенты в изученной выборке были довольны уровнем организации образовательного процесса, досуга и условиями проживания в общежитиях. Среди их приоритетных жизненных ценностей преобладают семья и отношения с близкими, здоровье, в меньшей степени – любовь, но к таковым не относятся или относятся в значительно меньшей степени профессиональная самореализация, интересная работа и материальное благополучие, а также, как ни странно, общение, свободное время, личная независимость и свобода высказывать и отстаивать своё мнение, хотя подобного традиционно не принято ожидать от молодёжи. Помимо этого, студенты, заполнившие анкету, в целом не считают профессионализм, экономическую самостоятельность и деловую хватку обязательными качествами. Создаётся впечатление, что основной ожидаемый источник благополучия студентов из изученной выборки – их родные и близкие, а основные ценности в жизни – семья, личная жизнь и здоровье, но при этом у них слабо выражено желание профессиональной самореализации, карьерного роста и материального благополучия. Иначе говоря, значимая часть молодых людей и девушек не стремится к жизненному успеху в его традиционном понимании. Возможно, подобные взгляды на жизнь характерны для молодых людей юношеского возраста с формирующимся мировоззрением и социально-психологическими установками; возможно также, что такие целевые установки являются отличительным признаком т.н. «поколения центениалов», которое, по словам многих авторов, счастьем считает разнообразие в жизни и наслаждение ею «в моменте», но не богатство и/или высокий социальный статус. Работа при этом должна быть лёгкой, приносить удовольствие и не отнимать много времени [9, 10].

Особняком стоят студенты из 3-го кластера: они в основном похожи на студентов из 1 и 2 кластеров, но в число их важнейших ценностей не входят семья, отношения с близкими, здоровье и любовь. Углубленный анализ ответов на вопрос №7, данных представителями 3-го кластера, показал, что в целом они существенно реже присваива-

ли наиболее высокий ранг каким-либо жизненным целям, перечисленным в тексте вопроса, чем представители 1 и 2 кластеров; самыми частыми вариантами, оцененными как наиболее приоритетные (присвоены ранги от 1 до 3), оказались стабильность в стране и мире (18/57, 31,6%), свобода высказывать и отстаивать своё мнение (15/57, 26,3%) и свободное время (18/57, 31,6%). Можно предположить, что у представителей 3 кластера психологическая незрелость и несформированность мировоззрения выражены в ещё большей степени, чем у студентов из 1 и 2 кластеров.

Заключение

1. В целом студенты ВГМУ довольны уровнем организации образовательного процесса, профессиональными качествами преподавателей, условиями проживания в общежитиях, уровнем организации досуга и отдыха.

2. Ряд студентов испытывает трудности в выстраивании продуктивной коммуникации с преподавателями, работниками деканатов, сотрудниками отдела по воспитательной работе. Трудности в выстраивании продуктивной коммуникации с воспитателями общежитий приводят к недовольству качеством работы педагогов-воспитателей. Кроме того, некоторые студенты испытывают трудности при налаживании коммуникаций с другими студентами – как одногруппниками, так и однокурсниками.

В этой связи с целью повышения коммуникативной компетентности студентов ВГМУ целесообразны следующие меры:

- предусмотреть проведение коммуникативных тренингов в рамках учебной дисциплины «Основы психологии и педагогики»;

- целенаправленная отработка коммуникативных навыков в процессе освоения других учебных дисциплин, особенно – социально-гуманитарного профиля;

- разработка и предложение студентам коммуникативного модуля, а, возможно, и соответствующей дисциплины по выбору;

- в работе социально-педагогической и психологической службы необходима более интенсивная адресная психологическая поддержка студентов, особенно младших курсов, по вопросам формирования коммуникативных навыков и умения находить общий язык как со сверстниками, так и с преподавателями и представителями администрации университета.

3. Среди приоритетных жизненных ценностей большинства студентов преобладают семья и отношения с близкими, здоровье, в меньшей степени – любовь, но к таковым не относятся или относятся в значительно меньшей степени профессиональная самореализация, интересная работа и материальное благополучие, а также общение, свободное время, личная независимость и свобода высказывать и отстаивать своё мнение. Значительная часть студентов ($\approx 19\%$) имеет взгляды на жизнь, характерные для молодых людей юношеского возраста с несформированным мировоззрением и социально-психологическими установками. Данный факт необходимо учитывать при организации и проведении воспитательных мероприятий среди студентов (организаторам таких мероприятий необходимо правильно расставлять акценты), а также в ходе привлечения студентов к работе в органах студенческого самоуправления. Возможно, следует проводить анкетирование студентов, вовлекаемых в работу органов студенческого самоуправления, с последующим анализом их социально-психологического профиля и ценностных установок. Необходимо уделять самое пристальное внимание подготовке и учебе студенческого актива.

4. При планировании, организации и содержательном наполнении воспитательных мероприятий со студентами необходимо акцентировать внимание на формировании чувства коллективизма и ответственности, усилении семейного и трудового воспитания. При этом важно не ограничивать профориентационную работу с молодежью только довузовским уровнем, так как успехи практико-ориентированного образования возможны только на основе осознания студенческой молодежью значимости профессионализма и трудолюбия, самостоятельности и ответственности перед семьей, коллективом, обществом и государством. Процесс социализации, усвоения социальных, профессиональных, семейных, культурных функций у студенческой молодежи не завершен, длительное обучение (школа, вуз) и, соответственно, зависимость от родителей замедляют процесс формирования самостоятельности и ответственной взрослости. Главная социальная задача – поиск молодыми людьми своего места в мире, профессиональное самоопределение, самостоятельность, коллективизм и ответственность – может быть решена на основе воспитания гражданственности и патриотизма. В структуре социального самочувствия молодежи одним из базовых смысловых блоков явля-

ется система представлений о своей стране как о комплексной основе жизнедеятельности молодого человека и гаранте его социального и личностного развития [11].

Литература

1. Реализация государственной молодежной политики в Республике Беларусь // Минский городской исполнительный комитет [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://minsk.gov.by/ru/actual/view/209/2015/inf_material_2015_01.shtml. Дата доступа: 08.06.2022.
2. Число населенных пунктов, расположенных в зонах радиоактивного загрязнения, и численность проживающего в них населения по Республике Беларусь : годовые данные // Национальный статистический комитет Республики Беларусь [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/naselenie-i-migratsiya/naselenie/godovye-dannye/>. Дата доступа: 27.02.2022.
3. Об основах государственной молодежной политики : Закон Респ. Беларусь, 7 дек. 2009 г., № 65-3 // Нац. реестр правовых актов Респ. Беларусь. 2009. № 300. 2/1617.
4. Галич, Л. П. Социальное самочувствие молодежи / Л. П. Галич. Минск : Право и экономика, 2012. 160 с.
5. Овсянникова, С. Е. Социальное самочувствие студентов высших учебных заведений / С. Е. Овсянникова // Молодой ученый [Электронный ресурс]. 2021. № 38. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/380/pdf/1882/>. Дата доступа: 08.06.2022.
6. Жильцов, И. В. Основы медицинской статистики. Дизайн биомедицинских исследований : практ. рук. / И. В. Жильцов, В. М. Семенов, С. К. Зенькова. Витебск : ВГМУ, 2014. 153 с.
7. Vogt, W. Cluster analysis in diagnosis / W. Vogt, D. Nagel // Clin. Chem. 1992 Feb. Vol. 38, N 2. P. 182–198.
8. Strauss, T. Generalising Ward's Method for Use with Manhattan Distances / T. Strauss, M. J. von Maltitz // PLoS One. 2017 Jan. Vol. 12, N 1. e0168288. doi: 10.1371/journal.pone.0168288
9. Кулакова, А. Б. Поколение z: теоретический аспект / А. Б. Кулакова // Вопр. территор. развития. 2018. № 2 (42). doi: 10.15838/tdi.2018.2.42.6
10. Белова, А. Д. К вопросу преемственности поколений z и x: особенности смысловых ориентаций и жизнестойкости / А. Д. Белова, К. О. Герасименко, В. В. Ермолаев // Межпоколенческие отношения: современный дискурс и стратегические выборы в психолого-педагогической науке и практике : сб. науч. ст. по материалам XVI междунар. науч.-практ. конф., Москва, 8-10 июля 2020 г. / под ред. Л. М. Митиной. Москва, 2020. С. 133–138.
11. О Программе патриотического воспитания населения Республики Беларусь на 2022-2025 годы : постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 29 дек. 2021 г., № 773 // 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=C22100773&p1=1&p5=0>. Дата доступа: 08.06.2022.

Поступила 01.04.2022 г.

Принята в печать 10.08.2022 г.

References

1. Implementation of state youth policy in the Republic of Belarus. Minskii gorodskoi ispolnitel'nyi komitet. Available from: https://minsk.gov.by/ru/actual/view/209/2015/inf_material_2015_01.shtml. [Accessed 08th June 2022]. (In Russ.)
2. Number of settlements located in areas of radioactive contamination and the number of population living in them in the Republic of Belarus: annual data. Natsional'nyi statisticheskii komitet Respubliki Belarus'. Available from: <https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/naselenie-i-migratsiya/naselenie/godovye-dannye/>. [Accessed 08th June 2022]. (In Russ.)
3. On the basis of state youth policy: Zakon Resp Belarus', 7 dek 2009 g, № 65-Z. Nats Reestr Pravovyykh Aktov Resp Belarus'. 2009;(300):2/1617. (In Russ.)
4. Galich LP. Social well-being of young people. Minsk, RB: Pravo i ekonomika; 2012. 160 p. (In Russ.)
5. Ovsiannikova SE. Social well-being of higher education students. Molodoi Uchenyi. 2021;(38). Available from: <https://moluch.ru/archive/380/pdf/1882/>. [Accessed 08th June 2022]. (In Russ.)
6. Zhiltcov IV, Semenov VM, Zenkova SK. Fundamentals of Medical Statistics. Biomedical Research Design: prakt ruk. Vitebsk, RB: VGMU; 2014. 153 p. (In Russ.)
7. Vogt W, Nagel D. Cluster analysis in diagnosis. Clin Chem. 1992 Feb;38(2):182-98.
8. Strauss T, von Maltitz MJ. Generalising Ward's Method for Use with Manhattan Distances. PLoS One. 2017 Jan 13;12(1):e0168288. doi: 10.1371/journal.pone.0168288
9. Kulakova AB. Generation Z: Theoretical Aspect. Vopr Territor Razvitiya. 2018;(2(42)). (In Russ.) doi: 10.15838/tdi.2018.2.42.6
10. Belova AD, Gerasimenko KO, Ermolaev VV. Toward the Continuity of Generations z and x: Peculiarities of Meaningful-Life Orientations and Resilience. V: Mitina LM, red. Mezhpokolencheskie otnosheniya: sovremennyi diskurs i strategicheskie vybory v psi-khologo-pedagogicheskoi nauke i praktike: sb nauch st po materialam XVI mezhdunar nauch-prakt konf, Moskva, 8-10 iyulya 2020 g. Moscow, RF; 2020. P. 133-8. (In Russ.)
11. On the Program of patriotic education of the population of the Republic of Belarus for 2022-2025: postanovlenie Soveta Ministrov Resp Belarus', 29 dek 2021 g, № 773. Nats tsentr pravovoi inform Resp Belarus'. Rravo.by: Nats pravovoi internet-portal Resp Belarus'. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22100773&p1=1&p5=0>. [Accessed 08th June 2022]. (In Russ.)

Submitted 01.04.2022

Accepted 10.08.2022

Сведения об авторах:

Н.Б. Дорофеев – к.психол.н., проректор по безопасности и кадрам, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

И.В. Жильцов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой доказательной медицины и клинической диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-4912-2880>

E-mail: zhyltsou@tut.by – Жильцов Иван Викторович;

С.П. Кулик – к.филос.н., доцент, зав. кафедрой социально-гуманитарных наук, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-1107-1405>;

О.А. Голюченко – к.м.н., доцент кафедры доказательной медицины и клинической диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-4025-9589>.

Information about authors:

N.B. Dorofeev – Candidate of Psychological Sciences, Vice-Rector for Security and Human Resources, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

I.V. Zhyltsou – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Evidence-Based Medicine and Clinical Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-4912-2880>

E-mail: zhyltsou@tut.by – Ivan V. Zhyltsou;

S.P. Kulik – Candidate of Philosophical Sciences, associate-professor, head of the Chair of Social Sciences & Humanities, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-1107-1405>;

V.A. Haliuchenka – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Evidence-Based Medicine and Clinical Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-4025-9589>.

Официальный сайт ВГМУ удостоен специального диплома жюри конкурса «Интернет-премия ТИБО-2022»



Официальный сайт УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» www.vsmu.by был удостоен специального диплома жюри в категории «Образование и наука» Интернет-премии Международного форума по информационно-коммуникационным технологиям «ТИБО-2022». ВГМУ был удостоен также специального диплома жюри в категории «Образование и наука» в качестве владельца ресурса и его разработчика.

Оба диплома начальнику отдела дистанционного обучения ВГМУ Глебу Синькову вручил Первый заместитель Министра связи и информа-

тизации Республики Беларусь, председатель жюри конкурса Павел Ткач. Вручая награды, Павел Николаевич отметил тот факт, что университет сопровождает официальный сайт полностью своими силами.

Первым в номинации «Образование и наука» стал Единый портал финансовой грамотности (разработчик – ОАО «Центр банковских технологий»), вторым стал Институт бизнеса Белорусского государственного университета (разработчик — ЦИТ БГУ). Третье место отдано Централизованной системе детских библиотек города Минска (разработчик – ITG-SOFT).

Конкурс «Интернет-премия ТИБО» проводится в Республике Беларусь с 2003 года. С начала проведения конкурса в нем приняло участие более 8000 белорусских Интернет-ресурсов. В 2022 году Интернет-премия проводилась в 19-й раз. ВГМУ также был удостоен 2 места данной Интернет-премии в 2016 году.

Практика студентов по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии в Бухаре



В период с 27 июня по 08 июля 2022 г. 7 студентов 4 курса стоматологического факультета прошли производственную практику по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии в Бухарском государственном медицинском институте имени Абу Али ибн Сино (Узбекистан).

Студентов под руководством зав. кафедрой ЧЛХ и хирургической стоматологии с курсом ФПК и ПК, д.м.н. А.А. Кабановой принял на практику Бухарский многопрофильный медицинский центр. Заведующий отделением ЧЛХ, к.м.н. Жумаев Лазиз Ражабович, доктора и медицинский персонал сделали все, чтобы практика студентов прошла плодотворно. Ежедневные обходы, перевязки, операции, обследование па-

циентов, профессиональные дискуссии позволили практиканткам приобрести новые знания, овладеть новыми навыками и стать ещё ближе к освоению специальности.

В первый же день посещения был организован визит в новый симуляционный центр института, новые лаборатории, общежития, которые начнут принимать студентов в сентябре 2022 года. Стомато-

логический центр, который посетили студенты ВГМУ, является базой для кафедр стоматологического факультета, включает учебные, фантомные и лечебные кабинеты, а также зуботехническую лабораторию. С преподавателями и студентами-стоматологами в ходе дружеских бесед обсуждалась организация учебного процесса, клинической работы, научных исследований.

Невероятной была и культурная программа. Архитектурный комплекс Арк (резиденция правителей), музеи, минареты, мечети и медресе (учебные заведения) XII-XX веков оставили неизгладимые впечатления об истории Бухары и Узбекистана. Благодаря заботе администрации, коллег, студентов и жителей древнего города прохождение практики, и в целом путешествие, стало незабываемым.

Академическая мобильность-2022

В рамках реализации программы академической мобильности между ВГМУ и ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» группа студентов 1 курса фармацевтического факультета вуза-партнера прошла в ВГМУ учебную практику по ботанике с 23 июня по 5 июля 2022 г. под руководством заведующей кафедрой биологии и фармацевтической ботаники, к.б.н., доцента Кузнецовой Н.П. и доцента кафедры биологии и фармацевтической ботаники, к.с.-х.н. Игнатъевой И.В.

Программа практики была очень насыщенной. Студенты получили новые знания о растениях непосредственно на учебных базах ВГМУ. Во время практики студенты отработывали составление геоботанических описаний фитоценозов, осваивали гербаризацию растений, практиковались в культивировании лекарственных растений, изучали различные виды растений и фитоценозы.

По окончании практики студенты выразили благодарность преподавателям ВГМУ за руководство практикой, великолепное изложение материала и передачу нового практического опыта в освоении выбранной профессии. Также получено благодарственное письмо от ректора ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» за организацию практики.

Также, в соответствии с договором о сотрудничестве между нашими университетами, ассистент кафедры фармакогнозии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Острикова Т.О. прошла стажировку в ВГМУ на кафедре фармакогнозии с курсом ФПК и ПК под руководством заведующей кафедрой фармакогнозии с курсом ФПК и ПК, доцента Ёршик О.А.

Практика студентов из медицинского университета Астана в ВГМУ

В рамках программы академической мобильности ВГМУ принимал делегацию студентов из медицинского университета Астана с 27 июня по 8 июля 2022 года. Студенты 4 курса из Казахстана проходили профессиональную практику «Помощник врача-ординатора педиатрического профиля стационарного уровня». Основной задачей практической подготовки студентов была систематизация теоретических знаний и закрепление практических умений и навыков по дисциплине «Основы детских болезней».

Практические навыки студенты осваивали на клинических базах ВГМУ: Витебский областной детский клинический центр, Витебский областной специализированный дом ребенка и Учебный центр практической подготовки и симуляционного обучения. В рамках ежедневной работы проводились совместные консультации пациентов с различной патологией, находящихся в отделениях Витебской областной клинической больницы, в том числе в отделении интенсивной терапии и реанимации, педиатрическом отделении для недоношенных детей, педиатрическом отделении для детей с ревматологической, кардиологической, неврологической патологией. Студенты активно участвовали в разборе различных клинических случаев. В Витебском областном специализированном доме ребенка студенты познакомились с особенностями ведения и паллиативного ухода за детьми с органической патологией ЦНС, различными врожденными пороками развития. Руководитель практики от медицинского университета Астана доцент кафедры детских болезней с курсами аллергологии, эндокринологии и

гематологии Жумамбаева Сауле Муратовна прочла ознакомительную лекцию о наработках и опыте преподавания, а также клинической деятельности кафедры детских болезней родного медицинского университета. В рамках культурной программы студенты из Казахстана посетили памятные места Витебска и Минска.

Международная Олимпиада-Диктант на английском языке “Dictation NSTU – 2022”

С 26 апреля по 14 мая 2022 года в Новосибирском государственном техническом университете состоялась Международная Олимпиада-Диктант на английском языке “Dictation NSTU – 2022” на тему «Креативная экономика в целях устойчивого развития» = “Creative Economy for Sustainable Development”.

Олимпиада-Диктант, которая проводилась в онлайн-режиме, ставила перед собою следующие цели:

- развитие навыков работы с информацией на английском языке (в устной и письменной форме);
- понимание аудируемого текста, используя ресурсы современных информационных технологий;
- повышение уровня академической грамотности;
- расширение интереса к международным культурным датам и событиям.

Все участники Олимпиады-Диктанта были разделены на группы в зависимости от области специализации и курса. Наш университет успешно представили восемь студентов I курса стоматологического факультета в группе «1 курс. Медицина, медицинская техника» – Гринюк Алексей, Захаркова Ангелина, Капитонов Илья, Лазавик Ирина, Лебедь Вячеслав, Литвинкович Мария, Савостьян Диана, Колотухина Анна. Руководитель – зав. кафедрой иностранных языков, кандидат филологических наук, доцент Регина Владимировна Кадушко.

По итогам Международной Олимпиады-Диктанта двое из участников завоевали в ней призовые места и получили электронные дипломы: Колотухина Анна – за II место, Лебедь Вячеслав – за III место. Остальные студенты-стоматологи получили электронные сертификаты участника.

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 до 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 10.08.2022 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ.л. 13,83.

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.
