ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

ВЕСЦІ
НАЦЫЯНАЛЬНАЙ АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ МЕДЫЦЫНСКІХ НАВУК. 2023. Т. 20, № 1

ИЗВЕСТИЯ
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК. 2023. Т. 20, № 1

Журнал основан в 2004 г.

Выходит четыре раза в год

Учредитель – Национальная академия наук Беларуси

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство о регистрации № 393 от 18 мая 2009 г.

Журнал входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь
для опубликования результатов диссертационных исследований,
включен в международную базу данных Scopus
и в базу данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)

Главный редактор

Василий Генрихович Богдан –
Отделение медицинских наук Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Редакционная коллегия

О. О. Руммо (*заместитель главного редактора*) – Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь
В. Г. Колосовская (*ведущий редактор журнала*)
Ф. И. Висмонт – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
М. А. Герасименко – Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Республика Беларусь
С. В. Губкин – Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь
Г. Л. Гуревич – Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Республика Беларусь
Ю. Е. Еременко – Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск, Республика Беларусь

С. Л. Кабак – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
Н. П. Канунникова – Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, Гродно, Республика Беларусь
С. А. Красный – Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь
Н. П. Митьковская – Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь
А. Г. Мойсеёнок – Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Гродно, Республика Беларусь
С. П. Рубникович – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
Р. Р. Сидорович – Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь
А. В. Строцкий – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
Л. П. Титов – Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Республика Беларусь

Редакционный совет

Эдуардас Алекнавичиус – Национальный институт рака, Вильнюс, Литовская Республика
Ю. В. Вороненко – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина
Марк М. Ван Гулле – Университет Лёвена, Лёвен, Королевство Бельгия
Драган Дьюрич – Институт медицинской физиологии Ричарда Бьюриана Университета Белграда, Белград, Республика Сербия
Т. П. Клюшник – Научный центр психического здоровья, Москва, Российская Федерация
В. А. Кульчицкий – Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь
Марк-Антуан Кусто – Анжерский университет, Анже, Французская Республика
А. И. Мартынов – Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
Н. Д. Савенкова – Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация
В. И. Стародубов – Российская академия наук, Москва, Российская Федерация
М. В. Угрюмов – Институт биологии развития имени Н. К. Кольцова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация
И. А. Чешик – Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, Гомель, Республика Беларусь

Адрес редакции:
ул. Академическая, 1, к. 119, 220072, г. Минск, Республика Беларусь.
Тел.: + 375 17 272-19-19; e-mail: medvesti@mail.ru.
Сайт: vestimed.belnauka.by.

ИЗВЕСТИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ.
Серия медицинских наук. 2023. Т. 20, № 1
Выходит на русском, белорусском и английском языках

Редактор *В. Г. Колосовская*
Компьютерная верстка *Н. И. Кашуба*

Подписано в печать 10.02.2023. Выход в свет 24.02.2023. Формат 60×84 $^{1}/_{8}$. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Усл. печ. л. 10,23. Уч.-изд. л. 11,3. Тираж 42 экз. Заказ 27.
Цена номера: индивидуальная подписка – 12,66 руб., ведомственная подписка – 29,74 руб.

Издатель и полиграфическое исполнение:
Республиканское унитарное предприятие «Издательский дом «Беларуская навука».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий
№ 1/18 от 02.08.2013. ЛП № 02330/455 от 30.12.2013. Ул. Ф. Скорины, 40, 220084, г. Минск, Республика Беларусь

© РУП «Издательский дом «Беларуская навука»,
Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук, 2023

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

PROCEEDINGS
OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

MEDICAL SERIES, 2023, vol. 20, no. 1

The Journal was founded in 2004

Issued four times a year

Founder is the National Academy of Sciences of Belarus

The journal is registered on May 18, 2009 by the Ministry of Information of the Republic of Belarus in the State Registry of Mass Media, reg. no. 393

The Journal is included in The List of Journals for Publication of the Results of Dissertation Research in the Republic of Belarus, in the Scopus international database and in the Russian Science Citation Index (RSCI) database

E d i t o r - i n - C h i e f

Vasily G. Bogdan –
Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

E d i t o r i a l B o a r d

Oleg O. Rummo (*Associate Editor-in-Chief*) – Minsk Scientific-Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Republic of Belarus
Valentina G. Kolosovskaya (*Managing Editor*)
Yulia E. Eremenko – Republican Center for Research and Practice in Otolaryngology, Minsk, Republic of Belarus
Mikhail A. Gerasimenko – Republican Scientific-Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus
Gennady L. Gurevich – Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Republic of Belarus
Siarhei V. Hubkin – Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus
Sergey L. Kabak – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
Nina P. Kanunnikova – Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Republic of Belarus
Siarhei A. Krasny – N. N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Republic of Belarus
Natalya P. Mitkovskaya – Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Republic of Belarus
Andrey G. Moiseenok – Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus
Sergey P. Rubnikovich – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
Ryszard R. Sidorovich – Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus
Alexander V. Strotsky – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Leonid P. Titov – Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus
Frantishek I. Vismont – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

E d i t o r i a l C o u n c i l

Eduardas Aleknavicius – National Cancer Institute, Vilnius, Republic of Lithuania
Igor A. Cheshik – Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus
Mark-Antoine Custaud – University of Angers, Angers, French Republic
Dragan Djuric – Richard Buryan Medical Physiology Institute of the University of Belgrade, Belgrade, Republic of Serbia
Mark M. Van Hulle – University of Leuven, Leuven, Kingdom of Belgium
Tatiana P. Klyushnik – Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation
Vladimir A. Kulchitsky – Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus
Anatoly I. Martynov – Medical Center of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
Nadezhda D. Savenkova – St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation
Vladimir I. Starodubov – Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation
Mikhail V. Ugryumov – Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation
Yuri V. Voronenko – National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupik, Kyiv, Ukraine

Address of the Editorial Office:
1, Akademicheskaya Str., room 119, 220072, Minsk, Republic of Belarus.
Phone: + 375 17 272-19-19; e-mail: medvesti@mail.ru.
Website: vestimed.belnauka.by.

PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS.
Medical series, 2023, vol. 20, no. 1.

Printed in Russian, Belarusian and English languages

Editor *V. G. Kolosovskaya*
Computer imposition *N. I. Kashuba*

It is sent of the press 10.02.2023. Appearance 24.02.2023. Format 60×84 $^{1}/_{8}$. Offset paper. The press digital.
Printed pages 10.23. Publisher's signatures 11.3. Circulation 42 copies. Order 27.
Number price: individual subscription – 12.66 byn., departmental subscription – 29.74 byn.

Publisher and printing execution:
Republican unitary enterprise "Publishing House "Belaruskaya Navuka"
Certificate on the state registration of the publisher, manufacturer, distributor of printing editions
No. 1/18 dated August 2, 2013. License for the press No. 02330/455 dated December 30, 2013.
Address: 40, F. Skorina Str., Minsk, 220084, Republic of Belarus.

© RUE "Publishing House "Belaruskaya Navuka",
Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series, 2023

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

ЗМЕСТ

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

Каленик О. А., Конопля Н. Е., Демешко П. Д., Красный С. А. Прогностическое значение полноты метаболического ответа у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой 7

Чепелева Е. Н., Висмонт Ф. И. О значимости активности аргиназы печени и клеток Купфера в развитии вторичной атерогенной дислипидемии и формировании тиреоидного статуса у крыс с экспериментальным перитонитом 17

Хаджи-Исмаил И. А., Руммо О. О., Воробей А. В., Сенкевич О. И., Мараховская Э. И. Редкая локализация дивертикулов толстой кишки 28

Каленчиц Т. И., Кабак С. Л., Лосевич О. В., Глазкина М. А. Клиническое течение, исход и осложнения у вакцинированных пациентов с COVID-19 инфекцией, находившихся на стационарном лечении 34

Слизень В. В., Суркова Л. К., Гуревич Г. Л. Изменчивость генов PE_PGRS и системы репарации ДНК, репликации и рекомбинаций у *Mycobacterium tuberculosis* 42

Титов Л. П., Горбунов В. А., Хархаль А. Н., Янович О. О., Левшина Н. Н., Блыга Е. Г., Судак С. Ю., Буханцова А. Н., Бонда Н. В., Ткач Л. М., Войтик С. Б., Ботина Т. Н. Характер раневой микрофлоры и резистентность к антибиотикам: результаты мониторинга 2012–2020 гг. 58

Карпук Н. А., Рубникович С. П., Медведев М. Н. Экспериментальная модель предопухолевых поражений слизистой оболочки ротовой полости 71

Лукашевич В. А., Пономарев В. В., Губкин С. В., Тарасевич М. И., Манкевич С. М. Специфические паттерны адаптивной кинематики 82

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

CONTENTS

CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Kalenik V. A., Konoplya N. E., Dziameshka P. D., Krasny S. A. Prognostic value of the completeness of the metabolic response in patients with diffused large B-cell lymphoma 7

Chepeleva E. N., Vismont F. I. On the significance of the activity of liver arginase and Kupffer cells in the development of secondary atherogenic dyslipidemia and the formation of thyroid status in rats with experimental peritonitis 17

Hadji-Ismail I. A., Rummo O. O., Varabei A. V., Senkevich O. I., Marakhouskaja E. I. Rare localization of diverticula of the colon 28

Kalenchic T. I., Kabak S. L., Losevich O. V., Glazkina M. A. In-hospital clinical course, outcome and complications among patients vaccinated against COVID-19 34

Slizen V. V., Surkova L. K., Gurevich G. L. Variability assessment of PE_PGRS genes and DNA repair, replication, and recombination genes in *Mycobacterium tuberculosis* 42

Titov L. P., Gorbunov V. A., Kharkhal A. N., Yanovich O. O., Levshina N. N., Blyga E. G., Sudak S. Yu., Bukhantsova A. N., Bonda N. V., Tkach L. M., Voitik S. B., Botina T. N. Character of wound microflora and resistance to antibiotics: monitoring results 2012–2020 58

Karpuk N. A., Rubnikovich S. P., Medvedev M. N. Experimental model of precancerous lesions of the oral mucosa 71

Lukashevich V. A., Ponomarev V. V., Gubkin S. V., Tarasevich M. I., Mankevich S. M. Specific patterns of adaptive human kinematics 82

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 616.428
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-7-16

Поступила в редакцию 15.08.2022
Received 15.08.2022

О. А. Каленик, Н. Е. Конопля, П. Д. Демешко, С. А. Красный

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, а/г Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛНОТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

Аннотация. Применяемые в настоящее время прогностические факторы долгосрочных результатов стандартного лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) недостаточно точны для прогнозирования исходов. Прогностическое значение промежуточной позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой, совмещенной с КТ (ФДГ-ПЭТ/КТ), при ДВКЛ остается спорным.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость полноты метаболического ответа у пациентов с ДВКЛ после 4 курсов химиоиммунотерапии относительно отдаленных результатов лечения.

В период с 2015 по 2020 г. в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова исходное и промежуточное ФДГ-ПЭТ/КТ после 4 циклов химиотерапии по схеме R-CHOP прошли 180 пациентов с ДВКЛ. Результаты, полученные с помощью метода Каплана–Мейера, показали, что ФДГ-ПЭТ/КТ ретроспективно коррелировали с выживаемостью без прогрессирования (ВБП). Ответ оценивали по критериям Довиля: ПЭТ-отрицательный – Довиль 1–2, ПЭТ-положительный – Довиль 3–5. Для стратификации на группы риска использовали международный прогностический индекс (IPI).

После 4 курсов химиотерапии ПЭТ-положительные очаги были обнаружены у 76 пациентов, отрицательные – у 104. Анализ выживаемости показал статистически значимую связь между полнотой метаболического ответа и ВБП ($p < 0{,}001$). Семилетняя ВБП у ПЭТ-отрицательных пациентов составила 91,1 %, у ПЭТ-положительных – 41,2 %. Пятилетняя ВБП с баллами IPI 0–1, 2–3 и 4–5 для ПЭТ-негативных пациентов составила 97,5; 93,4 и 66,7 %, для ПЭТ-положительных – 55,6; 50,6 и 23,1 % соответственно.

Метаболический ответ по данным промежуточной ФДГ-ПЭТ/КТ является предиктором ВБП при ДВККЛ. Ранняя оценка ответа на химиотерапию с помощью ФДГ-ПЭТ/КТ позволит определять подгруппы пациентов, которым требуется интенсификация лечения.

Ключевые слова: неходжкинская диффузная В-крупноклеточная лимфома, позитронно-эмиссионная томография, выживаемость без прогрессирования, метаболический ответ

Для цитирования: Прогностическое значение полноты метаболического ответа у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой / О. А. Каленик [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 7–16. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-7-16

Volha A. Kalenik, Natalya E. Konoplya, Pavel D. Dziameshka, Sergei A. Krasny

N. N. Alexandrov National Cancer Centre, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus

PROGNOSTIC VALUE OF THE COMPLETENESS OF THE METABOLIC RESPONSE IN PATIENTS WITH DIFFUSED LARGE B-CELL LYMPHOMA

Abstract. The currently used prognostic factors for long-term results of standard treatment of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) are not clear enough to predict outcomes. The prognostic significance of interim PET/CT in DLBCL remains controversial. The aim of this study is to determine the predictive value of interim ^{18}F-FDG PET/CT after first-line treatment in patients with DLBCL.

One hundred-eighty patients with DLBCL underwent baseline and interim ^{18}F-FDG PET/CT scans after 4 cycles of R-CHOP during the period of 2015–2020 at the N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus. Interim ^{18}F-FDG PET/CT findings were retrospectively correlated to the progression-free survival (PFS) using the Kaplan–Meier analysis. The metabolic response was assessed according Deauville criteria: PET-negative – Deauville 1–2, PET-positive – Deauville 3–5. The International prognostic index (IPI) was used for risk stratification.

After 4 cycles of chemotherapy, PET-positive lesions were found in 76 patients and negative scans – in 104 patients. Survival analyses showed highly significant relationships between early interim ^{18}F-FDG PET/CT imaging and PFS ($p < 0.001$). For PET-negative patients, the 7-year PFS rate was 91.1 %, for PET-positive patients it is 41.2 %. 5-year PFS rates for PET-negative patients with IPI scores 0–1, 2–3 and 4–5 were 97.5, 93.4 and 66.7 %, respectively. For PET-positive patients, 5-year PFS rates in the same subgroups were 55.6, 50.6 and 23.1 %, respectively.

Early interim ^{18}F-FDG PET/CT imaging is a predictor of PFS in DLBCL. An early assessment of chemotherapy response with ^{18}F-FDG PET/CT scans may provide useful information on selection of patients for escalated therapeutic strategies.

Keywords: non-Hodgkin diffuse large B-cell lymphoma, positron emission tomography, progression-free survival, metabolic response

For citation: Kalenik V. A., Konoplya N. E., Dziameshka P. D., Krasny S. A. Prognostic value of the completeness of the metabolic response in patients with diffused large B-cell lymphoma. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 7–16 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-7-16

Введение. Злокачественные лимфомы представляют собой группу злокачественных опухолей, возникающих в лимфатической системе кроветворения. В зависимости от происхождения клеток злокачественная лимфома может быть классифицирована как Т-клеточная лимфома, В-клеточная лимфома или лимфома из натуральных клеток-киллеров. В соответствии с морфологией, клиническими особенностями и прогнозом злокачественные лимфомы можно разделить на лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому (НХЛ), представляющую собой группу высокогетерогенных лимфопролиферативных заболеваний. Хотя агрессивная НХЛ (наиболее частой разновидностью которой является диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ)) развивается быстро, почти у 62,8–65,1 % пациентов [1] отмечается длительная безрецидивная выживаемость. Однако, поскольку почти у половины всех пациентов наблюдается прогрессирование заболевания или развитие рефрактерности к химиотерапии [2], важно точно классифицировать пациентов по степени риска на ранних этапах лечения и корректировать тактику на ее основе. Прогнозирование ответа на лечение позволит выявить тех пациентов, которым стандартная лекарственная терапия может принести наибольшую пользу, или тех, которым может потребоваться более интенсивное лечение.

Прогноз для ДВКЛ обычно основывается как на гистопатологических характеристиках опухоли, так и на клинических показателях, основным из которых является международный прогностический индекс (IPI), включающий в себя оценку клинической стадии заболевания, возраста, общего состояния пациента, количества пораженных экстранодальных участков и уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови [3]. Хотя IPI является методом распределения пациентов по разным прогностическим группам, ответ на лечение – еще один важный фактор, определяющий его результаты.

Обычные методы визуализации, такие как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ), имеют значительные ограничения в оценке ответа на лечение, поскольку в основном используют такие критерии, как размер лимфатических узлов или увеличение органов, и не могут отличить жизнеспособную опухолевую массу от остаточной рубцовой ткани. Не менее важно и то, что ранняя оценка ответа на лечение с их помощью ненадежна, поскольку для уменьшения опухоли требуется время.

Функциональная визуализация с использованием позитронно-эмиссионной томографии с 2-[^{18}F]фтор-2-дезокси-D-глюкозой, совмещенной с КТ (ФДГ-ПЭТ/КТ), проводимая в начале лечения, признана чрезвычайно эффективной методикой мониторинга лечения и прогнозирования исхода на основании оценки полноты метаболического ответа [4–9]. Однако вопрос об оптимальном времени для ранней оценки ответа остается дискутабельным. Вместе с тем в большинстве исследований когорты пациентов включали лиц с различными типами НХЛ, а также небольшие подгруппы пациентов с лимфомой Ходжкина, которые имели высокую частоту ответа и лучший общий прогноз [8, 9]. Кроме того, критерии самого понятия «полный метаболический ответ» в разных исследованиях могут варьироваться, несмотря на существующие международные рекомендации [10].

Целью настоящего исследования являлась оценка прогностической значимости полноты метаболического ответа у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой после 4 курсов химиоиммунотерапии относительно отдаленных результатов лечения.

Материалы и методы исследования. Материалом для ретроспективного исследования послужили данные 180 пациентов, проходивших обследование и лечение в период с 2015 по 2019 г. в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова по поводу ДВКЛ. Критериями включения данных в исследование являлись: возраст старше 18 лет, впервые выявленная гистологически подтвержденная диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома, наличие данных о проведении ФДГ-ПЭТ/КТ после 4 курсов терапии.

Все пациенты получали курсы стандартной химиотерапии в режиме R-CHOP. В 1-й день каждого цикла пациенты получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м^2, во 2-й – циклофосфамид 750 мг/м^2, доксорубицин 50 мг/м^2 и винкристин 1,4 мг/м^2 (не более 2 мг). Преднизолон в дозе 60 мг/м^2 (но не более 100 мг) с приемом per os назначался в 1–5-й дни с постепенной отменой в течение 3 последующих дней. У 67 (37,2 %) пациентов с 1-го по 5-й день дополнительно к режиму R-CHOP 1 раз в сутки подкожно вводили интерлейкин-2 (ронколейкин) («Биотех», Россия) по 1 000 000 МЕ.

Курсы лечения повторяли каждые 3 недели. В зависимости от распространенности опухолевого процесса пациенты получали от 4 до 8 курсов иммунохимиотерапии.

В исследование не включали пациентов с лимфомой центральной нервной системы (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. **Общая характеристика пациентов (*n* = 180)**

T a b l e 1. **General characteristics of patients (*n* = 180)**

Показатель	Значение
Число пациентов	180
Пол (мужской/женский)	93/87
Возраст (лет), абс. (%):	
медиана (разброс значений)	55 (21–77)
≥60 лет	77 (42,7)
Стадия заболевания, абс. (%):	
I–II	69 (38,3)
III–IV	111 (61,7)
IPI, абс. (%):	
0–1	50 (27,8)
2–3	88 (48,9)
4–5	42 (23,3)
Проведенное лечение, абс. (%):	
R-CHOP	113 (62,8)
R-CHOP + интерлейкин-2	67 (37,2)

ФДГ-ПЭТ/КТ всем пациентам выполняли после 4 курсов терапии по стандартной методике. При проведении ПЭТ/КТ исследования использовали гибридные сканеры Discovery IQ и Discovery 710 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, США). Подготовку пациента проводили в соответствии с принятой в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова методикой: ограничение приема пищи на протяжении не менее 6 ч, ограничение физической активности на протяжении суток до исследования; уровень гликемии перед исследованием – не более 8 ммоль/л. Активность вводимого радиофармпрепарата определялась из расчета 3–4 МБк/кг массы тела пациента. Экспозиция после введения РФП составляла 60 мин.

Зона сканирования – от орбитомеатальной линии до средней трети бедер. Коррекция аттенуации ПЭТ-сканов осуществлялась по данным нативной КТ.

Метаболический ответ оценивали на основании критериев шкалы Довиль, что предполагало визуальное или полуколичественное сравнение накопления ФДГ в метаболически активных очагах с референтными тканями (окружающим фоном, пулом крови в средостении и печени). Отсутствию накопления ФДГ выше окружающего фона соответствовал 1 балл; накоплению менее пула крови средостения – 2; накоплению выше пула крови средостения, но менее печени – 3; накоплению умеренно выше печени – 4; накоплению значительно (в 2–3 раза) выше печени и/или новые очаги поражения – 5 баллов.

Полным метаболическим ответом (ПМО) считали только категории Довиль 1–2, при наличии категорий 3–5 случаи интерпретировались как неполный метаболический ответ (НМО).

Конечной точкой исследования являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП), которая рассчитывалась как время от первого дня начала лечения до развития рецидива или прогрессирования заболевания. Сравнение ВБП в подгруппах проводили с помощью log-rank теста. Статистический анализ выполнен с использованием программ Statistica v.10. и SPSS v.17.

Результаты исследования. При оценке отдаленных результатов медиана наблюдения составила 47,9 мес. За указанный период прогрессирование заболевания было зафиксировано у 53 пациентов, 7-летний показатель ВБП в общей когорте составил 69,7 ± 3,6 % (медиана выживаемости не достигнута).

По данным ФДГ-ПЭТ/КТ, после 4 курсов терапии ПМО зафиксирован у 104 (57,7 %) пациентов. При анализе результатов в зависимости от полноты метаболического ответа выявлено, что у пациентов с ПМО 7-летний показатель ВБП составил 91,1 ± 2,8 % (медиана выживаемости не достигнута), в то время как при НМО выживаемость оказалась значительно хуже: медиана выживаемости – 23,4 мес., 7-летняя ВБП – 41,2 ± 5,9 % ($p < 0{,}001$) (рис. 1).

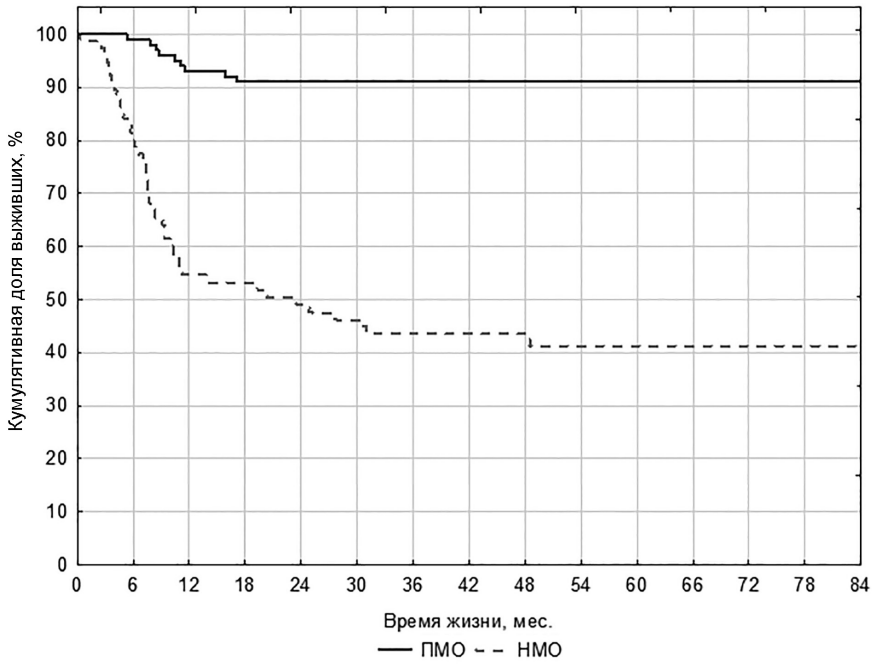


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от полноты метаболического ответа

Fig. 1. Progression-free survival depending on the completeness of the metabolic response

Принимая во внимание, что IPI является одним из основных клинических инструментов, позволяющих распределять пациентов на группы риска прогрессирования ДВКЛ, проведен анализ показателей ВБП в зависимости от прогноза и ответа на терапию. С этой целью когорта пациентов была стратифицирована на подгруппы с благоприятным (IPI 0–1), промежуточным (IPI 2–3) и неблагоприятным (IPI 4–5) прогнозами.

Согласно полученным данным, 5-летняя ВБП у пациентов с ПМО составила 97,5 ± 2,5, 93,4 ± 3,7 и 66,7 ± 12,2 % соответственно для указанных подгрупп прогноза. Вместе с тем у пациентов с НМО даже в группе с благоприятным прогнозом данный показатель составил 55,6 ± 16,6 %, а в группах лиц с промежуточным и высоким риском – всего 50,6 ± 8,4 и 23,1 ± 12,2 % соответственно (рис. 2–4). Уровень значимости при проведении попарных сравнений во всех группах $p < 0{,}01$.

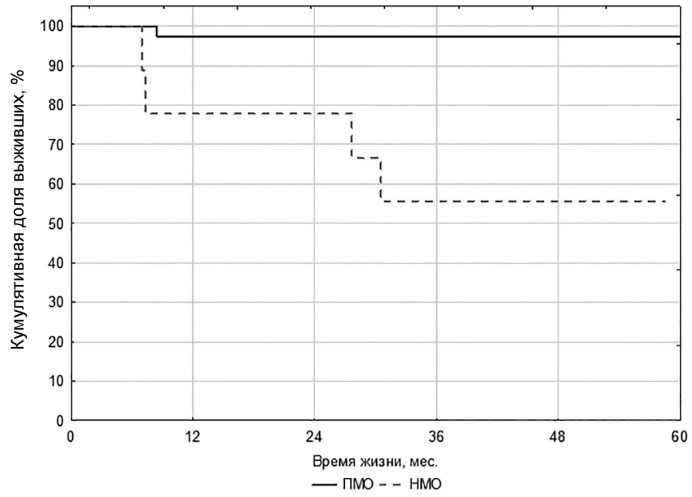


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от полноты метаболического ответа при IPI 0–1

Fig. 2. Progression-free survival depending on the completeness of the metabolic response with IPI 0–1

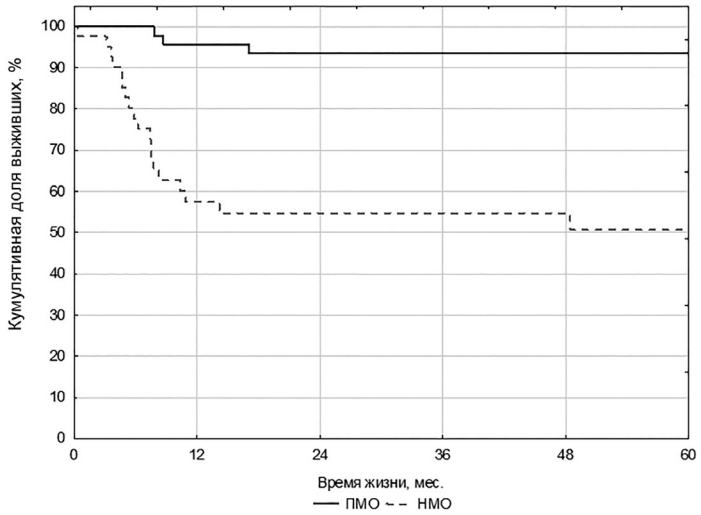


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от полноты метаболического ответа при IPI 2–3

Fig. 3. Progression-free survival depending on the completeness of the metabolic response with IPI 2–3

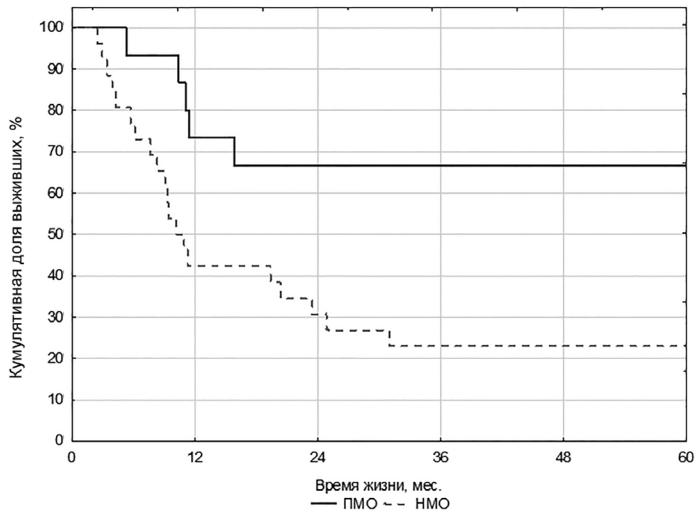


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от полноты метаболического ответа при IPI 4–5

Fig. 4. Progression-free survival depending on the completeness of the metabolic response with IPI 4–5

Отдельно были проанализированы результаты в зависимости от метаболического ответа по шкале Довиль. Согласно полученным данным, 5-летняя выживаемость пациентов с Довиль 1–2 составила 91,1 ± 2,8 %, с Довиль 3 – 76,2 ± 14,8, с Довиль 4–5 – 36,7 ± 6,1 % (рис. 5). При этом у пациентов с Довиль 1–2 и Довиль 3 разницы в показателях ВБП не выявлено, но имелась четкая тенденция к этому (p = 0,08).

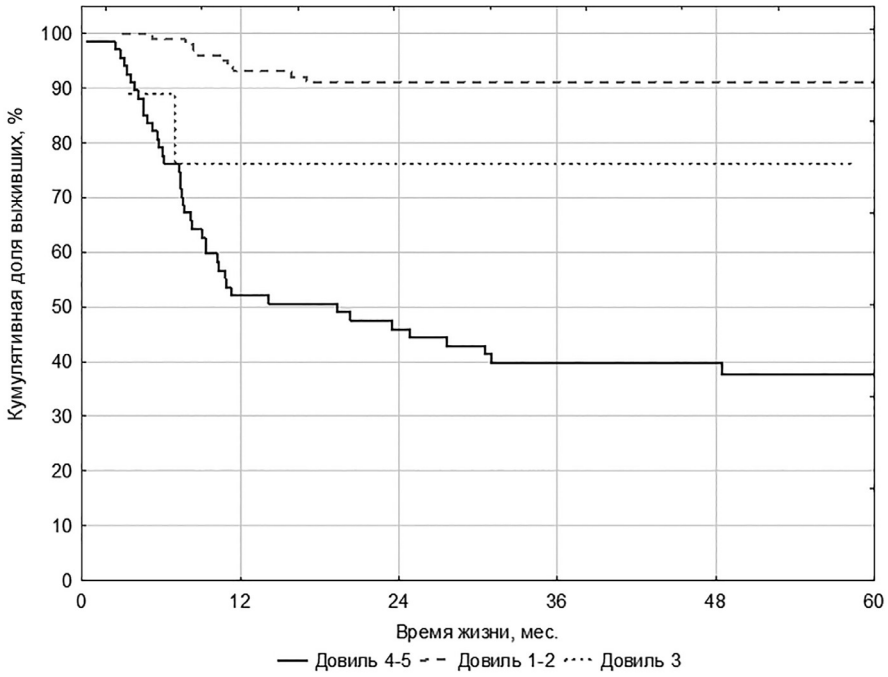


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от полноты метаболического ответа по шкале Довиль

Fig. 5. Progression-free survival depending on the completeness of the metabolic response on Deauville score

Обсуждение. Страдающие НХЛ пациенты потенциально могут быть излечены с помощью соответствующей терапии и иметь высокие показатели долгосрочной выживаемости [11]. Очевидно, что для минимизации рисков развития побочных эффектов, связанных с лечением, желательно как можно раньше оценить ответ на терапию и предсказать прогноз.

Для пациентов с высоким риском прогрессирования болезни и с первично рефрактерным или рецидивирующим заболеванием после терапии первой линии более эффективным может быть агрессивное лечение, например высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией стволовых клеток. Кроме того, при раннем прекращении неэффективной терапии можно избежать развития связанной с ней химиорезистентности.

Широко применяемый международный прогностический индекс основан на факторах, определяемых до начала терапии, и не учитывает влияние полноты ответа на лечение. Согласно полученным нами данным, отсутствие ПМО было ассоциировано со значительно худшим исходом как в общей когорте пациентов (7-летняя ВБП составила 41,2 %), так и у лиц с благоприятным и промежуточным прогнозами согласно IPI. В частности, у пациентов с IPI 0-1, не достигшим ПМО после 4 курсов R-CHOP, 5-летняя ВБП составила 55,6 %, при промежуточном риске (IPI 2–3) этот показатель снизился до 50,6 %.

Полученные нами данные согласуются с результатами ряда других исследований. Так, M. Mikhaeel с соавт. [4] показали корреляцию между полнотой ответа по данным промежуточной ФДГ-ПЭТ/КТ, ВБП и общей выживаемостью 121 пациента с агрессивной НХЛ [4]. По данным C. Mamot с соавт. [12], при отсутствии ПМО после 2–4 курсов R-CHOP двухлетняя бессобытийная выживаемость составила всего 48 % по сравнению с 74 % у пациентов, достигших полного

ответа ($p < 0,01$). Согласно оценке E. Etti с соавт. [13] метаболического ответа у 114 пациентов с ДВКЛ на основе шкалы Довиль (к ПМО относили Довиль 1–3), 3-летняя ВБП у пациентов с ПМО и НМО составила 81 и 59 % соответственно ($p = 0,003$).

Напротив, по данным проспективного исследования P. Pregno с соавт. [14], включавшего результаты обследований 88 пациентов с ДБКЛ, показатель ФДГ-ПЭТ/КТ после 4 курсов R-CHOP не был статистически значимо ассоциирован с двухлетней ВБП.

Следует отметить, что корректное сопоставление результатов исследований не всегда возможно из-за имеющейся диспропорции в них пациентов с распространенными формами заболевания, проведения оценки после разного числа циклов химиотерапии и разного подхода к определению понятия «полный метаболический ответ». В частности, в ряде публикаций наряду со шкалой Довиль авторы используют собственные определения ПМО (например, разделение на категории в зависимости от максимального значения стандартизированного уровня накопления SUVmax) либо критерии проекта International Harmonization Project (IHP) [15] (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. **Характеристика пациентов и методов оценки метаболического ответа при ДВКЛ по данным ряда авторов**

T a b l e 2. **Characteristics of patients and methods for assessing metabolic response in DBCLL according to several authors**

Автор	Число пациентов	Число курсов R-CHOP до ФДГ-ПЭТ/КТ	Метод оценки ответа	Стадия заболевания (I–II/III–IV)
C. Mamot с соавт. [12]	125	2	Довиль	64/74
E. Etti с соавт. [13]	114	2	IHP	20/94
P. Pregno с соавт. [14]	88	4	Довиль	29/59
C. Yoo с соавт. [16]	155	4	Нестандартный	68/86
N. Nols с соавт. [17]	73	3	Довиль	23/50

В настоящее исследование были включены данные 180 пациентов с ДВКЛ, при этом оценка ответа на терапию у всех пациентов осуществлялась после 4 курсов химиотерапии по критериям Довиль. Вместе с тем вопрос об интерпретации понятия «полный метаболический ответ» даже с использованием указанного критерия остается дискутабельным. В частности, согласно рекомендациям RESIL (International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma [18]), категория Довиль 3 относится к ПМО. Однако, согласно проведенному в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова исследованию (Р. А. Сакович с соавт. [19]), включавшему 89 пациентов, у которых оценка эффекта осуществлялась после окончания терапии, показатели ВБП при категориях Довиль 3 и Довиль 4–5 статистически значимо не отличались и составили соответственно 57 и 56 %. При этом частота прогрессирования/рецидива лимфомы при категории Довиль 3 составила 27 %, что клинически значимо. Согласно полученным нами данным, разница в 5-летней ВБП между Довиль 1–2 и Довиль 3 составила 14,9 %, и хотя она не достигла статистической значимости ($p = 0,08$), данный факт также был расценен как имеющий клиническую значимость. С учетом этих данных в настоящем исследовании к категории ПМО нами были отнесены только пациенты с Довиль 1–2.

Ограничением данного исследования является его ретроспективный характер и дополнительное применение интерлейкина-2 у 37,2 % пациентов, что могло положительно повлиять на частоту ПМО в данной подгруппе, что, однако, требует проведения отдельного анализа.

Заключение. Таким образом, промежуточная оценка метаболического ответа по данным ФДГ-ПЭТ/КТ является надежным методом ранней оценки ответа на терапию и прогнозирования

отдаленных результатов при ДВКЛ. При этом более раннее проведение ФДГ-ПЭТ/КТ (после двух циклов химиотерапии) может использоваться как инструмент для выявления пациентов с высоким риском развития рецидива, которые могут являться потенциальными кандидатами для более интенсивного лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. A guide to Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: similarities and differences / F. Holdsworth [et al.] // Br. J. Nurs. – 2021. – Vol. 23, N 30. – P. 16–22. https://doi.org/10.12968/bjon.2021.30.17.S16

2. A bibliometric analysis for relapsed/refractory Non-Hodgkin lymphoma / F.-P. Zhang [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2022. – Vol. 26, N 10. – P. 3551–3561. https://doi.org/10.26355/eurrev_202205_28850

3. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project / M. A. Shipp [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 987–994. https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291402

4. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma / N. G. Mikhaeel [et al.] // Ann. Oncol. – 2005. – Vol. 16, N 9. – P. 1514–1523. https://doi.org/10.1093/annonc/mdi272

5. Phillips, E. H. PET-guided treatment for personalized therapy of Hodgkin lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma / E. H. Phillips, R. Iype, A. Wirth // Br. J. Radiol. – 2021. – Vol. 94, N 1127. – Art. 20210576. https://doi.org/10.1259/bjr.20210576

6. Mayerhoefer, M. E. Functional imaging using radiomic features in assessment of lymphoma / M. E. Mayerhoefer, L. Umutlu, H. Schoder // Methods. – 2021. – Vol. 188. – P. 105–111. https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.06.020

7. Reclassifying patients with early-stage Hodgkin lymphoma based on functional radiographic markers at presentation / M. Akhtari [et al.] // Blood. – 2018. – Vol. 131, N 1. – P. 84–94. https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-773838

8. Positron emission tomography/computed tomography in the management of Hodgkin and B-cell non-Hodgkin lymphoma: An update / M. E. Juweid [et al.] // Cancer. – 2021. – Vol. 127, N 20. – P. 3727–3741. https://doi.org/10.1002/cncr.33772

9. The role of interim PET/CT on survival in diffuse large B cell lymphoma / M. Uluköylü Mengüç [et al.] // Clin. Lymphoma. Myeloma. Leuk. – 2021. – Vol. 21, N 11. – P. e922–e927. https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.06.016

10. Overview and recent advances in PET/CT imaging in lymphoma and multiple myeloma / L. Zanoni [et al.] // Eur. J. Radiol. – 2021. – Vol. 141. – Art. 109793. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109793

11. Sehn, L. H. Diffuse Large B-Cell Lymphoma / L. H. Sehn, G. N. Salles // Engl. J. Med. – 2021. – Vol. 384, N 9. – P. 842–858. https://doi.org/10.1056/NEJMra2027612

12. Final results of 2

Информация об авторах

Каленик Ольга Александровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, а/г Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: olga.a.kalenik@mail.ru. https://orcid.org/0000-0001-8629-2830

Конопля Наталья Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, а/г Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: nkonoplya@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-0592-7182

Демешко Павел Дмитриевич – д-р мед. наук, доцент, гл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, а/г Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: pdemeshko@icloud.com. https://orcid.org/0000-0002-1324-3656

Красный Сергей Анатольевич – академик, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, а/г Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь).
E-mail: sergeykrasny@tut.by. https://orcid.org/0000-0332-445-664

Information about the authors

Volha A. Kalenik – Ph. D. (Med.), Leading Researcher. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: olga.a.kalenik@mail.ru. https://orcid.org/0000-0001-8629-2830

Natalya E. Konoplya – D. Sc. (Med.), Professor, Chief Researcher. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus).
E-mail: nkonoplya@mail.ru. https://orcid.org/0000-0003-0592-7182

Pavel D. Dziameshka – D. Sc. (Med.), Associate Professor, Chief Researcher. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: pdemeshko@icloud.com. https://orcid.org/0000-0002-1324-3656

Sergei A. Krasny – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: sergeykrasny@tut.by. http://orcid.org/0000-0332-445-664

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.345-007.64-031-039.42
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-28-33

Поступила в редакцию 17.05.2022
Received 17.05.2022

И. А. Хаджи-Исмаил[1], О. О. Руммо[2], А. В. Воробей[1], О. И. Сенкевич[3], Э. И. Мараховская[4]

[1]Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь
[2]Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь
[3]Минская областная клиническая больница, а/г Лесной-1, Минский р-н, Минская область, Республика Беларусь
[4]Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь

РЕДКАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ДИВЕРТИКУЛОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Аннотация. Частота встречаемости дивертикулов в левых сегментах ободочной кишки (ОК) составляет, по разным данным, 90 %. При этом так называемые ложные (приобретенные) дивертикулы в сигмовидной кишке диагностируют у 50–65 % пациентов, а истинные (врожденные) дивертикулы в правых сегментах ОК – только у 10 % пациентов. Тотальное поражение дивертикулами ОК встречается редко – менее чем у 10 % пациентов.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, дивертикулы, ободочная кишка, прямая кишка, патологическая перистальтика, синдром Marfan, синдром Ehlers-Danlos

Для цитирования: Редкая локализация дивертикулов толстой кишки / И. А. Хаджи-Исмаил [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 28–33. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-28-33

Ismail A. Hadji-Ismail[1], Oleg O. Rummo[2], Aliaksander V. Varabei[1], Oksana I. Senkevich[3], Ella I. Marakhouskaja[4]

[1]Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus
[2]Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus
[3]Minsk Regional Clinical Hospital, Lesnoy-1, Minsk district, Minsk region Republic of Belarus
[4]Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Republic of Belarus

RARE LOCALIZATION OF DIVERTICULA OF THE COLON

Abstract. The frequency of diverticula in the left segments of the colon is 90 % according to various sources. These are the so-called false (acquired) diverticula, with 50–65 % of them found in the sigmoid colon, and only 10 % of patients are diagnosed with true (congenital) diverticula in the right segments of the colon. Total involvement by colon diverticula is rare in less than 10 % of patients.

Keywords: diverticular disease, diverticula, colon, rectum, pathological peristalsis, Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome

For citation: Hadji-Ismail I. A., Rummo O. O., Varabei A. V., Senkevich O. I., Marakhouskaja E. I. Rare localization of diverticula of the colon. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 28–33 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-28-33

Введение. Различают три различные фазы дивертикулярной болезни ободочной кишки: преддивертикулярную, дивертикулярную и фазу осложнений. Первое сообщение о наличии выпячиваний в стенке ободочной кишки, подобных на дивертикулы, принадлежит Alexis Littre (1700 г.) [1–4]. Однако и по сегодняшний день патогенез их развития полностью не раскрыт. Тем не менее определенную роль в развитии дивертикулярной болезни наряду с генетическими предпосылками и изменениями кишечной флоры, обусловленными диетой, играют аномальное строение стенки ободочной кишки (ОК) и ее патологическая перистальтика [5].

Характер питания, заключающийся в потреблении малого количества клетчатки и большого количества рафинированных продуктов растительного и животного происхождения, приводит к функциональным нарушениям работы кишки, в первую очередь к запорам. По мнению D. P. Burkitt и N. S. Painter (1971 г.), уменьшение средней массы стула до 110 г/сут и удлинение кишечного транзита до 80 ч у жителей Великобритании приводят к повышению интрамурального давления

и линейного (ML6-15) датчиков. Для улучшения визуализации (снижения пневматизации толстой кишки) сканирование выполняли натощак с приемом активированного угля накануне вечером. Многоосевое и полипозиционное исследование при использовании трансабдоминального и трансвагинального доступов позволило оценить анатомо-морфологические особенности прямой кишки и ректосигмоидного отдела (рис. 2).

Заключение УЗИ: признаки нарушения опорожнения толстой кишки, дивертикулярная болезнь сигмовидной кишки, дивертикул прямой кишки (пальцевидное выпячивание кишки размером 16×7,8 мм с сохранением всех слоев стенки кишки), желчнокаменная болезнь.

Заключение. Впервые приведенное описание клинического случая локализации дивертикула в прямой кишке свидетельствует о том, что поражение прямой кишки дивертикулами является довольно редкой, но возможной патологией.

При развитии острых осложнений дивертикулярной болезни ОК необходимо провести полноценный диагностический алгоритм и обследовать всю толстую кишку (обзорная рентгенограмма брюшной полости, УЗИ толстой кишки, компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза).

В качестве подготовки для проведения реконструктивно-восстановительных операций на толстой кишке необходимо в обязательном порядке выполнять классическую ирригоскопию или КТ/МРТ и изучать при петлевой колостоме состояние приводящих и отводящих сегментов кишки, а при концевой колостоме – функционирующую ОК и культю прямой кишки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Munie, S. T. Epidemiology and pathophysiology of diverticular disease / S. T. Munie, S. P. M. Nalamati // Clin. Colon Rectal Surg. – 2018. – Vol. 31, N 4. – P. 209–213. https://doi.org/10.1055/s-0037-1607464

2. Matrana, M. R. Epidemiology and pathophysiology of diverticular disease / M. R. Matrana, D. A. Margolin // Clin. Colon Rectal Surg. – 2009. – Vol. 22, N 3. – P. 141–146. https://doi.org/10.1055/s-0029-1236157

3. Ambrosetti, P. Colonic diverticulitis: impact of imaging on surgical management – a prospective study of 542 patients / P. Ambrosetti, C. Becker, F. Terrier // Eur. Radiol. – 2002. – Vol. 12, N 5. – P. 1145–1149. https://doi.org/10.1007/s00330-001-1143-y

4. A high-fiber diet does not protect against asymptomatic diverticulosis / A. F. Peery [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142, N 2. – P. 266–272. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.035

5. Lactobacillus paracasei CNCM I 1572: a promising candidate for management of colonic diverticular disease / E. Bretto [et al.] // J. Clin. Med. – 2022. – Vol. 11, N 7. – Art. 1916. https://doi.org/10.3390/jcm11071916

6. Strate, L. L. Lifestyle factors and the course of diverticular disease / L. L. Strate // Dig. Dis. – 2012. – Vol. 30, N 1. – P. 35–45. https://doi.org/10.1159/000335707

7. Strate, L. L. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of diverticulitis / L. L. Strate, A. M. Morris // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 156, N 5. – P. 1282–1298.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.033

8. Prevalence and risk factors of asymptomatic colorectal diverticulosis in Taiwan / F.-W. Wang [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2015. – Vol. 15. – Art. 40. https://doi.org/10.1186/s12876-015-0267-5

9. Distribution and characteristics of colonic diverticula in a United States screening population / A. F. Peery [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – Vol. 14, N 7. – P. 980–985.e1. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.01.020

10. Ambrosetti, P. Value of CT for acute left-colonic diverticulitis: the surgeon's view / P. Ambrosetti // Dig. Dis. – 2012. – Vol. 30, N 1. – P. 51–55. https://doi.org/10.1159/000335717

11. Boynton, W. New strategies for the management of diverticular disease: Insights for the clinician / W. Boynton, M. Floch // Ther. Adv. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 6, N 3. – P. 205–213. https://doi.org/10.1177/1756283X13478679

12. Elisei, W. Recent advances in the treatment of colonic diverticular disease and prevention of acute diverticulitis / W. Elisei, A. Tursi // Ann. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 29, N 1. – P. 24–32.

13. Lanas, A. Progress and challenges in the management of diverticular disease: which treatment? / A. Lanas, D. Abad-Baroja, A. Lanas-Gimeno // Ther. Adv. Gastroenterol. – 2018. – Vol. 11. – Art. 1756284818789055. https://doi.org/10.1177/1756284818789055

References

1. Munie S. T., Nalamati S. P. M. Epidemiology and pathophysiology of diverticular disease. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 2018, vol. 31, no. 4, pp. 209–213. https://doi.org/10.1055/s-0037-1607464

2. Matrana M. R., Margolin D. A. Epidemiology and pathophysiology of diverticular disease. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 2009, vol. 22, no. 3, pp. 141–146. https://doi.org/10.1055/s-0029-1236157

3. Ambrosetti P., Becker C., Terrier F. Colonic diverticulitis: impact of imaging on surgical management – a prospective study of 542 patients. *European Radiology*, 2002, vol. 12, no. 5, pp. 1145–1149. https://doi.org/10.1007/s00330-001-1143-y

4. Peery A. F., Barrett P. R., Park D., Rogers A. J., Galanko J. A., Martin C. F., Sandler R. S. A high-fiber diet does not protect against asymptomatic diverticulosis. *Gastroenterology*, 2012, vol. 142, no. 2, pp. 266–272. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.035

5. Bretto E., D'Amico F., Fiore W., Tursi A., Danese S. Lactobacillus paracasei CNCM I 1572: a promising candidate for management of colonic diverticular disease. *Journal of Clinical Medicine*, 2022, vol. 11, no. 7, art. 1916. https://doi.org/10.3390/jcm11071916

6. Strate L. L. Lifestyle factors and the course of diverticular disease. *Digestive Diseases*, 2012, vol. 30, no. 1, pp. 35–45. https://doi.org/10.1159/000335707

7. Strate L. L., Morris A. M. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of diverticulitis. *Gastroenterology*, 2019, vol. 156, no. 5, pp. 1282–1298.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.033

8. Wang F.-W., Chuang H.-Y., Tu M.-S., King T.-M., Wang J.-H., Hsu C.-W., Hsu P.-I., Chen W.-C. Prevalence and risk factors of asymptomatic colorectal diverticulosis in Taiwan. *BMC Gastroenterology*, 2015, vol. 15, art. 40. https://doi.org/10.1186/s12876-015-0267-5

9. Peery A. F., Keku T. O., Martin C. F., Eluri S., Runge T., Galanko J. A., Sandler R. S. Distribution and characteristics of colonic diverticula in a United States screening population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2016, vol. 14, no. 7, pp. 980–985.e1. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.01.020

10. Ambrosetti P. Value of CT for acute left-colonic diverticulitis: the surgeon's view. *Digestive Diseases*, 2012, vol. 30, no. 1, pp. 51–55. https://doi.org/ 10.1159/000335717

11. Boynton W., Floch M. New strategies for the management of diverticular disease: insights for the clinician. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2013, vol. 6, no. 3, pp. 205–213. https://doi.org/10.1177/1756283X13478679

12. Elisei W., Tursi A. Recent advances in the treatment of colonic diverticular disease and prevention of acute diverticulitis. *Annals of Gastroenterology*, 2016, vol. 29, no. 1, pp. 24–32.

13. Lanas A., Abad-Baroja D., Lanas-Gimeno A. Progress and challenges in the management of diverticular disease: which treatment? *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2018, vol. 11, art. 1756284818789055. https://doi.org/10.1177/1756284818789055

Информация об авторах

Хаджи-Исмаил Исмаил Аббас – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: docismailabbas@gmail.com. https://orcid.org/0000-0001-9588-7422

Руммо Олег Олегович – академик, д-р мед. наук, профессор, директор. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь).

Воробей Александр Владимирович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: varabeiproct@tut.by. https://orcid.org/0000-0002-9765-2755

Сенкевич Оксана Ивановна – врач-рентгенолог. Минская областная клиническая больница (223041, а/г Лесной-1, Минский р-н, Минская область, Республика Беларусь). E-mail: Oksana-senkevich@bk.ru. https://orcid.org/0000-0002-4178-090X

Мараховская Элла Ивановна – врач ультразвуковой диагностики. Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (ул. Орловская, 66, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: emarakh@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-1852-8156

Information about the authors

Ismail A. Hadji-Ismail – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: docismailabbas@gmail.com. https://orcid.org/0000-0001-9588-7422

Oleg O. Rummo – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, director. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus).

Aliaksandr V. Varabei – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: varabeiproct@tut.by. https://orcid.org/0000-0002-9765-2755

Oksana I. Senkevich – Radiologist. Minsk Regional Clinical Hospital (223041, Lesnoy-1, Minsk district, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: Oksana-senkevich@bk.ru. https://orcid.org/0000-0002-4178-090X

Ella I. Marakhouskaja – Doctor of ultrasound diagnostics. Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child" (Orlovskaya Str., 66, 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: emarakh@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-1852-8156

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК [616.98:578.834.1SARS-CoV-2-08-06:615.371]:615.859
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-34-41

Поступила в редакцию 10.06.2022
Received 10.06.2022

Т. И. Каленчиц[1], С. Л. Кабак[1], О. В. Лосевич[2], М. А. Глазкина[2]

[1]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
[2]6-я городская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ИСХОД И ОСЛОЖНЕНИЯ У ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ИНФЕКЦИЕЙ, НАХОДИВШИХСЯ НА СТАЦИОНАРНОМ ЛЕЧЕНИИ

Аннотация. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 403 пациентов, привитых вакцинами Vero Cell или «Спутник V», которые были госпитализированы в учреждение здравоохранения «6-я городская клиническая больница» г. Минска в период с 1 января по 28 февраля 2022 г. с основным диагнозом «коронавирусная инфекция (COVID-19)», подтвержденным результатами ПЦР-теста или теста на антиген вируса SARS-CoV-2, а также данными компьютерной томографии органов грудной клетки.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что среди лиц, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 и госпитализированных в начале 2022 г., в разгар волны пандемии, обусловленной широким распространением омикрон-штамма вируса, преобладали пациенты в возрасте 65 лет и старше. Болезнь в 91,8 % случаев имела среднетяжелое клиническое течение. Более половины пациентов получали кислородную поддержку. Относительно небольшое их число, всего 8 (1,9 %) человек, было госпитализировано в отделение анестезиологии и реанимации, а 4 из них нуждались в механической вентиляции легких. У всех пациентов этого отделения была коморбидная патология и констатирована высокая внутрибольничная летальность (62,5 %). В структуре сопутствующей хронической патологии у всех лиц, находившихся на стационарном лечении, преобладали гипертоническая болезнь и ожирение (74,2 и 24,3 % соответственно). Среди пациентов отделений терапевтического профиля отмечены относительно небольшая продолжительность пребывания в стационаре, а также низкие внутрибольничная летальность (0,5 %) и число случаев развития осложнений (5,3 %).

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, омикрон, вакцина Vero Cell, вакцина «Спутник V», внутрибольничная летальность

Для цитирования: Клиническое течение, исход и осложнения у вакцинированных пациентов с COVID-19 инфекцией, находившихся на стационарном лечении / Т. И. Каленчиц [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 34–41. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-34-41

Tamara I. Kalenchic[1], Sergey L. Kabak[1], Olga V. Losevich[2], Margarita A. Glazkina[2]

[1]Belarussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
[2]6th City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

IN-HOSPITAL CLINICAL COURSE, OUTCOME AND COMPLICATIONS AMONG PATIENTS VACCINATED AGAINST COVID-19

Abstract. This retrospective case-series analysis evaluated 403 fully vaccinated with Vero Cell or Sputnik V vaccines patients hospitalized in the 6th City Clinical Hospital of Minsk in the period between January 01 and February 28, 2022 with the main diagnosis of "coronavirus infection (COVID-19)". The diagnosis was confirmed by PCR or SARS-CoV-2 virus antigen tests, as well as chest computed tomography data.

The study revealed higher prevalence of older patients (over 65 years) infected with the SARS-CoV-2 virus and hospitalized in early 2022, at the height of the wave of the pandemic due to the spread of the Omicron variant. Most patients (91.8 %) had moderate symptoms. More than half of them received oxygen support. A relatively small number of inpatient, only 8 persons (1.9 %), were hospitalized in the intensive care unit (ICU) and four of them needed mechanical ventilation. Comorbid conditions and high incidence of mortality (63.5 %) were common in ICU patients. Hypertension and obesity prevailed in the structure of comorbid pathology of all inpatient persons (74.2 and 24.3 %, respectively). Patients of therapeutic departments had relatively short length of stay in the hospital, as well as low in-hospital mortality (0.5 %) and low incidence of complications (5.3 %).

Keywords: coronavirus infection, omicron, Vero Cell vaccine, Sputnik V vaccine, nosocomial mortality

For citation: Kalenchic T. I., Kabak S. L., Losevich O. V., Glazkina M. A. In-hospital clinical course, outcome and complications among patients vaccinated against COVID-19. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 34–41 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-34-41

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения, начиная с ноября 2021 г. в Южной Африке, Европе и США широкое распространение получил новый вариант атипичной пневмонии COVID-19, вызванный омикрон-штаммом вируса SARS-CoV-2 (B.1.1.529) [1]. Этот штамм характеризуется высокими контагиозностью и риском заражения пациентов, уже переболевших или прошедших вакцинацию против COVID-19 [2]. В начале 2022 г. в Беларуси был зафиксирован новый максимум выявленных случаев COVID-19 (https://index.minfin.com.ua/reference/coronavirus/geography/belarus/). По мнению официальных представителей Министерства здравоохранения, это связано с тем, что омикрон-штамм практически вытеснил штамм дельта и вирусы гриппа.

В настоящее время в литературе имеется информация о случаях заражения COVID-19 среди вакцинированного населения [3]. Однако в опубликованных статьях эффективность защиты от заражения разными штаммами SARS-CoV-2 оценивается в основном после использования вакцин Pfizer-BioNTech (Comirnaty®) и Moderna (Spikevax™), содержащих информационную РНК вируса [4–6].

В публикациях, посвященных оценке эффективности и безопасности использования вакцин, содержащих инактивированный вирус SARS-CoV-2 (например, Vero Cell китайской компании Sinovac Life Sciences и векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак, торговая марка «Спутник V»), приводятся сведения о числе заболевших атипичной пневмонией относительно общего количества привитых от COVID-19 [7, 8]. Отмечается, что, как правило, у ранее привитых пациентов, заразившихся вирусом SARS-CoV-2, пневмония характеризуется средней степенью тяжести [9]. Однако все эти сведения не относятся к случаям, связанным с заражением омикрон-штаммом вируса.

Цель исследования – провести анализ клинических особенностей течения атипичной пневмонии COVID-19 у вакцинированных пациентов, поступивших на стационарное лечение в период широкого распространения омикрон-штамма SARS-CoV-2.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ историй болезни привитых вакцинами Vero Cell или «Спутник V» пациентов, которые были госпитализированы в 6-ю городскую клиническую больницу г. Минска в период с 1 января по 28 февраля 2022 г. с основным диагнозом «коронавирусная инфекция (COVID-19)», подтвержденным результатами ПЦР-теста или теста на антиген вируса SARS-CoV-2, а также данными компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК).

Госпитализированные пациенты были разделены на две группы: лица, проходившие лечение в отделениях терапевтического профиля и в отделении анестезиологии и реанимации (АРО). Оценивались тяжесть клинической картины и распространенность поражения легочной ткани, а также наличие коморбидной патологии и осложнений вирусной инфекции.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении Рекомендаций (временных) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 и Алгоритмов» от 11.01.22 № 20 по тяжести клинического течения выделяли легкую, среднетяжелую и тяжелую формы заболевания.

Критерии распространенности поражения легочной ткани (тяжести пневмонии) по результатам КТ ОГК: КТ0 – отсутствие признаков вирусной пневмонии; КТ1 – легкая форма пневмонии с участками по типу матового стекла, выраженность патологических изменений менее 25 %; КТ2 – умеренная пневмония, поражено 25–50 % легких; КТ3 – среднетяжелая пневмония, поражено 50–75 % легких; КТ4 – тяжелая форма пневмонии, поражено >75 % легких [10].

Для статистической обработки материала, характеризующего степень тяжести течения болезни в терапевтических отделениях и АРО использовался критерий Фишера. Взаимосвязь между степенью поражения легочной ткани и частотой встречаемости осложнений у пациентов терапевтических отделений анализировали с применением *V*-статистики Крамера.

Результаты исследования. Демографические характеристики лиц, находившихся на стационарном лечении, представлены в табл. 1. Среди них 54 % составляли женщины (средний возраст пациентов терапевтических отделений, среди которых преобладали лица возрастной группы ≥65 лет (64,8 %), составлял 67,3 ± 11,7 года). В отделении АРО все пациенты относились к старшей возрастной группе, при этом большинство составляли мужчины.

Т а б л и ц а 1. **Демографические характеристики пациентов**

T a b l e 1. **Demographic characteristics of patients**

Показатель	Кол-во пациентов, чел. (%)		
	всего (*n* = 403)	в отделениях терапевтического профиля (*n* = 395)	в отделении анестезиологии и реанимации (*n* = 8)
Возраст, лет (M ± SD)	67,5 ± 11,6	67,3 ± 11,7	73,8 ± 5,0
Возрастные группы, *n* (%):			
18–39	10 (2,5)	10 (2,5)	0
40–64	129 (32)	129 (32,7)	0
≥65	264 (65,5)	256 (64,8)	8 (100)
Женщины, *n* (%)	218 (54,1)	215 (54,4)	3 (37,5)

Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 2. У всех у них отмечалось среднетяжелое и тяжелое течение болезни. У большинства пациентов АРО течение COVID-19 пневмонии было тяжелым, со значительным объемом поражения легочной ткани (КТ3 и КТ4). Более чем у половины пациентов терапевтических отделений объем поражения легочной ткани не превышал 25 %, а в 10,4 % случаев рентгенологические признаки вирусной пневмонии не были выявлены.

Та б л и ц а 2. **Клинические характеристики пациентов**

T a b l e 2. **Clinical characteristics of patients**

Показатель	Кол-во пациентов, чел. (%)		
	всего (*n* = 403)	в отделениях терапевтического профиля (*n* = 395)	в отделении анестезиологии и реанимации (*n* = 8)
Течение болезни и исход			
Степень тяжести заболевания (при поступлении в отделения):			
легкое течение	0	0	0
среднетяжелое течение	370 (91,8)	369 (93,4)	1 (12,5)*
тяжелое течение	33 (8,2)	26 (6,6)	7 (87,5)*
Степень поражения легких:			
КТ0	41 (10,2)	41 (10,4)	0
КТ1	217 (53,8)	215 (54,4)	2 (25)**
КТ2	102 (25,3)	101 (25,6)	1 (12,5)**
КТ3	36 (9)	33 (8,4)	3 (37,5)**
КТ4	7 (1,7)	5 (1,2)	2 (25)**
Внутрибольничная летальность	7 (1,7)	2 (0,5)	5 (62,5)
Потребность в кислородной поддержке	256 (63)	248 (62,8)	8 (100), из них 4 на ИВЛ
Кол-во койко-дней в среднем (с учетом нахождения в отделении анестезиологии и реанимации), max–min	9,6 (44–1)	9,4 (44–3)	18,3 (32–1)
Наличие/отсутствие осложнений (чел., %):			
0	374 (92,8)	374 (94,7)	0♦
1	7 (1,7)	7 (1,8)	0♦
≥2	22 (5,5)	14 (3,5)	8 (100)♦
Сепсис	1 (0,2 %)	1 (0,3)	0
Бактериальная коинфекция (вирусно-бактериальная пневмония)	34 (8,4 %)	29 (7,3)	5 (62,5)
Острый респираторный дистресс-синдром (ARDS)	7 (1,7)	2 (0,5)	5 (62,5)
ТЭЛА	17 (4,2)	11 (2,8)	6 (75)
Спонтанные кровоизлияния	3 (0,7)	2 (1,3)	1 (12,5)
Полиорганные поражения	8 (2)	4 (1)	4 (50)
Нейроковид	1 (0,2)	0	1 (12,5)

П р и м е ч а н и е. * – $p = 0{,}01$ (различие в частоте встречаемости случаев течения болезни среди пациентов АРО не является случайным), ** – $V = 0{,}3$ (критерий указывает на то, что тяжелая степень поражения легких среди пациентов АРО встречается не случайно), ♦ – $V = 0{,}6$ (значение критерия V указывает на достаточно сильную связь между частотой встречаемости осложнений в зависимости от отделения).

Более половины госпитализированных пациентов (63 %) нуждались в кислородной поддержке. В АРО кислородную поддержку получали все пациенты, в том числе 4 из них были интубированы.

Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 9,6 дня и колебалась в диапазоне от 1 до 44 дней. В АРО пациенты находились в среднем 18,3 дня.

Внутрибольничная летальность составила 1,7 %. Этот показатель был значительно выше в АРО. В 6 случаях из 7 причиной летального исхода была прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность как следствие двусторонней полисегментарной вирусно-бактериальной пневмонии.

У 29 (7,2 %) пациентов с COVID-19 инфекцией выявлены осложнения. У 7 человек отмечалось одно осложнение, у 22 – два и более. Все пациенты АРО имели по крайней мере два осложнения. Чаще всего диагностировалась тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), реже (по степени убывания частоты встречаемости) – острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и полиорганные поражения.

Данные о коморбидной патологии представлены в табл. 3. Абсолютное большинство госпитализированных пациентов (93,8 %) имели сопутствующие хронические заболевания. В 81,1 % случаев таких заболеваний было два и более (мультиморбидность). В АРО все пациенты имели несколько сопутствующих заболеваний. В абсолютном большинстве случаев COVID-19 инфицирование сочеталось с гипертонической болезнью. Примерно у четверти пациентов выявлены сахарный диабет и выраженное ожирение. У 25 (6,3 %) пациентов терапевтических отделений отсутствовали сопутствующие хронические заболевания. Из них у 4 человек COVID-19 пневмония характеризовалась тяжелым течением.

Т а б л и ц а 3. **Хроническая коморбидная патология (факторы риска тяжелого течения болезни)**

T a b l e 3. **Chronic comorbid pathology (risk factors for severe disease)**

Показатель	Кол-во пациентов, чел. (%)		
	всего (n = 403)	в отделениях терапевтического профиля (n = 395)	в отделении анестезиологии и реанимации (n = 8)
Наличие/отсутствие сопутствующих заболеваний, чел. (%)			
0	25 (6,2)	25 (6,3)	0
1	51 (12,7)	51 (12,9)	0
≥2	327 (81,1)	319 (80,8)	8 (100)
Сахарный диабет	96 (24)	93 (23,5)	3 (37,5)
Гипертоническая болезнь	299 (74,2)	291 (73,7)	8 (100)
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м^2)	98 (24,3)	97 (24,6)	1 (12,5)
Онкологические заболевания в анамнезе	37 (9,2)	37 (9,4)	0
Хронические заболевания легких (ХОБЛ, бронхоэктазы, легочная гипертензия, интерстициальная болезнь легких)	8 (1,98)	8 (2)	0

Обсуждение. По данным [11], с началом в ноябре 2021 г. четвертой волны коронавирусной инфекции, обусловленной омикрон-штаммом, в Южной Африке число госпитализированных пациентов с положительным тестом на SARS-CoV-2 составило 42,3 %, что меньше аналогичного показателя в предыдущие три вспышки инфекции COVID-19 (68–69 %). При этом в АРО помощь была оказана 18,5 % лиц, поступивших на стационарное лечение. Авторы отмечают, что в предыдущую волну инфекции, которую связывают с распространением дельта-штамма, таких пациентов было 29,9 % [11]. В США, по данным [12], частота госпитализаций, в том числе в АРО, зараженных омикрон-штаммом была примерно в 2 раза ниже, чем после инфицирования дельта-штаммом SARS-CoV-2 (госпитализация: 1,75 % vs 3,95 %; поступление в АРО: 0,26 % vs 0,78 %). Во Франции также было зафиксировано статистически достоверное снижение риска госпитализации в отделения интенсивной терапии пациентов, инфицированных омикрон-штаммом [13].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что среди госпитализированных лиц, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, преобладают пациенты 65 лет и старше (соотношение мужчин и женщин – 1:1,2). Относительно небольшое число пациентов было госпитализировано в АРО (1,9 %). Отмечены также низкая внутрибольничная летальность и относительно небольшая средняя продолжительность пребывания в стационаре (9,4 койко-дня в отделениях терапевтического профиля и 18,3 койко-дня в АРО). По данным литературы, средний возраст пациентов, инфицированных омикрон-штаммом SARS-CoV-2, колебался в диапазоне от 36 до 54 лет, число госпитализаций в отделение интенсивной терапии варьировалось от 0,26 до 18,5 %, а летальность не превышала 4,5 % [11, 12, 14, 15]. При этом доля вакцинированных пациентов составляла от 2,7 до 66,3 %. Относительно невысокие показатели госпитализации в АРО и внутрибольничной летальности, полученные при анализе указанной выборки, по сравнению с данными литературы можно объяснить высоким уровнем вакцинации, а также различными объемами выборок.

Тяжесть течения болезни при заражении омикрон-штаммом оценивается по количеству и степени выраженности изменений в легких при КТ-исследовании органов грудной клетки. По данным литературы, в стационаре COVID-19 пневмония рентгенологически диагностировалась у 15–37 % пациентов (на КТ были выявлены участки консолидации и уплотнения легочной ткани по типу матового стекла) [14, 16], а средний объем вовлечения легких в патологический процесс составил 10 % [15]. По нашим данным, у госпитализированных пациентов чаще всего встречалась легкая форма пневмонии, при которой участок поражения не превышал 25 % площади легочной ткани. В 10,2 % случаев рентгенологические признаки вирусного поражения легких не были выявлены. В 2020 г. в COVID-центре Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Минздрава России таких пациентов было 7,2 %, а у 10 % человек регистрировалась тяжелая форма вирусной пневмонии [17]. В проанализированной нами когорте тяжелая форма пневмонии (КТ4) была выявлена только у 1,7 % пациентов, преимущественно из терапевтических отделений, с чем связан относительно низкий уровень внутрибольничной летальности (1,7 %). По данным литературы, этот показатель при инфицировании омикрон-штаммом составлял от 4,0 до 4,5 %, у полностью привитых – 3,4 % [14, 15, 18].

По данным литературы, на ранних этапах пандемии 75 % всех госпитализированных COVID-19 позитивных пациентов имели одно или несколько коморбидных заболеваний [18]. Чаще всего это была гипертоническая болезнь, реже (по степени убывания частоты встречаемости) – сахарный диабет, хронические заболевания легких, злокачественные новообразования, хронические заболевания почек и др. [19, 20]. У лиц, инфицированных омикрон-штаммом, одно или несколько сопутствующих заболеваний обнаруживались в 15,9–23,3 % случаев [11, 21]. Чаще всего, у 14,6–34,5 % пациентов, это была гипертоническая болезнь [12, 15, 18]. Нами констатирована более высокая общая частота коморбидной патологии, выявленная у госпитализированных пациентов, а также определены некоторые особенности ее структуры. Эти особенности касаются относительно большего числа случаев гипертонической болезни и ожирения. Практически идентичные количественные показатели по сочетанию COVID-19 инфекции с гипертонической болезнью (74,4 % vs 74,2 %) получены С. В. Бойцовым и др. в 2021 г. [17], но при этом распространенность ожирения у ковидных пациентов была почти в 2 раза выше по сравнению с полученными нами результатами (41,6 % vs 24,3 %).

Осложнения COVID-19 инфекции были диагностированы у 29 (7,2 %) пациентов, преимущественно в старшей возрастной группе. У всех пациентов АРО диагностировались сразу несколько осложнений основного заболевания. Чаще всего выявлялась бактериальная коинфекция (8,4 %), реже (по мере уменьшения частоты встречаемости) – ТЭЛА (4,2 %), полиорганные поражения (2 %), ОРДС (1,7 %), спонтанные кровоизлияния (0,7 %) и нейроковид (0,2 %). На ранних этапах пандемии у пациентов с COVID-19 инфекцией частота ТЭЛА составляла от 23 до 30 % [22], а ОРДС – 15–30 % [23]. ТЭЛА у пациентов, инфицированных омикрон-штаммом, [24] диагностировали в 9,23 % случаев. Согласно полученным нами данным, в волну пандемии, связанной с распространением омикрон-штамма вируса, встречаемость ТЭЛА и ОРДС существенно снизилась. Кроме того, столь низкие показатели осложнений в проанализированной когорте пациентов с COVD-19 инфекцией могут быть обусловлены тем, что все они были привиты.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что среди привитых лиц, инфицированных преимущественно омикрон-штаммом вируса SARS-CoV-2 и госпитализированных в начале 2022 г., преобладают пациенты в возрасте 65 лет и старше. В абсолютном большинстве случаев болезнь имела среднетяжелое клиническое течение. Однако более половины пациентов нуждались в кислородной поддержке. Относительно небольшое их число (1,9 %) было госпитализировано в АРО. Все они нуждались в кислородной поддержке, а половине из них осуществлялась механическая вентиляция легких. В структуре коморбидной патологии преобладали гипертоническая болезнь и ожирение. У всех пациентов АРО было выявлено несколько сопутствующих хронических заболеваний. Среди пациентов отделений терапевтического профиля отмечены относительно небольшая продолжительность пребывания в стационаре, а также низкие показатели внутрибольничной летальности (0,5 %) и случаев развития осложнений (5,3 %).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Vaccine-breakthrough infection by the SARS-CoV-2 omicron variant elicits broadly cross-reactive immune responses / R. Zhou [et al.] // Clin. Transl. Med. – 2022. – Vol. 12, N 1. – P. e720. https://doi.org/10.1002/ctm2.720

2. Некоторые особенности передачи инфекции COVID-19 в детской популяции (обзор литературы) / М. А. Лазарева [и др.] // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2022. – Т. 83. – С. 119–131.

3. Retrospective analysis of COVID-19 mRNA vaccine breakthrough Infections – risk factors and vaccine effectiveness / C. Liu [et al.] // medRxiv [Preprint]. – 2021. https://doi.org/10.1101/2021.10.05.21264583

4. Association of prior SARS-CoV-2 infection with risk of breakthrough infection following mRNA vaccination in Qatar / L. J. Abu-Raddad [et al.] // JAMA. – 2021. – Vol. 326, N 19. – P. 1930–1939. https://doi.org/10.1001/jama.2021.19623

5. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data / E. J. Haas [et al.] // Lancet. – 2021. – Vol. 397, N 10287. – P. 1819–1829. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8

6. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel / T. Brosh-Nissimov [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2021. – Vol. 27, N 11. – P. 1652–1657. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.036

7. Курылев, А. А. Анализ эффективности вакцинации от COVID-19 на основании данных реальной клинической практики в Санкт-Петербурге / А. А. Курылев, А. А. Журавков, А. С. Колбин // Качеств. клин. практика. – 2021. – № 4. – С. 80–84.

8. Clinical characterization of COVID-19 breakthrough infections, Philippines / J. M. Velasco [et al.] // J. Clin. Virol. – 2022. – Vol. 150–151. – Art. 105157. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2022.105157

9. Immune profile and clinical outcome of breakthrough cases after vaccination with an inactivated SARS-CoV-2 vaccine / F. L. Duarte [et al.] // Front Immunol. – 2021. – N 12. – Art. 742914. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.742914

10. Возможности компьютерной томографии в оценке степени поражения легких у больных COVID-19 в условиях динамического наблюдения / С. С. Петриков [и др.] // Рос. электрон. журн. лучев. диагностики. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 14–26.

11. Characteristics and outcomes of hospitalized patients in South Africa during the COVID-19 Omicron wave compared with previous waves / C. Maslo [et al.] // JAMA. – 2022. – Vol. 327, N 6. – P. 583–584. https://doi.org/10.1001/jama.2021.24868

12. Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron. / L. Wang [et al.] // medRxiv. – 2022 [Preprint]. https://doi.org/10.1101/2021.12.30.21268495

13. Vieillard-Baron, A. Epidemiological characteristics and severity of omicron variant cases in the APHP critical care units / A. Vieillard-Baron et APHP Reality research group //medRxiv. – 2022. [Preprint]. https://doi.org/10.1101/2022.01.25.22269839

14. Decreased severity of disease during the first global omicron variant COVID-19 outbreak in a large hospital in tshwane, South Africa / F. Abdullah [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2022. – Vol. 116. – P. 38–42. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.357

15. Comparison of patients infected with Delta versus Omicron COVID-19 variants presenting to Paris emergency departments: a retrospective cohort study / D. Bouzid [et al.] // Ann. Int. Med. – 2022. – Vol. 175, N 6. – P. 831–837. https://doi.org/10.7326/M22-0308

16. Clinical characteristics of 40 patients infected with the SARS-CoV-2 omicron variant in Korea / M. K. Kim [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 2022. – Vol. 37, N 3. – P. e31. https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e31

17. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / С. А. Бойцов [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 2. – С. 4–14.

18. Clinical characteristics and outcomes among adults hospitalized with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection during periods of B. 1.617. 2 (Delta) and B. 1.1. 529 (Omicron) variant predominance – One Hospital, California, July 15–September 23, 2021, and December 21, 2021–January 27, 2022 / M. E. Modes [et al.] // Morb. Mortal. Wkly Rep. – 2022. – Vol. 71, N 6. – P. 217–223. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7106e2

19. The impact of COVID-19 on the comorbidities: a review of recent updates for combating it / J. A. Malik [et al.] // Saudi J. Biol. Sci. – 2022. – Vol. 29, N 5. – P. 3586–3599. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.02.006

20. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature / K. T. Bajgain [et al.] // Am. J. Infect. Control. – 2021. – Vol. 49, N 2. – P. 238–246. https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.06.213

21. Risk of severe COVID-19 from the Delta and Omicron variants in relation to vaccination status, sex, age and comorbidities – surveillance results from southern Sweden, July 2021 to January 2022 / F. Kahn [et al.] // Euro Surveillance. – 2022. – Vol. 27, N 9. – Art. 2200121. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.9.2200121

22. COVID-19 как причина хронической легочной гипертензии: патофизиологическое обоснование и возможности инструментальной диагностики / Е. Кобелев [и др.] // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 126–133.

23. Коронавирусная инфекция COVID-19 (обзор международных научных данных) / Н. П. Митьковская [и др.] // Неотлож. кардиология и кардиоваск. риски. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 784–815.

24. Incidence of pulmonary embolism in COVID-19 infection in the ED: ancestral, Delta, Omicron variants and vaccines / N. Law [et al.] // Emerg. Radiol. – 2022. – Vol. 29, N 4. – P. 625–629. https://doi.org/10.1007/s10140-022-02039-z

References

1. Zhou R., To K. K., Peng Q., Chan J. M., Huang H., Yang D. [et al.]. Vaccine-breakthrough infection by the SARS-CoV-2 omicron variant elicits broadly cross-reactive immune responses. *Clinical and Translational Medicine*, 2022, vol. 12, no. 1, p. e720. https://doi.org/10.1002/ctm2.720

2. Lazareva M. A., Evseeva G. P., Suprun S. V., Lebed'ko O. A. Some features of the transmission of COVID-19 infection in the child population (review). *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* [Bulletin physiology and pathology of respiration], 2022, vol. 83, pp. 119–131 (in Russian).

3. Liu C., Lee J., Ta C., Soroush A., Rogers J. R., Kim J. H., Natarajan K., Zucker J., Weng C. A. Retrospective analysis of COVID-19 mRNA vaccine breakthrough infections – risk factors and vaccine effectiveness. *medRxiv* [Preprint], 2021. https://doi.org/10.1101/2021.10.05.21264583

4. Abu-Raddad L. J., Chemaitelly H., Ayoub H. H., Yassine H. M., Benslimane F. M., Al Khatib H. A. [et al.]. Association of prior SARS-CoV-2 infection with risk of breakthrough Infection following mRNA vaccination in Qatar. *JAMA*, 2021, vol. 326, no. 19, pp. 1930–1939. https://doi.org/10.1001/jama.2021.19623

5. Haas E. J., Angulo F. J., McLaughlin J. M., Anis E., Singer S. R., Khan F. [et al.]. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet*, 2021, vol. 397, no. 10287, pp. 1819–1829. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8

6. Brosh-Nissimov T., Orenbuch-Harroch E., Chowers M., Elbaz M., Nesher L., Stein M. [et al.]. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clinical Microbiology and Infection*, 2021, vol. 27, no. 11, pp. 1652–1657. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.036

7. Kurylev A. A., Zhuravkov A. A., Kolbin A. S. Analysis of the effectiveness of vaccination against COVID-19 based on real-world data in St. Petersburg. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* [Good clinical practice], 2021, vol. 4, pp. 80–84 (in Russian).

8. Velasco J. M., Vila II V., Diones P. C., Valderama M. T., Mendez C., Turao-Agoncillo M. M. M. [et al.]. Clinical characterization of COVID-19 breakthrough infections, Philippines. *Journal of Clinical Virology*, 2022, vol. 150–151, art. 105157. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2022.105157

9. Duarte L. F., Gálvez N. M. S., Iturriaga C., Melo-González F., Soto J. A., Schultz B. M. [et al.]. Immune profile and clinical outcome of breakthrough cases after vaccination with an inactivated SARS-CoV-2 vaccine. *Fronties Immunology*, 2021, vol. 12, art. 742914. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.742914

10. Petrikov S. S., Popova I. E., Muslimov R. Sh., Popugaev K. A., Kislukhina E. V., Kokov L. S. Computer tomography in assessing and monitoring the degree of lung injury due to COVID-19. *Rossiiskii elektronnyi zhurnal luchevoi diagnostiki = Russian Electronic Journal of Radiology*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 14–26 (in Russian).

11. Maslo C., Friedland R., Toubkin M., Laubscher A., Akaloo T., Kama B. Characteristics and outcomes of hospitalized patients in South Africa during the COVID-19 Omicron wave compared with previous waves. *JAMA*, 2022, vol. 327, no. 6, pp. 583–584. https://doi.org/10.1001/jama.2021.24868

12. Wang L., Berger N. A., Kaelber D. C., Davis P. B., Volkow N. D., Xu R. Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron. *medRxiv* [Preprint], 2022. https://doi.org/10.1101/2021.12.30.21268495

13. Vieillard-Baron A. et APHP Reality research group. Epidemiological characteristics and severity of omicron variant cases in the aphp critical care units. *medRxiv* [Preprint], 2022. https://doi.org/10.1101/2022.01.25.22269839

14. Abdullah F., Myers J., Basu D., Tintinger G., Ueckermann V., Mathebula M. [et al.]. Decreased severity of disease during the first global omicron variant COVID-19 outbreak in a large hospital in tshwane, South Africa. *International Journal of Infectious Diseases*, 2022, vol. 116, pp. 38–42. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.357

15. Bouzid D., Visseaux B., Kassasseya C., Daoud A., Fémy F., Hermand C. [et al.]. Comparison of patients infected with Delta versus Omicron COVID-19 variants presenting to Paris emergency departments: a retrospective cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 2022, vol. 175, no. 6, pp. 831–837. https://doi.org/10.7326/M22-0308

16. Kim M. K., Lee B., Choi Y. Y., Um J., Lee K. S., Sung H. K. [et al.]. Clinical characteristics of 40 patients infected with the SARS-CoV-2 omicron variant in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 2022, vol. 37, no. 3, p. e31. https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e31

17. Boitsov S. A., Pogosova N. V., Paleev F. N., Ezhov M. V., Komarov A. L., Pevzner D. V. [et al.]. Clinical characteristics and factors associated with poor outcomes in hospitalized patients with novel coronavirus infection COVID-19. *Kardiologiya* [Cardiology], 2021, vol. 61, no. 2, pp. 4–14 (in Russian).

18. Modes M. E., Directo M. P., Melgar M., Johnson L. R., Yang H., Chaudhary P. [et al.]. Clinical Characteristics and outcomes among adults hospitalized with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection during periods of B. 1.617. 2 (Delta) and B. 1.1. 529 (Omicron) variant predominance – One Hospital, California, July 15–September 23, 2021, and December 21, 2021–January 27, 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2022, vol. 71, no. 6, pp. 217–223. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7106e2

19. Malik J. A., Ahmed S., Shinde M., Al-Marmash M. H. S., Alghamdi S., Hussain A., Anwar S. The impact of COVID-19 on the comorbidities: a review of recent updates for combating it. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2022, vol. 29, no. 5, pp. 3586–3599. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.02.006

20. Bajgain K. T., Badal S., Bajgain B. B., Santana M. J. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. *American Journal of Infection Control*, 2021, vol. 49, no. 2, pp. 238–246. https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.06.213

21. Kahn F., Bonander C., Moghaddassi M., Rasmussen M., Malmqvist U., Inghammar M., Björk J. Risk of severe COVID-19 from the Delta and Omicron variants in relation to vaccination status, sex, age and comorbidities – surveillance results from southern Sweden, July 2021 to January 2022. *Euro Surveillance*, 2022, vol. 27, no. 9, art. 2200121. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.9.2200121

22. Kobelev E., Bergen T. A., Tarkova A. R., Vasil'tseva O. Ya., Kamenskaya O. V., Usov V. Yu., Chernyavskii A. M. COVID-19 as a cause of chronic pulmonary hypertension: pathophysiological rationale and potential of instrumental investigations. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention], 2021, vol. 20, no. 5, pp. 126–133 (in Russian).

23. Mit'kovskaya N. P., Karpov I. A., Arutyunov G. P., Grigorenko E. A., Ruzanov D. Yu., Statkevich T. V., Tarlovskaya E. I. COVID-19 coronavirus infection (overview of international research data). *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 1, pp. 784–815 (in Russian).

24. Law N., Chan J., Kelly C., Auffermann W. F., Dunn D. P. Incidence of pulmonary embolism in COVID-19 infection in the ED: ancestral, Delta, Omicron variants and vaccines. *Emergency Radiology*, 2022, vol. 29, no. 4, pp. 625–629. https://doi.org/10.1007/s10140-022-02039-z

Информация об авторах

Каленчиц Тамара Ивановна – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: kalenchic@gmail.com

Кабак Сергей Львович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: kabakmorph@gmail.com

Лосевич Ольга Валерьевна – заведующий приемным отделением. 6-я городская клиническая больница г. Минска (ул. Уральская, 5, 220037, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: lyudchik1982@gmail.com

Глазкина Маргарита Александровна – врач приемного отделения. 6-я городская клиническая больница г. Минска (ул. Уральская, 5, 220037, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: rita.tex25@gmail.com

Information about the authors

Tamara I. Kalenchic – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kalenchic@gmail.com

Sergey L. Kabak – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kabakmorph@gmail.com. https://orcid.org/0000-0002-7173-1818

Olga V. Losevich – Head of the Emergency Department. 6th City Clinical Hospital (5, Ural'skaya Str., 220037, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lyudchik1982@gmail.com

Margarita A. Glazkina – Doctor of the Emergency Department. 6th City Clinical Hospital (5, Ural'skaya Str., 220037, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rita.tex25@gmail.com

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.24-002.5-002.5[576.8:579.716.5]
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-42-57

Поступила в редакцию 19.09.2022
Received 19.09.2022

В. В. Слизень, Л. К. Суркова, Г. Л. Гуревич

Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Республика Беларусь

ИЗМЕНЧИВОСТЬ ГЕНОВ PE_PGRS И СИСТЕМЫ РЕПАРАЦИИ ДНК, РЕПЛИКАЦИИ И РЕКОМБИНАЦИЙ У *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Аннотация. Изучение изменчивости генов PE и PPE, а также системы репарации ДНК, репликации и рекомбинаций позволяет оценить механизмы эволюции и адаптации *Mycobacterium tuberculosis.*

Цель работы – изучить изменчивость генов PE_PGRS, 3R-системы (репарации ДНК, репликации и рекомбинаций) для оценки механизмов эволюционных изменений *M. tuberculosis.*

Проведено полногеномное секвенирование штаммов *M. tuberculosis* 11502 и *M. tuberculosis* 5005 (относились к генотипу *Beijing*), а также *M. tuberculosis* 4860 (генотип *LAM*), выделенных от пациентов с впервые диагностированным туберкулезом легких. Геномы загружены в международный банк геномов GenBank, NCBI: *M. tuberculosis* 11502 (код доступа CP070338.1), *M. tuberculosis* 5005 (код доступа CP053092.1), *M. tuberculosis* 4860 (код доступа CP049108.1). Секвенированные геномы сравнивали со стандартным референтным штаммом *M. tuberculosis* H37Rv (GenBank, NCBI: NC_000962.3). В геноме *M. tuberculosis* 11502, относящихся к генотипу Beijing, подтипу B0/W148, кластеру 100-32, выявлены мутации в 44,4 ± 6,8 % генов (в 24 из 54), относящихся к 3R-системе, в то время как у *M. tuberculosis* 4860, относящихся к генотипу LAM, меньшее количество генов из системы 3R было подвержено мутациям: 29,6 ± 6,2 % (16 генов из 54). В генах 3R-системы установлен незначительный сдвиг мутаций в сторону замены на аденин и тимин, в то время как для всего генома *M. tuberculosis* 11502 (в сравнении с *M. tuberculosis* H37Rv) характерно накопление G + C. Появление мутаций в генах 3R-системы может сопровождаться субоптимальной активностью белков, ответственных за репарацию, что может приводить к увеличению частоты и спектра спонтанных мутаций. Анализ генов PE_PGRS в геноме *M. tuberculosis* 11502, 4860, 5005 показал, что их вариабельность варьировалась у разных представителей этого семейства генов. Было установлено высокое содержание тетрануклеотидов CGGC в большинстве генов семейства PE_PGRS, где доля CGGC варьировалась от 2,11 до 8,42 %, в то время как в среднем в геноме *M. tuberculosis* их доля составляла 1,62 %. Установлено, что в некоторых генах генома *M. tuberculosis* комбинация тетрануклеотидов CGGC вообще не встречается (Rv0011, Rv0100, Rv0460, Rv0616A, Rv0691A, Rv0722, Rv0863, Rv0909, Rv1038c, Rv1197, Rv2347c, Rv2452c, Rv3053c, Rv3320c). Конформационный анализ ДНК в местах мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к противотуберкулезным лекарственным средствам, показал, что формирование вторичных структур ДНК происходит преимущественно за счет комбинаций нуклеотидов CGGC, GCGC, GGG, GGGG, CTGC, а мутации в генах возникают, как правило, в местах формирования вторичных структур ДНК (шпилек), в которых может происходить перераспределение энергии взаимодействий, зарядов, и, как следствие, могут возникать ошибки репликации и мутации. Возникновение события мутации зависит еще и от других факторов, которые могут нейтрализовать возникающие энергетические изменения в ДНК, а также влияют на точность процесса репликации, репарации (мутации в *gyrA* гене, в генах 3R-системы).

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, полиморфизм единичных нуклеотидов, гены системы репарации ДНК, репликации, рекомбинаций, изменчивость PE_PGRS генов

Для цитирования: Слизень, В. В. Изменчивость генов PE_PGRS и системы репарации ДНК, репликации и рекомбинаций у *Mycobacterium tuberculosis* / В. В. Слизень, Л. К. Суркова, Г. Л. Гуревич // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 42–57. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-42-57

Veronika V. Slizen, Larissa K. Surkova, Gennady L. Gurevich

Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthisiatry, Minsk, Republic of Belarus

VARIABILITY ASSESSMENT OF PE_PGRS GENES AND DNA REPAIR, REPLICATION, AND RECOMBINATION GENES IN *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Abstract. The variability assessment of PE/PPE genes, as well as of DNA repair, replication, and recombination system genes may drive the concept of mechanisms of *Mycobacterium tuberculosis* evolution and adaptation.

The aim is to study the variability of PE_PGRS genes, 3R-system genes (DNA repair, recombination, and replication) to assess the mechanisms of evolutionary changes in *M. tuberculosis.*

Whole genome sequencing of *M. tuberculosis* 11502 (the Beijing genotype subtype B0/W148 cluster 100-32), *M. tuberculosis* 5005 (the Beijing genotype subtype B0/W148), *M. tuberculosis* 4860 (the LAM genotype) strains was performed. They

© Слизень В. В., Суркова Л. К., Гуревич Г. Л., 2023

were isolated from patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. Genomes were uploaded to the GanBank, NCBI: *M. tuberculosis* 11502 – access code: CP070338.1, *M. tuberculosis 5005* – access code: CP053092.1, *M. tuberculosis* 4860 – access code: CP049108.1. A reference genome (*M. tuberculosis* H37Rv; NC_000962.3) was used for genetic analysis. In the *M. tuberculosis* 11502 genome, 44.4 ± 6.8 % of genes (24 genes out of 54) were revealed in the mutations related to the 3R system, while in *M. tuberculosis* 4860– 29.6 ± 6.2 % (16 genes out of 54). In the 3R system genes, a slight shift of mutations towards replacement by adenine and thymine was revealed, while the entire genome of *M. tuberculosis* 11502 (compared to *M. tuberculosis* H37Rv) demonstrated mutations, resulting in a slight accumulation of G + C. Mutations in the 3R system genes may lead to the suboptimal activity of proteins responsible for the DNA-repair, resulting in the upsurge of mutation frequency and promoting adaptive evolution. PE_PGRS genes in the genome of *M. tuberculosis* 11502, 4860, and 5005 exhibited a high variability and their variability diverged among different members of this gene family. A high level of tetranucleotides CGGC was found in the majority of PE_PGRS family genes, where their proportion varied from 2.11 to 8.42 %, while an average proportion of CGGC in the *M. tuberculosis* genome was 1.62 %. Some genes in the *M. tuberculosis* genome were detected to carry no tetranucleotides CGGC (Rv0011, Rv0100, Rv0460, Rv0616A, Rv0691A, Rv0722, Rv0863, Rv0909, Rv1038c, Rv1197, Rv2347c, Rv2452c, and Rv3330c). The DNA conformation analysis at the mutation sites in the genes, associated with resistance to anti-tuberculosis drugs, showed that the secondary DNA structures were mainly formed by nucleotides CGGC, GCGC, GGG, GGGG, CTGC, and mutations occurred, predominantly, at the sites of forming secondary DNA structures (hairpins) where the redistribution of energy and charges can influence the accuracy of replication and result in replication errors and a mutation event. A number of additional factors can influence the probability of a mutation event. These are the factors that can neutralize the energy changes in the DNA secondary structures, and can affect the accuracy of DNA-repair and replication (mutations in the gyrA gene, in the 3R-system genes).

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, single nucleotide polymorphism, genes of the DNA repair, replication, and recombination system, variability of PE_PGRS genes

For citation: Slizen V. V., Surkova L. K., Gurevich G. L. Variability assessment of PE_PGRS genes and DNA repair, replication, and recombination genes in *Mycobacterium tuberculosis. Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 42–57 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-42-57

Введение. С целью снижения к 2050 г. заболеваемости туберкулезом до 1 случая на 1 000 000 и элиминации туберкулеза как медицинской проблемы необходимо преодолеть определенные трудности, во многом обусловленные изменчивостью и клональностью *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) и их высокими адаптационными возможностями [1–3]. Применение методов сравнительной геномики к анализу геномов прокариот позволило определить, что наряду с сокращением генетического материала, приводящим к уменьшению генома, доминирующей силой эволюции прокариот является горизонтальный перенос генов. Важнейшим компонентом прокариотического мира является мобилом – огромная коллекция вирусов, плазмид и других самореплицирующихся элементов, обеспечивающих постоянный обмен между стабильными хромосомами и служащих движущей силой горизонтального обмена [4]. Современная эволюция генома МБТ отличается отсутствием латерального генетического переноса, тем не менее они генетически неоднородны (формируют клональные группы – кластеры, генотипы), а кроме того, у МБТ есть мутации, специфичные для этого вида, подтипов, кластерных групп [5]. Из-за отсутствия генетических рекомбинаций и горизонтального переноса генов у МБТ мутационная изменчивость является важным механизмом адаптации к меняющимся условиям среды [6]. Изучение мутационной изменчивости МБТ как одного из механизмов их эволюции является актуальным. Филогенетический анализ с использованием синонимичных и несинонимичных мутаций позволяет получать важную клиническую, эпидемиологическую и эволюционную информацию [7]. Миссенс-мутации в генах систем репарации могут сопровождаться неточной репарацией и сохранением мутаций, что позволяет обеспечивать адаптационную изменчивость МБТ, в том числе устойчивость к противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС) [8], что также обусловливает необходимость изучения локусов генома МБТ, вовлеченных в репарацию. Гены репарации ДНК у микобактерий туберкулезного комплекса обладают более высоким полиморфизмом, чем гены «домашнего хозяйства» [9, 10].

Анализ впервые секвенированного генома МБТ H37Rv [11] позволил выявить уникальные для МБТ белки – PE и PPE, содержание глицина в которых может достигать 50 % за счет присутствия многочисленных тандемных повторов Gly–Gly–Ala или Gly–Gly–Asn [11]. Белки PE и PPE проявляют антигенные свойства, локализуются в клеточной мембране или секретируются наружу. Их экспрессия варьируется в процессе инфекции. Гены белков PE и PPE проявляют изменчивость за счет делеций и дупликаций тандемных повторов, используя механизмы проскальзыва-

ния вилки репликации. Возникающие антигенные вариации PE и PPE белков позволяют им ускользать от действия иммунной системы [11]. Изучение изменчивости генов PE и PPE позволит изучить механизмы эволюции и адаптации МБТ.

Высокопроизводительное секвенирование нового поколения обеспечивает доступ ко всем областям хромосомы, что делает доступным анализ мутационных изменений во всех областях генома, а следовательно, и изучение эпидемиологии туберкулеза, популяционной биологии, эволюции микобактерий [10–13].

Цель работы – изучить изменчивость генов PE/PPE, 3R-системы (репарации ДНК, рекомбинации и репликации) для оценки механизмов эволюционных изменений *Mycobacterium tuberculosis.*

Материалы и методы исследования. Исследован штамм МБТ с лабораторным номером 11502, относящийся к пре-ШЛУ и выделенный из мокроты от пациента (мужчины) с впервые диагностированным туберкулезом легких. Выделение, идентификация, определение устойчивости МБТ к ПТЛС проводилось в соответствии с «Руководством по лабораторной диагностике туберкулеза» (приказ МЗ РБ от 22.03.2013 г. № 377). Информация об исследуемом штамме МБТ 11502 была загружена в международный банк данных о биологическом образце (код доступа в NCBI: SAMN17832565).

Высокопроизводительное секвенирование нового поколения полного генома. Выделение ДНК проводили с помощью набора QIAGEN Blood Cell Culture DNA MaxiKit (CatNo./ID: 13362) либо QIAamp DNA MiniKit (Cat No./ID: 51304) согласно прилагающейся инструкции. Для секвенирования ДНК (в концентрации 1 нг/мкл) использовали приборы MiSeq (Illumina) и MinION (Oxford Nanopore, с ячейкой R 9.4.1). Все этапы подготовки библиотек ДНК выполняли в соответствии с инструкцией фирмы, производящей наборы реактивов Nextera XT DNA Library Preparration Kit (FC – 131-1024, Illumina) и Ligation Sequencing Kit (SQK-LSK109, Oxford Nanopore). Для сортировки полученных прочтений с помощью секвенатора MinION применяли программу Barapost v. 2020-11-16. Сборку осуществляли с использованием программ Flye v. 2.8.2; SPAdes v. 3.14.1, покрытие генома – 560.0x. Для оценки удельного веса нуклеотидов (A, T, G, C), кодонов в структуре генома применяли программу codon usage (https://www.cmbl.uga.edu/software/codon_usage.html). Генные мутации определяли с помощью программы MAUVE (http://darlinglab.org/mauve/ mauve.html). Выравнивание геномов и их сравнительный анализ проводили с использованием MSA Viewer, BLAST, NCBI. С помощью программы Unipro Ugen определяли количество и состав тандемных повторов в 24 MIRU-VNTR локусах.

Для сравнения генетических свойств микобактерий кроме МБТ 11502 (код доступа GenBank, NCBI – CP070338.1) использовали ранее секвенированные штаммы МБТ 4860 (код доступа GenBank, NCBI – CP049108.1) и МБТ 5005 (код доступа GenBank, NCBI – CP053092.1), а также стандартный референтный штамм из GenBank, NCBI – МБТ H37Rv (код доступа – NC_000962.3).

Результаты и их обсуждение. ***Изменчивость генов системы репарации ДНК, рекомбинации и репликации (3R-системы).*** Геном МБТ считается относительно стабильным. Накопление данных полногеномного секвенирования МБТ и анализ генов 3R-системы, ответственных за эволюцию второго порядка, позволил сделать заключение о существенно большем полиморфизме в этой функциональной группе генов по сравнению с конститутивными генами «домашнего хозяйства» [9, 10]. Анализ гомологии генов *E. coli* и МБТ позволил идентифицировать гены NER, отвечающие за эксцизионную репарацию нуклеотидов, гомологичную рекомбинацию, негомологичную рекомбинацию (NHEJ), SOS-репарацию, эксцизионную репарацию оснований (BER), мутагенез, в то время как гены, отвечающие за восстановление нуклеотидных замен (MMR), не были выявлены у МБТ. Фермент нуклеаза-хеликаза RecBCD, описанный у *E. coli*, присутствует и у МБТ и отвечает за путь одноцепочечного (single-strand annealing pathway (SSA)) отжига [14, 15]. Гены 3R-системы могут играть важную роль в эволюции высококлональных микроорганизмов. Полиморфизм единичных нуклеотидов (ПЕН) в генах 3R-системы можно использовать также для филогенетического анализа микобактерий туберкулезного комплекса [9, 10]. Функции белков, кодируемых генами 3R-системы, приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. **Функции некоторых компонентов системы репарации, рекомбинации, репликации у *M. tuberculosis* [14–17]**

T a b l e 1. **Function of some components of the repair, recombination, and replication system in *M. tuberculosis* [14–17]**

Белок	Ген	Функция	Белок	Ген	Функция
Эксцизионная репарация нуклеотидов (NER)					
UvrD2	*Rv3198c*	Невыраженная хеликазная активность, роль не установлена	UvrC	*Rv1420*	Обладает активностью расщепления нуклеотидов, управляемая UvrA2B
UvrD1	*Rv0949*	Хеликазная активность; замещение ДНК, расщепленной uvrabc	UvrB	*Rv1633*	В комплексе с димером UvrA сканирует ДНК на наличие ошибок
UvrA	*Rv1638*	ДНК-зависимая АТФ-азная активность, димер связывается с ДНК и регулирует связывание *UvrB*			
NER-система					
Mfd/trcF	*Rv1020*	Транскрипционный фактор сопряжения репарации транскрипции (TRCF)			
Эксцизионная репарация оснований (BER): ферменты для «дезинфекции» пула нуклеотидов					
MutT4	*Rv3908*	Плохо охарактеризована	Dut	*Rv2697c*	Имеет активность дУТФ-азы и дЦТФ-азы
MutT2	*Rv1160*	Гидролизует дЦТФ, 5-метил ЦТФ, 8-оксо-ГТФ	MutT3	*Rv0413*	Гидролизует дАТФ, плохо охарактеризована
MutT1	*Rv2985*	Гидролизует ряд поврежденных нуклеотидов 8-оксо-G, Ap4A, Ap5A, Ap6A			
BER и окисленные основания					
Nei	*Rv3297*	Действует на окисленные пиримидины; совместно с *Nth* проводит репарацию 8-оксо-G, инкорпорированного против A или G	Nth	*Rv3674c*	Эндонуклеаза III; действует на окисленные пиримидины, совместно с *Nei* репарирует остатки 8-оксо-G, инкорпорированные против G
BER и репарации алкилирующих повреждений оснований					
TagA	*Rv1210*	3-Метиладенин гликозилаза I, продуцируется конститутивно, высокоспецифична	Mpg	*Rv1688*	3-Метилпурин-ДНК-гликозилаза, восстанавливает поврежденные дезаминированием пуринов основания в дуплексе ДНК
Ogt (adaB)	*Rv1316c*	O^6-Алкил-гуанин ДНК алкилтрансфераза II	AlkA (ada)	*Rv1317c*	3-Метиладенин гликозилаза II – фермент адаптивного ответа, контролируемого геном *ada*
AP-эндонуклеазы					
XthA End/ Nfo	*Rv0427c* *Rv0670*	Действуют в местах напротив цитозина			
ДНК-полимеразы					
PolA	*Rv1629*	ДНК-полимераза I	DnaZX DnaQ DnaN	*Rv3711c* *Rv3721c* *Rv0002*	Кодируют γτ, ε и β-субъединицы полимеразы III; склонна к ошибкам полимеризации
–	*Rv3644c*	Кодирует ДНК-полимеразу или хеликазу			
DnaE1	*Rv1547*	Репликативная полимераза	DinB1(dinX) DinB2 (dinP)	*Rv1537* *Rv3056*	Мутагенная полимеразная активность, возможная роль в синтезе транс-повреждений
DnaE2	*Rv3370c*	Важна для мутагенеза, вызванного повреждением; участвует в синтезе повреждений; часть мутагенной кассеты imuA-imuB-dnaE2			
ДНК-лигазы					
LigA	*Rv3104c*	Эссенциальная НАД+-зависимая ДНК-лигаза	LigB	*Rv3062*	Роль устанавливается
LigD	*Rv0938*	Есть домены АТФ-зависимой лигазы, полимеразы и фосфоэстеразы: множественная каталитическая активность	LigC	*Rv3731*	АТФ-зависимая лигаза, участвует в BER и в NHEJ (роль отката назад), имеет домены нуклеотидилтрансферазы и связывания олигонуклеотидов
Гомологическая рекомбинация: концевая резекция и загрузка RecA					
RecR	*Rv3715c*	ДНК-связывающая активность	RecF	*Rv0003*	Связь с одноцепочечной (оц) ДНК, добавочная роль Rec OR пути
RecO	*Rv2362c*	Отжиг с оцДНК и взаимодействие с RecR, что опосредует загрузку RecA; участвует в стратегии селекции субстрата (SSA)			

Окончание табл. 1

Белок	Ген	Функция	Белок	Ген	Функция
Гомологическая рекомбинация: обмен цепями					
SSBa	*Rv0054*	Связывается с оцДНК, роль в загрузке RecA	SSBb	*Rv2478c*	Связывается с оцДНК, играет роль в рекомбинации при стрессе
RecA	*Rv2737c*	Катализирует обмен цепями			
Гомологическая рекомбинация: разрешение					
RuvA	*Rv2593c*	Связывается за счет Ruv с соединением Холлидея (СХ) во время миграции его ветвей, мутагенная полимеразная активность, участие в трансповреждениях			
RuvB	*Rv2592c*	Хеликаза миграции ветвей СХ	RecG	*Rv2973c*	Полифункциональна, участвует в миграции ветвей в СХ
RuvC	*Rv2594c*	Резолваза СХ	RuvX	*Rv2554c*	Резолваза СХ
Путь однонитевого отжига			*Негомологичное соединение концов*		
RecB, C, D	*Rv0630c* *Rv0631c* *Rv0629c*	Концевая резекция хеликазно-нуклеазного комплекса	Ku	*Rv0937c*	Связывается с разорванными концами ДНК
Другие гены					
RecN	*Rv1696*	Формирует центр ремонта поломок	RecX	*Rv2736c*	Контролирует экспрессию RecA
RadA	*Rv3585*	Потенциальная роль в репарации радиационного повреждения	LexA	*Rv2720*	Репрессор транскрипции важный для ответа на повреждение ДНК, компонент SOS-ответа
NudC	*Rv3199c*	НАДН-пирофосфатаза	–	*Rv2119*	Роль до конца не установлена
–	*Rv2979c*	Резолваза	–	*Rv2464c*	ДНК-гликозилаза
Mrr	*Rv2528c*	Белок рестрикционной системы			

В геноме МБТ 11502 был изучен ПЕН в некоторых генах, относящихся к 3R-системе. Были выявлены мутации в 44,4 ± 6,8 % генов (в 24 из 54), при этом в четырех генах (*ligC*, *uvrC*, *dnaQ*, *recF*) были двойные мутации, в одном гене (*polA*) – 3 мутации, из всех 30 выявленных мутаций 11 были молчащими. У ранее секвенированных нами МБТ 4860, относящихся к LAM генотипу, меньшее количество генов из 3R-системы было подвержено мутациям: 29,6 ± 6,2 % (16 генов из 54). В генах 3R-системы был выявлен незначительный сдвиг ПЕН в сторону замены на аденин и тимин: a → c/g – 7 замен; t → c – 3 (a + t → g/c = 10) против g → a/t – 8, c → t – 5 (g + c → a/t = 13) (табл. 2), в то время как во всем геноме МБТ 11502 в сравнении с МБТ H37Rv отмечается сдвиг в сторону накопления G + C.

Т а б л и ц а 2. **Мутации в генах системы репарации, рекомбинации, репликации у *M. tuberculosis* 11502**

T a b l e 2. **Mutations in the genes of the repair, recombination, and replication system in *M. tuberculosis* 11502**

Ген	Мутации в гене	Ген	Мутации в гене
ligD	TGC1030CGC (p.C344R)	*radA*	CAG456CAA (Q152Q)
ligB	CCG271TCG (p.P91S)	*recF*	ATC734ACC (p.I245T), GGG807GGT (p.G269G)
ligC	CGC938CAC (p.R313H) GTG630GTC (p.V210V)	*nei*	AGG229CGG (p.R77R)
recC	TTC3117TTT (p.F1039F)	*Rv2979*	CCG41CGG (p.P14R)
uvrB	GCC1572GCT (p.A524A)	*nth*	CCC5CGC (p.P2R)
uvrC	GTC 865 ATC (p.V289I) GTG1301GCG (p.V434A)	*mutT1*	CGA338CGC (p.R246R)
polA	ACC562CCC (p.T186P) AGG562GGG (p.R188G) CCC624CCT (p.P208P)	*mutT2*	GGA172CGA (p.G58R)
ruvB	CCA843CCG (p.P281P)	*mutT4*	CGG142GGG (p.R48G)
recD	GAA120GAC (p.E120D)	*ogt*	GGG36GGA (p.G12G)
nudC	CCG716CGG (p.P239R)	*alkA*	ATC34GTC (p.I12V)
dnaQ	GGC227GAC (p.G76D), GTG631TTG (p.V211L)	*recR*	GGT130TGT (p.G44C)
recX	GTT175CTT (p.V59L)	*dnaZX*	CAC291CAT (p.H97H)

Анализ мутаций в трех штаммах – МБТ 11502 (Beijing – B0/W148 – 100-32), МБТ 4860 (LAM), МБТ 5005 (Beijing B0/W148) – показал, что мутации совпадали у всех трех штаммов в генах *ligD*, *ligB*, *ruvB*, *dnaQ*. У всех трех изолятов отсутствовали мутации в генах *ligA*, *ssb*, *recB*, *recG*, *uvrD1*, *uvrD2*, *ruvA*, *ruvC*, *recA*, *lexA*, *recN*, *dnaN*, *recO*, *dut*, *xthA*, *tagA*, *Rv0944*, *mutT3*, *mpg*, *dinF*, *Rv3644c*, *dinP*, *mrr*, *Rv2464c*.

Отличие генов 3R-системы у МБТ 11502 и МБТ 4860. МБТ 4860 отличались от МБТ 11502 тем, что у МБТ 4860 отсутствовали, а у МБТ 11502 присутствовали мутации в генах *uvrC*, *dnaQ*, *recF*, *uvrB*, *uvrC*, *recD*, *nudC*, *recX*, *Rv2979*, *nth*, *mutT1*, *mutT2*, *mutT4*, *ogt*, *alkA*, *recR*, *dnaZX*. У МБТ 4860 выявлены мутации, которых не было у МБТ 5005 и МБТ 11502, в генах *uvrA* (caa403aaa (p.Q135K)), *mfd* (cta3300ctc (p.L1100L)), *mutM* (ctg520ttg (p.L174L)), *mutY* (cgg785cag (p.R262Q)), *dinX* (acc916ccc (p.T306P)), *radA* (gtg150gta (p.V50V)). Кроме того, у МБТ 4860 были другие типы мутаций, чем у МБТ 11502 и МБТ 5005, в генах *recC* (у МБТ 4860 agg1604atg (p.R535M), а не ttc3117ttt (p. F1039F)), *dnaQ* (gtc263gcc (p.V88A), а не ggc227gac (p.G76D)), *nei* (acg704atg (p.T235M), а не agg229cgg (R77R)).

Отличие генов 3R-системы у МБТ 5005 и МБТ 11502. Профиль мутаций в генах 3R-системы МБТ 5005 и МБТ 11502 был идентичен, за исключением *alkA*, в котором у МБТ 5005 присутствовала делеция G178, отсутствующая у МБТ 11502. Отмечались также различия в мутациях в *ligC* гене. У МБТ 5005 выявлена одна мутация – cgc938cac (p.R313H), а у МБТ 11502 и МБТ 4860 – две мутации (cgc938cac (p.R313H) и gtg630gtc (p.V210V)).

Таким образом, мутации в генах 3R-системы позволяют дифференцировать генотипы Beijing и LAM, что важно для разработки быстрых и нетрудоемких методов типирования МБТ. Появление мутаций в генах 3R-системы может сопровождаться субоптимальной активностью белков и понижением точности в исправлении ошибок репликации, что ведет к увеличению частоты и спектра спонтанных мутаций и появлению новых адаптационных вариантов, обладающих большей жизнеспособностью. Среди МБТ генотипа Beijing подтипа W зарегистрированы ПЕН в генах системы репарации Cis [10]. Гены SOS-репарации, репарации нуклеотидных эксцизий (NER), разрыва соединений вилки репликации имеют более низкий уровень полиморфизма, сравнимый с генами «домашнего хозяйства». МБТ поддерживают стабильность этих генов. Мутации в генах 3R-системы могут являться компенсацией генетической изоляции МБТ и способом адаптации к изменениям микроокружения [10].

У МБТ 11502 в кодоне 95 *gyrA* гена находится мутация agc → acc, в 463 кодоне *katG* гена – ctg (лейцин), что позволяет отнести их к группе 1, согласно предложенной классификации S. Sreevatsan с соавт. [14]. По организации кодона 95 гена *gyrA* и кодона 463 гена *katG* они схожи с *M. microti*, *M. bovis*, *M. africanum*, что позволяет считать их эволюционно более древними, чем МБТ групп 2 и 3, а следовательно, они могут иметь больший интервал времени для изменений и содержать большее количество мутаций [18]. Таким образом, большее количество мутаций в генах 3R-системы у МБТ 11502 и МБТ 5005 в сравнении с МБТ 4860 и МБТ H37Rv может быть обусловлено более ранним возникновением и более активным распространением МБТ 11502 и МБТ 5005 в ходе эпидемического процесса.

Гены PE_PGRS. В геноме МБТ чаще, чем у других микроорганизмов, встречаются GC-содержащие кодоны, кодирующие Ala, Gly, Pro, Arg и Trp, и снижена доля кодонов с аденином, кодирующих аминокислоты Asn, Ile, Lys, Phe и Tyr. Приблизительно 10 % кодирующей способности генома МБТ связано с семейством генов PE (включая PE_PGRS) и PPE, присутствующих только у рода *Mycobacterium* [19, 20]. У PE белков на N-конце находится повторяющийся мотив Pro–Glu (пролин-глутама), содержащий у PPE белков Pro–Pro–Glu (пролин-пролин-глутамат). Наиболее распространенными у МБТ являются PE белки класса PGRS. В составе этих белков находятся многочисленные тандемные повторы Gly–Gly–Ala или Gly–Gly–Asn. Белки PE_PGRS кодируются 65 генами (некоторые из них могут быть псевдогенами), 51 из которых обычно кодирует функциональные белки. Белки PE_PGRS имеют консервативную структуру, включающую три основных домена. На N-конце располагается домен PE. За ним располагается домен PGRS, который может быть разным по аминокислотной последовательности и размеру, но включает множество аминокислотных повторов GGA-GGX. Эти два домена соединяет высококонсервативная последовательность, содержащая мотив GRPLI, который является трансмембранным

и обеспечивает фиксацию PE_PGRS белков в клеточной стенке микобактерий. Далее располагается уникальный С-концевой домен, размер которого может варьироваться от нескольких до 300 аминокислот [19, 20]. Гены PE_PGRS появились у медленно растущих микобактерий, расширились и диверсифицировали у микобактерий туберкулезного комплекса и некоторых других патогенных микобактерий. У непатогенных микобактерий многие из них подвергнуты делеции, что может свидетельствовать об их важной роли в вирулентности и во взаимодействии с организмом хозяина. Регуляторы транскрипции этих генов могут действовать как молекулярные переключатели патогенного жизненного цикла МБТ [20]. Функции белков PE_PGRS недостаточно изучены. Эти белки, как правило, либо секретируются, либо экспонируются на поверхности микобактерий, играют роль антигенов [21, 22], вызывая иммунный ответ (некоторые – сильный Т-клеточный иммунитет и иммунный кворум сенсинг). Они демонстрируют антигенную изменчивость [11, 23]. Иммунофлуоресцентный анализ МБТ показал присутствие PE_PGRS на поверхности клеток МБТ H37Rv и вакцинного штамма БЦЖ, а также во фракции лизатов МБТ, содержащих компоненты клеточной стенки. PE_PGRS, локализующиеся на поверхности клеток, могут влиять на взаимодействия МБТ с поверхностными структурами других клеток, обеспечивая поверхностные клеточные взаимодействия [24]. Вариабельность PE_PGRS может иметь диагностическое значение в типировании МБТ [25]. Белковый комплекс PE25 (Rv2431c)/PPE41 (Rv2430c) может вызывать некроз клеток-хозяев. У другого белка, PE_PGRS33, домен PGRS индуцирует апоптоз макрофагов через TLR2 [26], а полный белок вызывает некроз [27]. Исследования иммуногенных свойств белка PE_PGRS33 и каждого его домена в отдельности на мышах BALB/c показали, что все они способны индуцировать продукцию антител и секрецию IFN-γ. Домен PE белка PE_PGRS33 стимулирует более высокую пролиферацию CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов по сравнению с доменом PGRS. У людей секреция IFN-γ в ответ на PE_PGRS33 была обнаружена как у пациентов с латентным туберкулезом, так и у здоровых вакцинированных лиц. Эпитопы в домене PGRS могут индуцировать образование антител. Таким образом, белок PE_PGRS33 и его домены PE и PGRS участвуют в формировании иммунного ответа против МБТ [28, 29].

Анализ генов PE_PGRS в геноме МБТ 11502 показал их вариабельность, которая варьировалась у разных представителей этого семейства генов (табл. 3). Ранее было установлено, что в этих генах присутствуют последовательности –CGGCGGCAA и –GCCGGTGTTG, которые не встречаются в других генах МБТ [19].

Анализ генома МБТ 11502, H37Rv, 4860, 5005 свидетельствует о высоком содержании тетрануклеотидов CGGC в большинстве генов семейства PE_PGRS. Доля CGGC в генах PE_PGRS варьируется от 2,11 до 8,42 %, в то время как в среднем в геноме МБТ их доля составляет 1,62 %. Установлено, что в некоторых генах генома МБТ комбинация тетрануклеотидов CGGC вообще не встречается (Rv0011, Rv0100, Rv0460, Rv0616A, Rv0691A, Rv0722, Rv0863, Rv0909, Rv1038c, Rv1197, Rv2347c, Rv2452c, Rv3053c, Rv3320c).

Установлено, что ряд генов семейства PE_PGRS не имели мутаций (PE_PGRS 5, 12, 14, 15, 16, 31, 34, 39, 42) у МБТ 11502, что совпадало с отсутствием мутаций у МБТ 4860. У МБТ 5005 мутации в этих генах выявлялись. У штаммов МБТ 4086, 5005, 11502 не определялись мутации в генах PE_PGRS 11, 29, 35, 40, 62. Не выявлены мутации у МБТ 11502 и 5005 в PE_PGRS 60, а у МБТ 4860 они присутствовали. Только у МБТ 11502 была мутация в PE_PGRS 46, а у остальных штаммов не было мутаций. Среднее содержание CGGC для PE_PGRS с отсутствием мутаций у МБТ 11502 составило 3,99 %, ctgc – 0,76, суммарное содержание комбинаций нуклеотидов – 10,88, а ggg – 2,65, gggg – 0,83 %. По одной мутации у всех штаммов было выявлено в генах PE_PGRS 1, 24, 32, 37, 48, 59, при этом одна мутация присутствовала также у МБТ 11502 и 5005 в генах PE_PGRS 15 и 24, а у МБТ 4860 мутации отсутствовали. В гене PE_PGRS 25 была зарегистрирована одна мутация – у МБТ 11502, а у МБТ 4860 и МБТ 5005 их было больше – 4 и 2 соответственно. В генах с одной мутацией у МБТ 11502 содержание CGGC составляло 5,1 %, ctgc – 0,54, ggg – 3,4, gggg – 1,27, gcgc – 1,43, cggc – 2,38 %.

Две мутации присутствовали в гене PGRS 2 (у всех изолятов МБТ 11502, 5005, 4860 содержание cggc – 5,53) и в генах PGRS 38, 43, 45, 58 (среднее содержание CGGC – 4,63 %) у МБТ 11502

Т а б л и ц а 3. **Изменчивость генов PE_PGRS у *M. tuberculosis* 11502 в сравнении с *M. tuberculosis* 5005 и 4860**

T a b l e 3. **Variability of PE_PGRS genes in *M. tuberculosis* 11502 compared to *M. tuberculosis* 5005 and 4860**

Гены	Присутствие мутаций			Средняя доля мутаций в генах, %				
	МБТ 11502	МБТ 5005	МБТ 4860	cggc	ctgc	ggg	gggg	суммарно gccg, cgcg, cggc, ggg, gggg
Нет мутаций								
PE_PGRS 5, 12, 14, 16, 31, 34, 39, 42	Нет	Да	Нет	3,99	0,76	2,65	0,83	10,88
PE_PGRS 11, 29, 35, 40, 62	Нет	Нет	Нет					
PE_PGRS 46	Нет	Да	Да					
PE_PGRS 60	Нет	Нет	Да					
Одна мутация								
PE_PGRS 1, 32, 37, 48, 59	Да	Да	Да	4,87	0,46	3,58	1,25	13,81
PE_PGRS 15, 24	Нет	Да	Нет					
PE_PGRS 25	Да	Да, 2*	Да, 4*					
Две мутации								
PE_PGRS 2	Да	Да	Да	5,53	0,55	3,14	1,43	15,71
PE_PGRS 38, 43, 45, 58	Да	Да	Нет	4,63	0,57	3,75	1,39	14,23
Три мутации								
PE_PGRS 44	Да	Да	Нет	5,58	0,86	1,9	0,61	13,0
PE_PGRS 47	Да	Да	Да	5,51	0,8	3,04	1,08	14,57
Четыре мутации								
PE_PGRS 20	Да	Да	Нет	6,61	0,57	2,23	0,43	13,86
Множественные перестройки								
PE_PGRS 3, 4, 6, 7, 9, 10, 13, 17, 19, 21, 22, 23, 27, 28, 53, 54, 55, 57	Да	Да	Да	6,05	0,45	3,47	1,59	15,86

П р и м е ч а н и е. * – количество мутаций.

и МБТ 5005 (у МБТ 4860 не было мутаций). Три мутации выявлены в генах PE_PGRS 44 (у МБТ 11502 и 5005) и PE_PGRS 47 (у всех штаммов). Содержание CGGC в генах PE_PGRS 44 и 47 составляло 5,58 и 5,51 % соответственно. Четыре мутации присутствовали в гене PE_PGRS 20 у МБТ 11502 и 5005, при этом содержание CGGC в этом гене составило 6,61 %. Множественные перестройки выявлены в генах PE_PGRS 3, 4, 6, 7, 9, 10, 13, 17, 19, 21, 22, 23, 27, 28, 53, 54, 55, 57. Средний удельный вес комбинации нуклеотидов CGGC в этих генах – 6,05 % (варьировались от 4,89 до 8,42 %). Доля остальных комбинаций составила: ggg – 3,47 %, gggg – 1,59, gcgc – 1,48, gccg – 2,81, gtcg – 0,45 %, суммарный показатель всех комбинаций – 15,86 % (варьировался от 13,85 до 19,11 %).

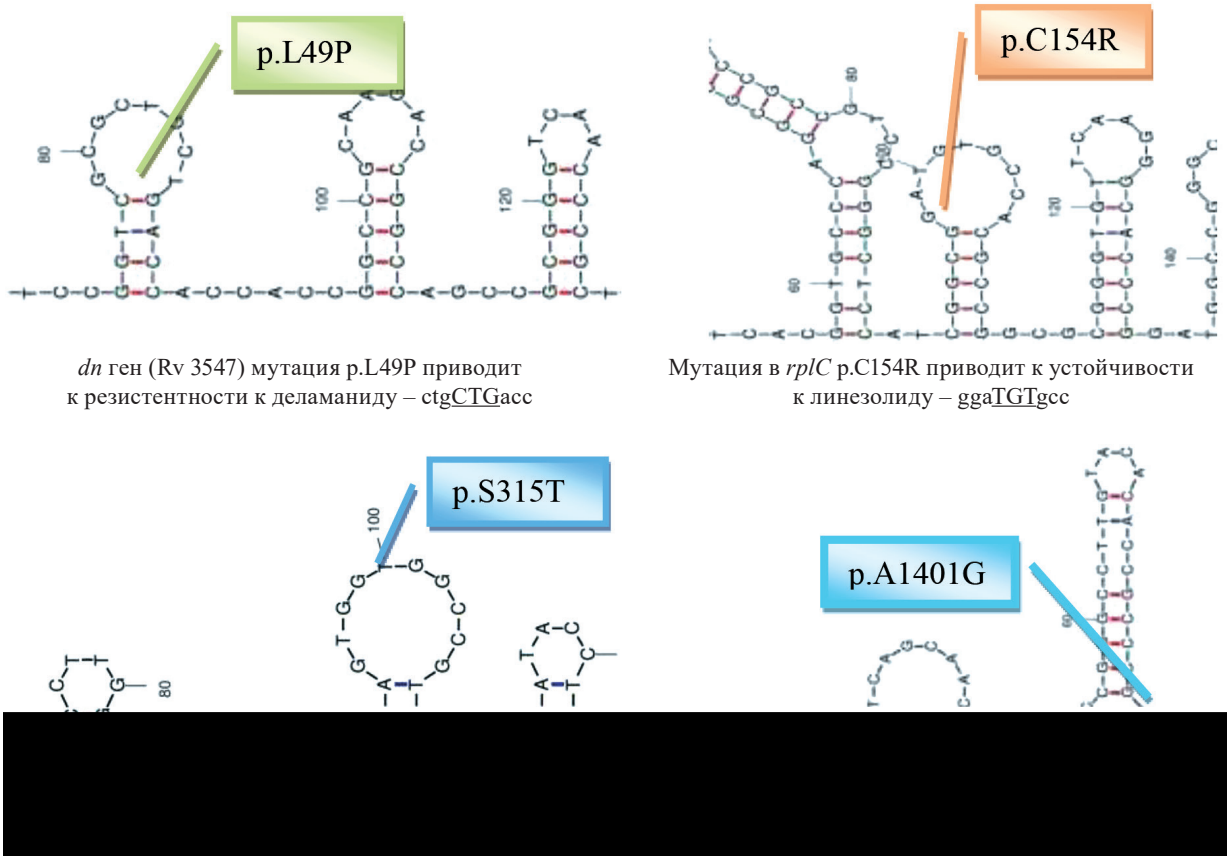
В генах PGRS 18, 26, 30, 33, 49, 50, 51, 52, 61 происходило одномоментное выпадение нескольких нуклеотидов, при этом среднее содержание CGGC составляло 5,81 %, а суммарный показатель всех комбинаций нуклеотидов – 14,72. Гены PE_PGRS 8 и 36 не были включены в исследования. В генах PE_PGRS 3, 7, 10, 20, 22, 27, 30, 34, 38, 43, 49, 50, 53, 54, 55, 56, 57 присутствовала ранее описанная последовательность – CGGCGGCAA [19] в количестве от 10 до 53 штук.

Таким образом, в генах с множественными проблемами (PE_PGRS 3, 4, 6, 7, 9, 10, 13, 17, 19, 21, 22, 23, 27, 28, 53, 54, 55, 57) зарегистрировано высокое содержание GCCG (в среднем 6,05 % от структуры гена).

С момента приобретения толстой гидрофобной клеточной стенки МБТ не используют механизмы горизонтального переноса генов для адаптации и эволюции. Это должно обеспечивать генетическую консервативность и стабильность биологических свойств МБТ, в том числе и антигенных, и, как следствие этого, развитие эпидемического процесса при туберкулезе в популяции людей могло бы быть схожим с *Corynebacterium diphtheria*, которые проявляют стабильность биологических свойств. Но количество заболевших туберкулезом во многих регионах мира не уменьшается, формируются генетические клоны с МЛУ, с пре-ШЛУ и ШЛУ в пределах

разных генотипов, что свидетельствует о наличии эффективных механизмов изменчивости МБТ и адаптации к меняющимся условиям. Таким образом, если микроорганизмы, вовлеченные в латеральный перенос генов, способны приобретать нужные в данной среде гены от других симбионтов, то МБТ, лишенные горизонтального генетического обмена, должны иметь механизмы с промутагенным эффектом. Следовательно, формирование мутаций – это одна из важных стратегий выживания МБТ. Кроме мутаций, у МБТ адаптацию к микроокружению могут обеспечивать реаранжировка положения генов, образование тандемных повторов, инсерция копий IS-элементов. Изучение механизмов, приводящих к накоплению мутаций, является важным направлением исследований.

Конформационный анализ ДНК в местах мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к ПТЛС (рис. 1), показывает, что мутации возникают преимущественно в местах формирования вторичных структур ДНК (шпилек), что может привести к перераспределению энергии взаимодействий, зарядов и, как следствие, к ошибкам репликации и возникновению мутаций.



dn ген (Rv 3547) мутация p.L49P приводит к резистентности к деламаниду – ctgCTGacc

Мутация в *rplC* p.C154R приводит к устойчивости к линезолиду – ggaTGTgcc

Мутация в *katG* гене p.S315T приводит к устойчивости к изониазиду – tggTGGccg

Мутация в *rrs* гене с заменой p.A1401G приводит к резистентности к аминогликозидам – gtcACGtca

Рис. 1. Конформация генов в локусах, где происходят мутации, ассоциированные с устойчивостью к ПТЛС: в генах *katG* (к изониазиду), *rrs* (к аминогликозидам), *ddn* (к деламаниду), *rplC* (к линезолиду) (анализ конформации с помощью веб-сервиса mfold)

Fig. 1. Conformation of the gene regions where there occur mutations associated with resistance to anti-TB drugs: genes *katG* (to isoniazid), *rrs* (to aminoglycosides), *ddn* (delamanid), *rplC* (linezolid) (web-based conformation analysis by mfold service)

Проведенный нами анализ конформационных структур МБТ свидетельствует, что в их формировании важную роль играют следующие группы нуклеотидов: GCCG, CGGC, GCGC, GGG, GGGG, CTGC. Ранее описанные последовательности –CGGCGGCAA и –GCCGGTGTTG [11], присутствующие только в генах PE, PPE, также несут в своем составе CGGC и участвуют в образовании шпилек (рис. 2).

Информация об авторах

Слизень Вероника Вячеславовна – канд. мед. наук, доцент, докторант. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: veronal@tut.by. https://orcid.org/0000-0003-1846-6100

Суркова Лариса Константиновна – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом. Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии (Долгиновский тракт, 157, 220080, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: niipulm@tut.by

Гуревич Геннадий Львович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, директор. Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии (Долгиновский тракт, 157, 220080, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: niipulm@tut.by. https://orcid.org/0000-0001-5683-2322

Information about the authors

Veronika V. Slizen – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Doctoral Candidate. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: veronal@tut.by. https://orcid.org/0000-0003-1846-6100

Larissa K. Surkova – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthisiatry (157, Dolginovski tract, 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: niipulm@tut.by

Gennady L. Gurevich – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Director. Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthisiatry (157, Dolginovski tract, 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: niipulm@tut.by. https://orcid.org/0000-0001-5683-2322

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 615.33.015.8:616-001.47-008.87(045)
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-58-70

Поступила в редакцию 24.06.2022
Received 24.06.2022

Л. П. Титов[1], В. А. Горбунов[1], А. Н. Хархаль[1], О. О. Янович[1], Н. Н. Левшина[2], Е. Г. Блыга[3], С. Ю. Судак[4], А. Н. Буханцова[5], Н. В. Бонда[6], Л. М. Ткач[7], С. Б. Войтик[8], Т. Н. Ботина[9]

[1]Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Республика Беларусь
[2]Минский городской центр гигиены и эпидемиологии, Минск, Республика Беларусь
[3]Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Минска, Минск, Республика Беларусь
[4]Брестский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Брест, Республика Беларусь
[5]Витебский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Витебск, Республика Беларусь
[6]Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Гомель, Республика Беларусь
[7]Гродненский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Гродно, Республика Беларусь
[8]Минский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск, Республика Беларусь
[9]Могилевский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Могилев, Республика Беларусь

ХАРАКТЕР РАНЕВОЙ МИКРОФЛОРЫ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ: РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА 2012–2020 гг.

Аннотация. Цель исследования – совершенствование микробиологической диагностики хирургических инфекций, основываясь на результатах изучения раневой микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам в 2012–2020 гг.

Изучены раневое отделяемое пациентов, культуры грамотрицательных и грамположительных бактерий, выделенных от пациентов бактериологическим методом, результаты тестирования чувствительности культур бактерий к антибиотикам методом диффузии в агар и с помощью полуавтоматических анализаторов VITEK-2.

На основании 9-летнего многоцентрового мониторинга видового состава бактерий, ассоциированных с раневыми инфекциями, установлена высокая частота выделения из раневого содержимого ряда условно патогенных микроорганизмов – *Esherichia spp*., *Klebsiella spp*., *Pseudomonas spp*., *Acinetobacter spp*., *Enterococcus spp*., *Streptococcus spp*., *Staphylococcus spp*., *Citrobacter spp*., *Proteus spp.* Для осуществления мониторинга использовали компьютерную программу WHONET. В период с 2012 по 2020 г. количество вносимой в компьютерную базу информации о штаммах бактерий выросло в 1,4–2,0 раза. Мониторинг резистентности бактерий к антибиотикам в этот период выявил наличие тенденции к снижению процентной доли резистентных к ряду антибиотиков штаммов, а также высокий уровень резистентности и динамику к цефалоспоринам 3-го поколения, карбапенемам и некоторым другим классам антибиотиков. Наименьшие уровни резистентности установлены для кишечной палочки, наибольшие – для клебсиелл, псевдомонад и ацинетобактера. Отмечен также высокий процент метициллин-резистентных штаммов стафилококков.

Таким образом, в биологическом материале из ран пациентов с высокой частотой определяются грамотрицательные (эшерихии, клебсиеллы, псевдомонас, ацинетобактер) и грамположительные (энтерококки, стрептококки, стафилококки) бактерии. Возбудители раневой инфекции отличаются высоким уровнем резистентности к цефалоспорину 3-го поколения, карбапенемам и другим антибиотикам. Многолетний мониторинг резистентности бактерий к антибиотикам и участие в международной системе качества исследований позволяют совершенствовать лабораторную диагностику раневых инфекций, более адекватно оценивать уровень резистентности возбудителей, стратегию антибактериальной терапии пациентов, повышать качество оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: возбудители раневых инфекций, резистентность, мониторинг, процентная доля

Для цитирования: Характер раневой микрофлоры и резистентность к антибиотикам: результаты мониторинга 2012–2020 гг. / Л. П. Титов [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 58–70. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-58-70

Leonid P. Titov[1], Vladimir A. Gorbunov[1], Anna N. Kharkhal[1], Olga O. Yanovich[1], Natalya N. Levshina[2], Ekaterina G. Blyga[3], Svetlana Yu. Sudak[4], Anna N. Bukhantsova[5], Nadezhda V. Bonda[6], Larisa M. Tkach[7], Svetlana B. Voitik[8], Tatyana N. Botina[9]

[1]Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus
[2]Minsk City Center for Hygiene and Epidemiology, Minsk, Republic of Belarus
[3]Minsk City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Republic of Belarus
[4]Brest Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Brest, Republic of Belarus
[5]Vitebsk Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Vitebsk, Republic of Belarus
[6]Gomel Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Gomel, Republic of Belarus
[7]Grodno Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Grodno, Republic of Belarus
[8]Minsk Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Republic of Belarus
[9]Mogilev Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Mogilev, Republic of Belarus

CHARACTER OF WOUND MICROFLORA AND RESISTANCE TO ANTIBIOTICS: MONITORING RESULTS 2012–2020

Abstract. The aim of the study was to improve the microbiological diagnosis of surgical infections, collect and analyze the data on the spectrum of surgical microflora and monitoring of antibiotic resistance in the period from 2012 to 2020.

The research material was the separation of surgical wounds of patients, cultures of gram-negative and gram-positive bacteria isolated from the biological material of patients by the bacteriological method, the results of testing the sensitivity of bacterial cultures to antibiotics by diffusion into agar and using semi-automatic analyzers VITEK-2.

A 9-year multicenter monitoring of the species composition of bacteria associated with wound infections revealed a high frequency of isolation of a number of conditionally pathogenic microorganisms – *Escherichia spp*., *Klebsiella spp*., *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp*., *Enterococcus spp*., *Streptococcus spp*., *Staphylococcus spp*., *Citrobacter spp*., *Proteus spp.* In the period from 2012 to 2020, the amount of information entered into the computer database about these bacterial strains increased 1.4–2.0 times. Monitoring of bacterial resistance to antibiotics during this period showed a high level and dynamics to 3rd generation cephalosporins, carbapenems, and other classes. The lowest levels of resistance were found among the strains of Escherichia and the highest – Klebsiella, Pseudomonas and Acinetobacter. Staphylococci are characterized by high percentage of methicillin-resistant strains.

Gram-negative (Escherichia, Klebsiella, Pseudomonas, Acinetobacter) and gram-positive (Enterococci, Streptococci, Staphylococci) are detected in the surgical patients with UTI with a high frequency. Surgical pathogens are characterized by a high level of resistance to 3rd generation cephalosporin, carbapenems, and other antibiotics. Long-term monitoring of bacterial resistance to antibiotics makes it possible to increase the effectiveness of laboratory diagnostics of surgical infections, to assess a resistance level of pathogens, an antibacterial therapy strategy and a medical aid quality.

Keywords: surgical microflora, resistance, monitoring, percentage, geographical gradient

For citation: Titov L. P., Gorbunov V. A., Kharkhal A. N., Yanovich O. O., Levshina N. N., Blyga E. G., Sudak S. Yu., Bukhantsova A. N., Bonda N. V., Tkach L. M., Voitik S. B., Botina T. N. Character of wound microflora and resistance to antibiotics: monitoring results 2012–2020. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 58–70 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-58-70

Введение. Доля гнойно-воспалительных заболеваний человека составляет 30–40 % от всей хирургической патологии. Однако, несмотря на высокую актуальность данной проблемы, ей до сих пор уделяется недостаточное внимание. Устойчивость раневой микрофлоры практически ко всем классам противомикробных препаратов представляет собой серьезную угрозу здоровью миллионов людей [1].

Хирургическая инфекция (ХИ) возникает в результате размножения и воздействия микробов на ткани в участках разрезов кожи или подкожной клетчатки (поверхностного) и мышечно-фасциального слоев (глубоких) или в органах и полостях, открываемых во время операции [2]. Источником контаминирования хирургического участка могут быть как сам пациент (микрофлора основных биотопов), так и медицинский персонал, инструментарий, факторы внешней среды, вентиляция, оборудование и материалы операционных [3]. Причиной инфекций, ассоциированных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются, как правило, этиологически значимые антибиотикорезистентные бактерии. Чаще всего это метициллин-резистентные *S. aureus* (MRSA), метициллин-резистентные коагулазоотрицательные стафилококки (*S. epidermidis*), ванкомицин-резистентные энтерококки (VRE), множественно-резистентные грамотрицательные бактерии – *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *A. baumannii* и др. [4]. По данным российских ученых, нозокомиальная инфекция возникает примерно у 2,5 млн пациентов, из них 24 % составляют пациенты с ХИ [5]. Негативное влияние этих инфекций на народное хозяйство остается неустановленным ввиду невозможности получения объективных данных. Согласно

данным Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний (ECDC) за 2010–2011 гг., наибольшая кумулятивная частота ИСМП отмечалась при операциях на толстой кишке (9,5 % эпизодов на 100 операций), шунтировании коронарных артерий (3,5 %), кесаревом сечении (2,9 %), холецистэктомии (1,4 %), протезировании тазобедренного сустава (1,0 %), ламиноэктомии (0,8 %) и протезировании коленного сустава (0,75 %) [6].

Распространение резистентности бактерий к антимикробным препаратам в клинических условиях представляется серьезной проблемой, острота которой повсеместно нарастает [7]. Для установления факторов риска распространения резистентности возбудителей ХИ, оптимизации, ранней бактериологической диагностики случаев заболеваний и адекватного лечения необходимы углубленные микробиологические и молекулярно-генетические исследования. Имеются данные, указывающие на снижение частоты случаев ХИ при предварительном введении антибиотиков пациентам (перед операцией) [8–10]. Ранняя идентификация микроорганизмов и определение паттернов чувствительности к антибиотикам позволяют врачам подобрать наиболее эффективные препараты и избежать селекции множественно-резистентных штаммов в медицинских учреждениях. Более того, обобщенная информация о спектре и паттернах резистентности бактерий, получаемая баклабораториями, дает возможность администрации медучреждения планировать приобретение и использование антибиотиков.

Цель настоящего исследования – совершенствование лабораторной диагностики раневых инфекций, сбор и анализ микробиологических данных от пациентов хирургического профиля, выделение чистых культур раневых микроорганизмов и определение их чувствительности к антибиотикам в период с 2012 по 2020 г.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования служили пробы отделяемого из ран пациентов с ХИ. Бактериологическое исследование проб врачами бактериологических лабораторий страны осуществлялось классическим бактериологическим методом с выделением чистых культур микробов, видовой идентификацией и определением фенотипической чувствительности к антибиотикам с помощью бумажных дисков или с использованием полуавтоматических анализаторов VITEK-2. Согласно приказу Министерства здравоохранения № 292 (2012 г.), республиканским референс-центром (РЦ) мониторинга резистентности бактерий к антибиотикам и региональными баклабораториями внедрена компьютерная программа WHONET для сбора, накопления и анализа результатов тестирования резистентности бактерий к антибиотикам [11].

К настоящему времени республиканская сеть эпиднадзора за резистентностью бактерий к антибиотикам включает 114 баклабораторий, 13 из которых в 2019 г. принимали участие в программе международной сравнительной оценки качества определения чувствительности к антибиотикам, проводимой национальной лабораторией Великобритании (UK NEQAS и CAESAR EQA) [12]. В своей деятельности бактериологические лаборатории страны руководствовались национальными нормативными документами по выделению, идентификации бактерий и определению их чувствительности [13, 14]. Для интерпретации результатов тестирования учитывались рекомендации комиссии европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням – EUCAST (EC) [15].

Результаты тестирования чувствительности к антибиотикам штаммов бактерий от пациентов формировали в виде локальной (учрежденческой) базы данных и ежегодно предоставляли в РЦ, где информация стандартизировалась и формировалась республиканская база данных в соответствии с правилами ВОЗ [2]. В период с 2012 по 2019 г. объем ежегодно представляемой информации в базе данных РЦ вырос в 2 раза, а в 2020 г. – в 1,5 раза. На основании тестирования чувствительности штаммов бактерий к антибиотикам определяли долю бактерий, интерпретируемых как резистентные к определенному противомикробному агенту [12]. Штаммы бактерий с необычными фенотипами и высокой резистентностью к антибиотикам пересылались в РЦ, где проводились реидентификация и ретестирование фенотипической чувствительности к антибиотикам. Участие баклабораторий страны в международной системе качества повышает квалификацию бактериологов, позволяет более объективно оценивать не только свою деятельность, но и деятельность лабораторий других стран. Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета программ СТАТИСТИКА 10.

Результаты исследования. ***1. Динамика предоставления в базу данных штаммов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов раневого отделяемого в период с 2012 по 2020 г.*** В электронную базу данных РЦ мониторинга видового состава раневой микрофлоры за 9-летний период внесена информация о 124 423 штаммах грамположительных бактерий, в том числе о 11 953 (9,60 %) энтерококках и 11 986 (9,63 %) стрептококках. Среди грамположительной микрофлоры ран доминировали стафилококки, составляя 80,8 %. Как видно из рис. 1, ежегодно в базу данных вносилась информация о 9,0–13,0 тыс. штаммов стафилококков, 700–1500 штаммах энтерококков и 700–1500 штаммах стрептококков. Таким образом, стафилококки выделяли из ран почти на порядок чаще других грамположительных бактерий. Следует отметить, что в динамике наблюдения с 2012 по 2019 г. частота обнаружения стрептококков, энтерококков и стафилококков увеличилась в 1,5 раза и более, в то время как в 2020 г. имело место существенное снижение их выделения. Возможно, это связано с разразившейся в мире пандемии COVID-19 и изменением приоритетов в оказании медицинской помощи населению.

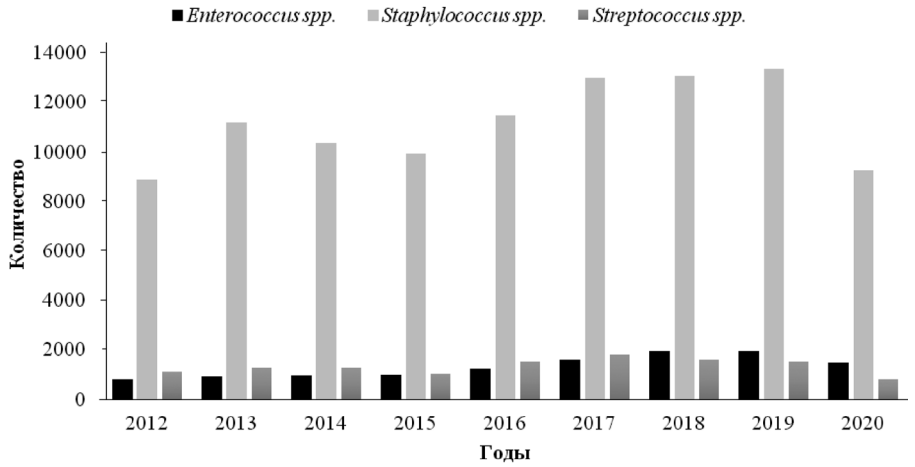


Рис. 1. Количество штаммов грамположительных бактерий, выделенных из раневого отделяемого, и динамика их представления в базе данных РЦ в период с 2012 по 2020 г.

Fig. 1. Number of gram-positive bacteria strains isolated from the wound discharge and the dynamics of their presentation in the RC database in the period from 2012 to 2020

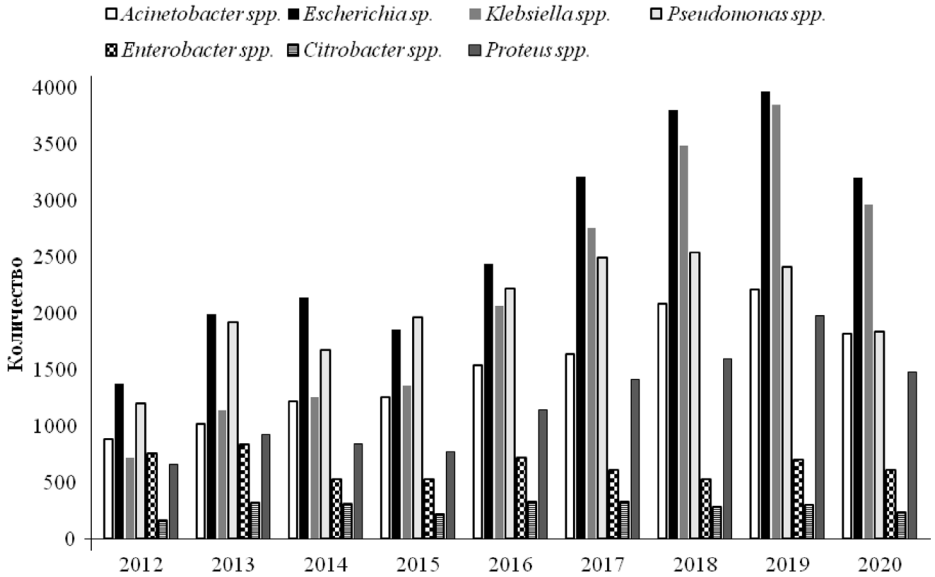


Рис. 2. Количество грамотрицательных бактерий, выделенных из раневого отделяемого, и динамика их представления в базе данных РЦ в период с 2012 по 2020 г.

Fig. 2. Number of gram-negative bacteria isolated from the wound discharge and the dynamics of their presentation in the RC database in the period from 2012 to 2020

Грамотрицательная микрофлора раневого содержимого, представленная в базе данных РЦ, по составу была разнообразнее грамположительной и включала представителей родов *Acinetobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Citrobacter* и *Proteus* (рис. 2).

Доминирующими грамотрицательными бактериями в раневом содержимом являлись кишечная палочка (24 024 (23,4 %) штамма), клебсиеллы (19 618 (20,7 %) штаммов), синегнойная палочка (18 298 (19,3 %) штаммов) и ацинетобактер (13 712 (14,5 %) штамма). Доля штаммов протея составила 11,4 %, энтеробактера – 6,2, цитробактера – 2,7 %. В динамике наблюдения с 2012 по 2019 г. имело место заметное увеличение в структуре грамотрицательных бактерий представителей таких родов бактерий, как *Escherichia*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Proteus*, в меньшей степени – представителей родов *Enterobacter* и *Citrobacter*. В 2020 г. отмечено поступление в базу данных РЦ значительно меньшего количества штаммов разных родов грамотрицательных бактерий.

2. *Резистентность грамположительных бактерий, выделенных из раневого содержимого, к основным классам антибиотиков.* *Staphylococcus aureus*. На рис. 3 представлены данные о динамике изменений доли резистентных к антибиотикам штаммов золотистого стафилококка. Установлено заметное снижение в популяции возбудителя доли MRSA с 2012 по 2017 г. с 42 до 28 %, т. е. на 14 %. Однако новый подъем MRSA до уровня 35 % в период с 2017 по 2020 г. указывает на их высокую резистентность и широкую распространенность в хирургических отделениях страны. Процентная доля стафилококков, резистентных к фторхинолонам (левофлоксацину и ципрофлоксацину), имеет схожую динамику – прогрессивный рост доли резистентных к левофлоксацину штаммов с 11 до 21 %, а резистентных к ципрофлоксацину – с 17 до 23 % в 2017 г. со снижением до 21 % в 2020 г. Доля резистентных к рифампицину штаммов в общей популяции стафилококков колебалась в пределах от 11 % в 2012 г. до 10 % в 2020 г., а резистентных к линезолиду постепенно увеличивалась с 1 % в 2012 г. до 3 % в 2020 г.

Streptococcus spp. На рис. 4 представлены данные о штаммах бета-гемолитических стрептококков, резистентных к макролидам, с 2012 по 2020 г. Отмечается прогрессивный рост доли резистентных к тетрациклину стрептококков с 15 % в 2012 г. до 65 % в 2019 г. (в 4,3 раза) с последующим ее снижением до 55 % в 2020 г. Резистентность популяции стрептококков к эритромицину

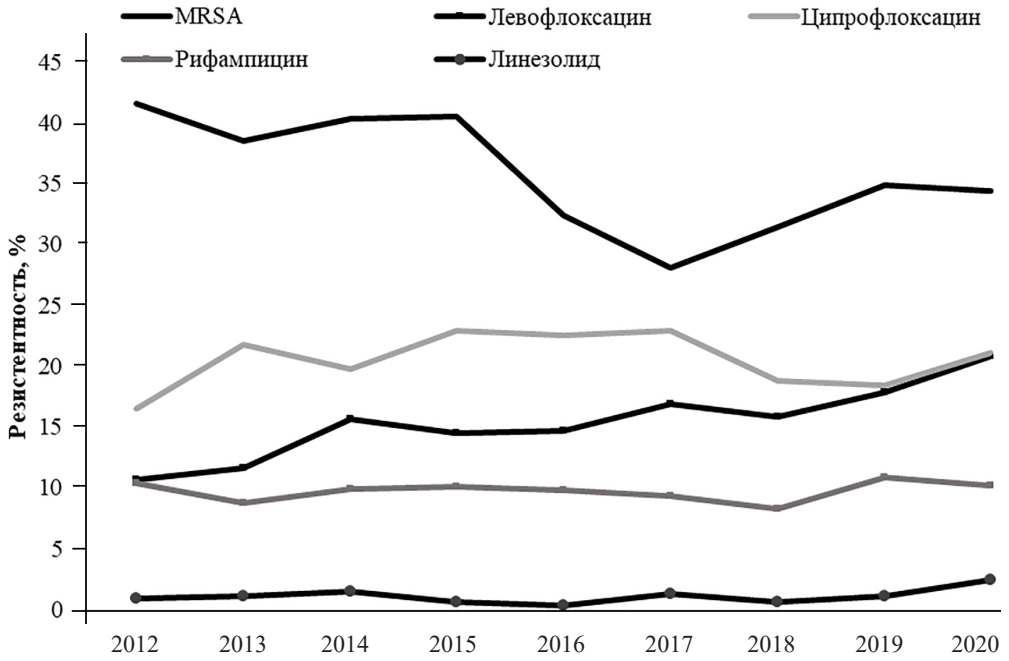


Рис. 3. Динамика изменений процентной доли резистентных к антибиотикам штаммов стафилококка, выделенных из раневого отделяемого, с 2012 по 2020 г.

Fig. 3. Dynamics of percentage change in antibiotic-resistant Staphylococcus strains isolated from the wound discharge in the period from 2012 to 2020

в период с 2012 г. к 2020 г. выросла с 8 до 24 % (в 3 раза). Динамика процентной доли резистентных к азитромицину штаммов близка к таковой эритромицина – увеличение в 5 раз (с 5 % в 2012 г. до 25 % в 2020 г.). Тенденция изменений процента резистентных стрептококков к левофлоксацину – рост с 0 % в 2012 г. до 13 % в 2019 г. (19 %), а затем снижение до 8 % в 2020 г.

Enterococcus. На рис. 5 представлена информация о динамическом изменении доли штаммов энтерококков, резистентных к противомикробным препаратам. Доля штаммов, резистентных к высоким концентрациям гентамицина, в период 2012 по 2017 г. возросла на 19 % (с 43 до 62 %), а к 2020 г. снизилась до 43 %. Доля резистентных к ампициллину энтерококков прогрессивно снижалась с 40 до 21 %, т. е. на 19 %. Процентные доли резистентных к ванкомицину и линезолиду энтерококков схожи – постепенно увеличивались с 1 % в 2012 г. до 2–3 % к 2020 г.

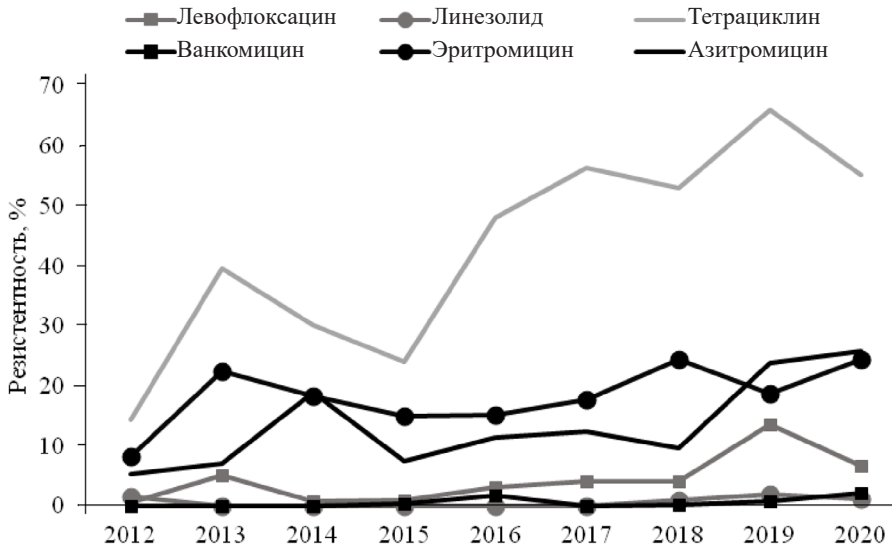


Рис. 4. Динамика нарастания процентной доли бета-гемолитических стрептококков из раневого отделяемого в период с 2012 по 2020 г.

Fig. 4. Dynamics of percentage increase in beta-hemolytic Streptococci from the wound discharge in the period from 2012 to 2020

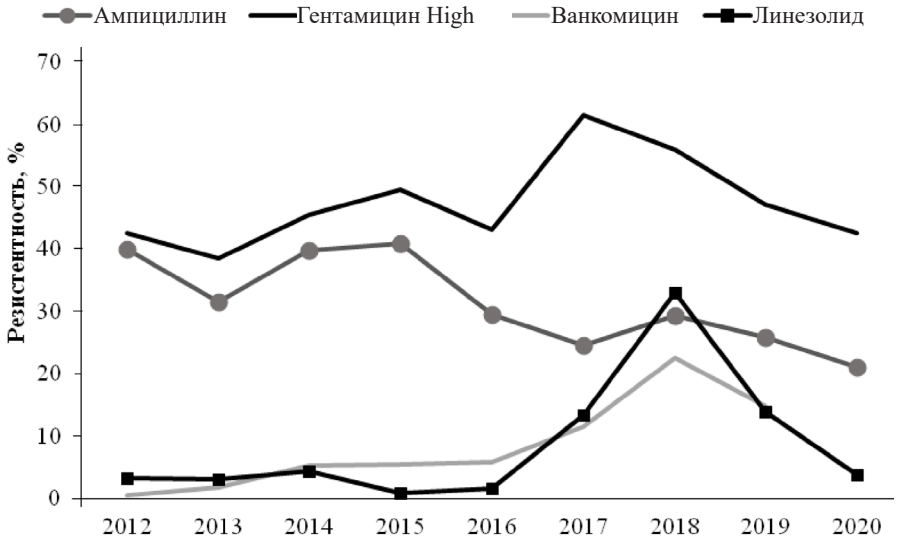


Рис. 5. Динамика изменений процентной доли резистентных к антибиотикам штаммов энтерококков в период с 2012 по 2020 г.

Fig. 5. Dynamics of percentage change in antibiotic-resistant strains of Enterococci in the period from 2012 to 2020

3. Резистентность к антибиотикам штаммов грамотрицательных бактерий из раневого содержимого в период 2012–2020 гг. *Enterobacter.* В табл. 1 представлена информация о динамике процентных долей штаммов энтеробактера, резистентных к антибиотикам, с 2012 по 2020 г. Согласно приведенным в табл. 1 данным, процент резистентных к амикацину штаммов колебался в пределах от 9,7 до 22,8 % и незначительно менялся от 19,4 % в 2012 г. до 20,7 % в 2020 г. Доля штаммов, резистентных к гентамицину, прогрессивно снижалась с 36,8 % в 2012 г. до 31,2 % в 2020 г. Направленность динамики доли резистентных к левофлоксацину штаммов энтеробактера характеризовалась прогрессивным ростом – с 17 % в 2012 г. до 24,7 % в 2020 г. В то же время доля штаммов, резистентных к ципрофлоксацину, оставалась на уровне 35,9 % в 2012 г. и незначительно снизилась (до 34,2 %) в 2020 г. Резистентность к цефалоспоринам была относительно стабильной и варьировалась в пределах от 43,9 % в 2012 г. до 41,1 % в 2020 г. для цефотаксима и в пределах от 44 % в 2012 г. до 45,2 % в 2020 г. для цефтриаксона. Доля резистентных к карбапенемам (имипенему и меропенему) штаммов находилась в относительно небольшом интервале, составляя 21,0 % (2012 г.) и 24,8 % (2020 г.) для имипенема и снижаясь с 19,4 % (2012 г.) до 16,3 (2020 г.) для меропенема.

Т а б л и ц а 1. **Динамика изменений процентной доли резистентных к антибиотикам штаммов энтеробактера в период с 2012 по 2020 г.**

T a b l e 1. **Dynamics of percentage change in antibiotic-resistant strains of Enterobacter in the period from 2012 to 2020**

Антибиотик	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Амикацин	19,4	22,5	17,2	12,6	22,8	18,4	16,2	9,7	20,7
Гентамицин	36,8	28,4	26,2	19,7	19,4	17,4	31,5	23,0	31,2
Левофлоксацин	17,0	16,9	26,3	24,6	31,2	23,6	31,8	18,9	24,7
Ципрофлоксацин	35,9	32,9	23,4	25,4	29,1	24,5	34,4	25,9	34,2
Цефотаксим	43,9	61,8	38,8	45,3	52,4	35,1	49,4	39,2	41,1
Цефтриаксон	44,5	39,4	46,4	38,0	39,6	36,3	44,7	48,1	45,2
Имипенем	21,0	9,0	13,6	14,3	12,8	18,5	19,6	19,6	24,8
Меропенем	19,4	11,7	13,0	14,3	21,3	25,6	24,4	22,1	16,3

Klebsiella pneumoniae. Штаммы *Klebsiella pneumoniae* относятся к доминирующим раневым патогенам и обычно обладают высоким уровнем резистентности к широкому спектру антимикробных препаратов (табл. 2). Анализ процентной доли резистентных к амикацину штаммов клебсиелл показал существенное их увеличение – с 38,3 % в 2012 г. до 58,8 % в 2020 г. Доли штаммов, резистентных к гентамицину, в этот период различались незначительно и варьировались в пределах от 55,7 % в 2012 г. до 57,3 % в 2020 г. Существенный рост доли резистентных клебсиелл отмечен к левофлоксацину – с 37,4 % в 2012 г. до 76,3 % в 2020 г., т. е. в 2 раза. Доля резистентных к ципрофлоксацину штаммов была исходно высокой в 2012 г. – 64,4 %, а к 2020 г. увеличилась до 71,4 %. В 2020 г. выросла также доля резистентных штаммов клебсиелл: к цефотаксиму – с 53,7 до 63,6 %, а к цефтриаксону – с 57,9 до 72,6 %. С 2012 по 2020 г. существенно выросла доля резистентных к карбапенемам штаммов клебсиелл. Так, к имипенему прирост составил от 20,4 до 65,1 % (в 3 раза), а к меропенему – от 31,3 до 68,9 (в 2,2 раза).

Т а б л и ц а 2. **Динамика изменений процентной доли резистентных к антибиотикам штаммов клебсиелл в период с 2012 по 2020 г.**

T a b l e 2. **Dynamics of percentage change in antibiotic-resistant strains Klebsiella in the period from 2012 to 2020**

Антибиотик	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Амикацин	38,3	33,3	30,1	34,1	44,8	44,4	47,2	49,0	58,8
Гентамицин	55,7	51,4	48,2	46,7	53,8	45,4	47,8	50,5	57,3
Левофлоксацин	37,4	65,2	63,1	72,1	75,2	73,8	81,5	69,0	76,3
Ципрофлоксацин	64,4	60,8	59,6	68,3	67,8	68,0	63,3	65,6	71,4
Цефотаксим	53,7	63,4	55,5	73,3	71,3	67,3	64,5	65,5	63,6
Цефтриаксон	57,9	48,6	56,2	69,5	65,4	64,5	77,0	77,5	72,6
Имипенем	20,4	9,6	16,2	28,0	41,8	52,3	60,8	61,4	65,1
Меропенем	31,3	17,1	18,6	44,2	57,3	66,7	69,8	69,6	68,9

Acinetobacter baumannii. Этот микроб обладает наибольшей резистентностью среди грамотрицательных бактерий, выделенных от пациентов с раневой инфекцией (табл. 3). Процентная доля штаммов, резистентных к амикацину, за период наблюдения прогрессивно увеличилась с 54,7 % в 2012 г. до 83,2 % в 2020 г., т. е. на 28,5 %. Направленность изменений резистентности к гентамицину была аналогичной – в 2012 г. доля резистентных штаммов составила 60,1 % и выросла по сравнению с таковой в 2020 г. до 81,4 %, т. е. на 21,1 %. Более интенсивно доля резистентных штаммов повышалась в отношении тобрамицина – с 37,5 % в 2012 г. до 72,4 % в 2020 г. (прирост 34,9 %). Резистентность ацинетобактера к фторхинолонам (левофлоксацину и ципрофлоксацину) уже в 2012 г. была очень высокой – 64,2 % к левофлоксацину и 82,8 % к ципрофлоксацину и продолжала расти, достигнув в 2020 г. 92,0 % у штаммов, устойчивых к левофлоксацину, и 93,6 % у штаммов, устойчивых к ципрофлоксацину.

Т а б л и ц а 3. **Динамика изменений процентной доли резистентных к антибиотикам штаммов ацинетобактера в период с 2012 по 2020 г.**

T a b l e 3. **Dynamics of percentage change in antibiotic-resistant strains of Acinetobacter in the period from 2012 to 2020**

Антибиотик	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Амикацин	54,7	56,3	65,5	54,7	65,6	66,5	67,0	72,7	83,2
Гентамицин	60,1	60,0	58,3	53,3	60,7	64,4	66,0	74,1	81,4
Тобрамицин	37,5	35,4	39,2	34,7	36,7	44,7	49,9	61,7	72,4
Левофлоксацин	64,2	74,2	71,9	64,0	69,9	80,5	91,8	87,0	92,0
Ципрофлоксацин	82,8	87,8	87,1	85,9	88,6	86,6	88,0	90,4	93,6
Имипенем	70,0	76,5	87,4	75,9	76,5	76,7	82,2	90,1	91,5
Меропенем	74,0	83,2	85,9	88,5	82,5	81,2	85,0	89,1	89,6

Почти аналогичная ситуация характерна и для динамики формирования доли резистентных к карбапенемам штаммов. Процентная доля резистентных к имипенему штаммов выросла с 70,0 % в 2012 г. до 91,5 % в 2020 г. (на 21,5 %), а к меропенему – с 74,0 % в 2012 г. до 89,6 % в 2020 г. (на 15,6 %).

Escherichia coli. Кишечная палочка также один из наиболее распространенных условно патогенных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний человека и животных. Процентная доля штаммов кишечной палочки, резистентных к ампициллину, на начало периода наблюдения (2012 г.) была достаточно высокой – 68,2 %, при этом к 2020 г. с небольшими колебаниями она выросла до 69,0 % (всего на 0,8 %). Уровень штаммов, резистентных к амикацину, был относительно низким в 2012 г. и постепенно прирастал, составив 10 % к 2020 г. (табл. 4). Отмечалась тенденция к незначительному снижению резистентных к гентамицину штаммов – с 18,2 % в 2012 г. до 12,1 % в 2020 г. (на 6,1 %). Фторхинолоны (левофлоксацин и ципрофлоксацин) широко применяются для лечения раневой инфекции, вызываемой кишечной палочкой. В общей популяции

Т а б л и ц а 4. **Динамика изменений процентной доли резистентных к антибиотикам штаммов кишечной палочки в период с 2012 по 2020 г.**

T a b l e 4. **Dynamics of percentage change in antibiotic-resistant strains of *E. coli* in the period from 2012 to 2020**

Антибиотик	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Ампициллин	68,2	62,0	65,7	66,8	65,9	58,4	36,8	61,4	69,0
Амикацин	5,2	6,7	5,7	8,1	5,9	7,2	7,7	5,9	10,0
Гентамицин	18,2	13,1	14,1	10,8	10,6	12,6	13,6	12,1	12,1
Левофлоксацин	12,1	20,5	26,3	29,2	27,2	25,4	33,9	23,4	30,9
Ципрофлоксацин	31,4	23,9	21,6	26,1	26,1	26,7	23,5	23,7	33,7
Цефотаксим	20,3	31,2	26,4	36,9	36,3	34,7	32,1	28,7	28,4
Цефтриаксон	24,2	18,1	25,7	21,7	22,6	27,0	37,9	39,8	32,5
Имипенем	14,7	2,7	3,8	3,9	4,0	12,9	16,4	14,0	8,5
Меропенем	33,2	4,1	2,1	9,3	4,9	18,7	15,6	14,0	4,5

возбудителя доля резистентных к левофлоксацину штаммов составила в 2012 г. 12,1 % и постепенно увеличивалась к 2020 г. до 30,9 % (18,8 %), в то время как доля резистентных к ципрофлоксацину штаммов менялась незначительно – с 31,4 до 33,7 % (на 2,3 %). Отмечалась тенденция к изменению доли резистентных к цефалоспоринам (цефотаксиму и цефтриаксону) штаммов с 2012 по 2020 г. – доля цефотаксима увеличилась с 20,3 до 28,4 % (более чем на 8 %), а доля цефтриаксона – с 24,2 до 32,5 %. Обратная тенденция выявлена в отношении резистентных к карбапенемам штаммов. Так, за период наблюдения отмечались колебания и снижение их доли к имипенему с 14,7 до 8,5 % в 2020 г. Для меропенема были характерны некоторые колебания, включая значительный рост в 2017–2019 гг. и снижение до 4,5 % к 2020 г.

Pseudomonas aeruginosa является одним из значимых раневых патогенов и характеризуется наиболее высоким уровнем резистентности к широкому спектру антимикробных препаратов на момент начала мониторинга (табл. 5). Так, доля штаммов, резистентных к амикацину, составляла 39,8 %, к гентимицину – 65,1, к левофлоксацину – 65,2, к ципрофлоксацину – 63,6, к цефотаксиму – 88,0, к цефтриаксону – 87,0, к имипенему – 46,3, к меропенему – 62,2 %. За 8-летний период доля резистентных штаммов к амикацину не изменилась и составила в 2020 г. 39,2 %, к гентамицину, ципрофлоксацину, цефотаксиму и меропенему она снизилась до 52,3; 59,2; 84,7 и 59,8 % соответственно, а к левофлоксацину, цефтриаксону и имипенему повысилась до 66,5; 89,0 и 59,8 % соответственно.

Т а б л и ц а 5. **Динамика изменений процентной доли резистентных к антибиотикам штаммов псевдомонад в период с 2012 по 2020 г.**

T a b l e 5. **Dynamics of percentage change in antibiotic-resistant Pseudomonas strains in the period from 2012 to 2020**

Антибиотик	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Амикацин	39,8	43,7	45,2	42,1	39,9	43,1	45,5	42,3	39,2
Гентамицин	65,1	65,8	59,6	66,9	63,2	59,3	60,7	57,6	52,3
Левофлоксацин	65,2	71,4	73,1	79,9	74,2	75,7	80,9	70,3	66,5
Ципрофлоксацин	63,6	68,1	70,9	71,8	69,8	64,8	66,9	65,1	59,2
Цефотаксим	88,0	87,1	89,1	94,9	91,8	94,5	96,5	91,7	84,7
Цефтриаксон	87,0	70,8	68,4	86,3	87,3	92,5	95,5	89,4	89,0
Имипенем	46,3	51,6	63,3	62,3	54,4	55,3	70,5	63,3	59,8
Меропенем	62,2	61,9	65,0	76,9	70,3	70,3	77,2	67,2	59,8

Proteus. Представители рода *Proteus* являются одними из значимых этиологических агентов раневой инфекции и характеризуются относительно высоким уровнем резистентности к широкому спектру антимикробных препаратов. Мониторинг резистентности данного вида бактерий к амикацину выявил прирост доли резистентных штаммов с 28,4 до 32,0 % (табл. 6). Доля резистентных к гентамицину штаммов также незначительно повысилась – с 48,4 до 52,9 % (на 4,5 %). Динамика доли резистентных к фторхинолонам (левофлоксацину и ципрофлоксацину) штаммов также имела тенденцию к увеличению. Такая же тенденция была характерна и для резистентных

Т а б л и ц а 6. **Динамика изменений процентной доли резистентных к антибиотикам штаммов протея в период с 2012 по 2020 г.**

T a b l e 6. **Dynamics of percentage change in antibiotic-resistant Proteus strains in the period from 2012 to 2020**

Антибиотик	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Амикацин	28,4	28,3	29,6	24,6	29,5	32,6	22,8	32,1	32,0
Гентамицин	48,4	43,0	39,3	41,0	35,8	43,6	49,7	54,7	52,9
Левофлоксацин	26,4	29,2	39,6	48,0	52,1	53,9	49,8	54,1	57,5
Ципрофлоксацин	36,9	31,6	33,7	37,8	40,0	47,5	50,8	57,7	60,5
Цефотаксим	36,6	47,7	35,2	46,1	44,4	54,1	57,1	54,8	59,6
Цефтриаксон	36,8	29,7	34,2	42,0	40,9	42,2	51,7	62,2	52,2
Имипенем	20,9	8,0	8,3	12,2	16,7	18,9	25,1	30,9	27,7
Меропенем	17,1	11,0	7,9	17,3	21,3	20,2	16,4	18,1	16,3

к цефалоспоринам (цефотаксиму и цефтриаксону) штаммов. Доля резистентных к имипенему штаммов выросла с 20,9 % в 2012 г. до 27,7 % в 2020 г. (на 6,8 %), а к меропенему несколько снизилась – с 17,1 до 16,3 % (на 0,8 %).

Обсуждение. Необоснованное и часто бессистемное применение антибиотиков ведет к быстрой селекции и распространению устойчивых клинически значимых штаммов микроорганизмов. Вследствие формирования и распространения в популяции значительной доли бактерий, резистентных к антибиотикам, лечение ХИ все чаще становится затруднительным и недостаточно эффективным. Данная проблема является одной из приоритетных в системе общественного здравоохранения и требует повышенного внимания [16]. Микробиологическая диагностика ХИ нуждается в постоянном усовершенствовании, что позволит более эффективно устанавливать этиологию локальных и системных воспалительных процессов и назначать адекватную антибактериальную терапию (АБТ) [17]. АБТ на основе установления этиологически значимого возбудителя заболевания и его чувствительности к антибиотикам является этиотропной. Для успешного лечения пациента вторым по важности критерием после корректно выполненного хирургического вмешательства является этиологическая направленность АБТ. Однако на практике врачами используется преимущественно эмпирический подход – АБТ назначают до получения результатов бактериологического исследования в соответствии с протоколами и инструкциями, хотя известно, что в 50–75 % случаев она не эффективна [18–20]. Для повышения эффективности эмпирической АБТ предлагается несколько подходов. Российские врачи считают целесообразным использовать стратификацию пациентов по факторам риска отсутствия/наличия в раневом участке резистентных или полирезистентных микроорганизмов. Основными факторами риска при этом являются: возраст пациента, наличие фактов АБТ в анамнезе, наличие предшествующих или текущих обращений пациента в учреждения здравоохранения, наличие серьезной сопутствующей патологии. В связи с этим выделяют три группы пациентов: а) с отсутствием факторов риска колонизации резистентными бактериями; б) с вероятным наличием резистентных возбудителей; в) с высоким риском обнаружения полирезистентных бактерий [1]. Считается, что данный подход к повышению адекватности эмпирической АБТ универсален и может применяться при любой инфекционной патологии.

Созданная в стране сеть бактериологических лабораторий мониторинга видового состава бактерий, выделенных от пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями, и их резистентности к антибиотикам предоставляет врачам разных специальностей возможность приблизить эмпирическую АБТ к критериям этиотропной. Центральным элементом этого является формирование и использование возможностей локальной электронной базы данных резистентности (WHONET) баклаборатории медучреждения, которая в режиме реального времени пополняется информацией о видовом составе бактерий, выделенных от пациентов хирургического и других профильных отделений, и данными о резистентности изолятов к антибиотикам. Как видно из представленной нами информации, основные возбудители ХИ характеризуются высоким уровнем резистентности к аминопенициллинам, цефалоспоринам, карбапенемам и фторхинолонам, что может быть следствием избыточного и часто неадекватного эмпирического назначения антибактериальных препаратов. Полученные в результате мониторинга данные указывают также на множественную устойчивость штаммов и возможную внутри- и межвидовую передачу генов резистентности (бета-лактамаз расширенного спектра действия, карбапенемаз и др.). Вместе с тем резистентность исследованных бактерий к препаратам резерва (ванкомицину, ленизолиду) является относительно невысокой, но постепенно нарастает. Для оптимизации лечения как можно раньше следует назначать эмпирическую терапию с использованием парентеральных препаратов широкого спектра, учитывая при этом данные мониторинга видового состава выделяемых от пациентов бактерий и характер их резистентности. Выбор эффективных антибактериальных средств зависит от предполагаемых возбудителей, спектра их резистентности и тяжести течения заболевания. В качестве средств эмпирической монотерапии могут быть использованы карбапенемы или ингибиторозащищенные бета-лактамы. При риске MRSA или лабораторно подтвержденной MRSA-инфекции режим АБТ должен быть дополнен препаратом с анти-MRSA активностью [1]. В компьютерной программе заложены функции построения графиков и таблиц

для оценки антибиотикочувствительности бактерий в зависимости от ряда факторов – диагноза, типа отделения, вида биологического материала, вида возбудителя, резистентности штаммов, наличия высокорезистентных вариантов, риска возникновения вспышек инфекций.

Заключение. Опыт ретроспективного 9-летнего анализа результатов микробиологических исследований сети лабораторий страны позволил получить научно обоснованную информацию о видовой структуре возбудителей ХИ и трендах их резистентности к применяемым в АБТ препаратам. Важным представляется тесное сотрудничество лечащих врачей с бактериологами и эпидемиологами в обсуждении результатов анализа бактериологического исследования и принятии решений относительно эмпирической и этиотропной терапии. Клинические бактериологи и эпидемиологи медучреждений способны обеспечить лечащих врачей важной информацией о микрофлоре пациентов и возможностях оптимального выбора антибактериальных средств. Так как значительная доля возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний пациентов может иметь госпитальное происхождение, обобщенная ретроспективная информация о резистентности бактерий в разрезе отделения будет приближена к результатам определения чувствительности штаммов к антибиотикам от условного пациента. Ранее такой возможности в плане использования результатов краткосрочного или долговременного мониторинга за возбудителями ХИ не было, что, естественно, может качественно изменить ситуацию и обеспечить прогресс в снижении уровня резистентности клинических штаммов в отношении широко применяемых препаратов до 10–20 % вместо 65–85 %, наблюдаемых сейчас, а также снизить долю неадекватно назначаемых антибиотиков. Ранний забор материала, до назначения АБТ, гарантирует получение данных о нативной, не индуцированной антибиотиками, резистентности популяции бактерий к целевым препаратам. Европейское бюро ВОЗ рассматривает возможности использования в качестве нового критерия оценки качества деятельности медицинских учреждений процентную долю резистентных к цефалоспоринам третьего поколения видов бактерий – кишечной палочки и метициллинрезистентного стафилококка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации / С. Ф. Багненко [и др.] ; ред. совет : Б. Р. Гельфанд [и др.]. – 2-е перераб. и доп. изд. – М. : Изд-во МАИ, 2015. – 109 с.

2. Pattern of bacterial pathogens and their susceptibility isolated from surgical site infections at selected referral hospitals, Addis Ababa, Ethiopia / W. Dessie [et al.] // Int. J. Microbiol. – 2016. – Vol. 2016. – Art. 2418902. https://doi.org/10.1155/2016/2418902

3. Antimicrobial resistance in pathogenic aerobic bacteria causing surgical site infections in Mbarara regional referral hospital, Southwestern Uganda / D. Hope [et al.] // Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9, N 1. – Art. 17299. https://doi.org/10.1038/s41598-019-53712-2

4. Clinical and economic consequences of failure of initial antibiotic therapy for hospitalized patients with complicated skin and skin-structure infections / J. Edelsberg [et al.] // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. – 2008. – Vol. 29, N 2. – P. 160–169. https://doi.org/10.1086/526444

5. Козлов, Р. С. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков / Р. С. Козлов, А. В. Голуб // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 322–334.

6. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. – 2nd ed. – Geneva : World Health Organization, 2018. – 186 p.

7. Homer-Vanniasinkam S. Surgical site and vascular infections: treatment and prophylaxis / S. Homer-Vanniasinkam // Int. J. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 11. – Suppl. 1. – P. S17–22. https://doi.org/10.1016/S1201-9712(07)60003-4

8. Сивец, Н. Ф. Основные принципы и тактика антибиотикопрофилактики в хирургической практике / Н. Ф. Сивец // Мед. новости. – 2005. – № 12. – С. 32–36.

9. Сухоруков, В. П. Антибиотикопрофилактика в хирургии : пособие для врачей / В. П. Сухоруков. – Киров : КГМА, 2006. – 40 с.

10. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. Федеральные клинические рекомендации / Б. И. Асланов [и др.]. – М. : [б. и.], 2014. – 42 с.

11. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 292 от 16.03.2012 г. «Об утверждении инструкции о порядке проведения мониторинга резистентности клинически значимых микроорганизмов к антибактериальным лекарственным средствам в организациях здравоохранения».

12. World Health Organization: Central Asian and Eastern Europe surveillance of antimicrobial resistance. – Copenhagen : WHO regional office for Europe, 2015. – 59 p.

13. Микробиологические методы исследования биологического материала. Инструкция по применению № 075–0210 / Н. Д. Коломиец [и др.]. – Минск : [б. и.], 2010. – 124 с.

14. Марейко, А. М. Методы определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Инструкция по применению № 226-1200 / А. М. Марейко, Т. И. Сероокая, Л. П. Титов. – Минск : [б. и.], 2009. – 14 с.

15. Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам. Таблицы пограничных значений для интерпретации значений МПК и диаметров зон подавления роста. Версия 10.0, 2020. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.eucast.org. http://www.antibiotic.ru/iacmac/ru/docs/eucast/eucastclinical-breakpoints-bacteria-10.0-rus.pdf. – Дата доступа: 31.01.2021.

16. Кузьменков, А. Ю. Мониторинг антибиотикорезистентности: обзор информ. ресурсов / А. Ю. Кузьменков, А. Г. Виноградова // Бюл. сибир. медицины. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 163–170.

17. Schwarzkopf, A. Indications and practical implementation of microbiologic diagnostics in patients with chronic wounds / A. Schwarzkopf, J. Dissemond // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2015. – Vol. 13, N 3. – P. 203–209. https://doi.org/10.1111/ddg.12611

18. Руководство системы GLASS для национальных систем надзора по вопросам мониторинга потребления противомикробных препаратов в стационарах. – Женева : Всемирная организация здравоохранения, 2021. – 76 с.

19. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015-2016» / М. В. Сухорукова [и др.] // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2019. – Т. 12, № 2. – С. 149–159.

20. Антибактериальная терапия и профилактика хирургической инфекции : справ.-информ. рук-во для врачей / Ю. М. Гаин [и др.] ; под ред. Ю. М. Гаина, С. А. Алексеева, В. А. Стельмаха. – М. : Ред.-изд. центр Ген. штаба Вооруженных сил Российской Федерации, 2002. – 894 с.

References

1. Bagnenko S. F., Batkaev E. A., Beloborodov V. B., Bogdanets L. I., Voinovskii E. A., Gel'fand B. R. [et al.]. *Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national recommendations. 2nd ed.* Moscow, Publishing house of the Moscow Aviation Institute, 2015. 109 p. (in Russian).

2. Dessie W., Mulugeta G., Fentaw S., Mihret A., Hassen M., Abebe E. Pattern of bacterial pathogens and their susceptibility isolated from surgical site infections at selected referral hospitals, Addis Ababa, Ethiopia. *International Journal of Microbiology*, 2016, vol. 2016, art. 2418902. https://doi.org/10.1155/2016/2418902

3. Hope D., Ampaire L., Oyet C., Muwanguzi E., Twizerimana H., Apecu R. O. Antimicrobial resistance in pathogenic aerobic bacteria causing surgical site infections in Mbarara regional referral hospital, Southwestern Uganda. *Scientific Reports*, 2019, vol. 9, no. 1, art. 17299. https://doi.org/10.1038/s41598-019-53712-2

4. Edelsberg J., Berger A., Weber D. J., Mallick R., Kuznik A., Oster G. Clinical and economic consequences of failure of initial antibiotic therapy for hospitalized patients with complicated skin and skin-structure infections. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2008, vol. 29, no. 2, pp. 160–169. https://doi.org/10.1086/526444

5. Kozlov R. S., Golub A. V. Strategy for the use of antimicrobial drugs as an attempt at a renaissance of antibiotics. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy], 2011, vol. 13, no. 4, pp. 322–334 (in Russian).

6. *Global guidelines for the prevention of surgical site infection. 2nd ed*. Geneva, World Health Organization, 2018. 186 p.

7. Homer-Vanniasinkam S. Surgical site and vascular infections: treatment and prophylaxis. *International Journal of Infectious Diseases*, 2007, vol. 11, suppl. 1, pp. S17–22. https://doi.org/10.1016/S1201-9712(07)60003-4

8. Sivets N. F. *Basic principles and tactics of antibiotic prophylaxis in surgical practice. Meditsinskie novosti* [Medical news], 2005, no. 12, pp. 32–36 (in Russian).

9. Sukhorukov V. P. *Antibiotic prophylaxis in surgery. Manual for doctors*. Kirov, Publishing House Kirov State Medical Academy, 2006. 40 p. (in Russian).

10. Aslanov B. I., Zueva L. P., Kolosovskaya E. N., Lyubimova A. V., Khoroshilov V. Yu., Dolgii A. A., Dar'ina M. G., Tekhova I. G. *Principles of organization of perioperative antibiotic prophylaxis in healthcare facilities. Federal clinical guidelines*. Moscow, 2014. 42 p. (in Russian).

11. *On approval of instructions on the procedure for monitoring the resistance of clinically significant microorganisms to antibacterial drugs in healthcare organizations.* Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 292 dated March 16, 2012 (in Russian).

12. *World Health Organization: Central Asian and Eastern Europe surveillance of antimicrobial resistance*. Copenhagen, WHO regional office for Europe, 2015. 59 p.

13. Kolomiets N. D., Tonko O. V., Serookaya T. I., Mareiko A. M., Litunovskaya L. G., Ermakova T. S. [et al.]. Microbiological methods for the study of biological materia. *Instructions for use No. 075–0210*. Minsk, 2010. 124 p.

14. Mareiko A. M., Serookaya T. I., Titov L. P. *Methods for determining the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. Instructions for use No. 226-1200*. Minsk, 2009. 14 p. (in Russian).

15. *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MIC values and inhibition zone diameters] Version 10.0, 2020.* Available at: http://www.eucast.org. http://www. antibiotic.ru/iacmac/ru/docs/eucast/eucastclinical-breakpoints-bacteria-10.0-rus.pdf / (accessed 31.01.2021) (in Russian).

16. Kuz'menkov A. Yu., Vinogradova A. G. Antibiotic resistance monitoring: a review of information resource. *Byulleten' sibirskoi meditsiny* [Bulletin of siberian medicine], 2020, vol. 19, no. 2, pp. 163–170 (in Russian).

17. Schwarzkopf A., Dissemond J. Indications and practical implementation of microbiologic diagnostics in patients with chronic wounds. *Journal der Deutschen dermatologischen Gesellschaft*, 2015, vol. 13, no. 3, pp. 203–209. https://doi.org/10.1111/ddg.12611

18. *GLASS guidance for national surveillance systems for monitoring antimicrobial consumption in hospitals*. Geneva, World Health Organization, 2021. 76 p. (in Russian).

19. Sukhorukova M. V., Eidel'shtein M. V., Ivanchik N. V., Skleenova E. Yu., Shaidullina E. R., Azizov I. S. [et al.]. Antibiotic resistance of nosocomial strains of Enterobacterales in Russian hospitals: results of a multicenter epidemiological study

Marathon 2015–2016]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy], 2019, vol. 21, no. 2, pp. 147–159 (in Russian).

20. Gain Yu. M., Alekseev S. A., Stel'makh V. A., Kokhnyuk V. T., Zavada N. V., Zhidkov S. A. [et al.]. *Antibacterial therapy and prevention of surgical infection*. Moscow, Editing and Publishing Center of the General Staff of the Armed Forces of the Russian Federation, 2002. 894 p. (in Russian).

Информация об авторах

Титов Леонид Петрович – академик, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: leonidtitov@tut.by

Горбунов Владимир Анатольевич – канд. мед. наук, доцент, директор. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: gorbunov@belriem.by

Хархаль Анна Николаевна – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: anna-madlen69@yandex.by

Янович Ольга Олеговна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: oyanov74@mail.ru

Левшина Наталья Николаевна – заведующий лабораторией. Минский городской центр гигиены и эпидемиологии (ул. Петруся Бровки, 13, 220013, г. Минск, Республика Беларусь).

Блыга Екатерина Георгиевна – канд. мед. наук, заведующий лабораторией. Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Минска (ул. Лейтенанта Кижеватова, 58, 220024, г. Минск, Республика Беларусь).

Судак Светлана Юрьевна – заведующий лабораторией. Брестский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья (ул. Советских Пограничников, 54, 224030, г. Брест, Республика Беларусь).

Буханцова Анна Николаевна – заведующий лабораторией. Витебский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья (ул. Жесткова, 25, 210015, г. Витебск, Республика Беларусь).

Бонда Надежда Викторовна – заведующий лабораторией. Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья (ул. Моисеенко, 49, 246050, г. Гомель, Республика Беларусь).

Ткач Лариса Михайловна – заведующий отделением. Гродненский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья (пр. Космонавтов, 58, 230003, г. Гродно, Республика Беларусь).

Войтик Светлана Брониславовна – заведующий лабораторией. Минский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья (ул. П. Бровки, 9, 220013, г. Минск, Республика Беларусь).

Ботина Татьяна Николаевна – заведующий лабораторией. Могилевский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья (ул. Лазаренко, 66, 212011, г. Могилев, Республика Беларусь).

Information about the authors

Leonid P. Titov – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: leonidtitov@tut.by

Vladimir A. Gorbunov – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Director. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: gorbunov@belriem.by

Anna N. Kharkhal – Junior Researcher. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: anna-madlen69@yandex.by

Olga O. Yanovich – Ph. D. (Biol.), Leading Researcher. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: oyanov74@mail.ru

Natalya N. Levshina – Head of the Laboratory. Minsk City Center for Hygiene and Epidemiology (13, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus).

Ekaterina G. Blyga – Ph. D. (Med.), Head of the Laboratory. Minsk City Clinical Emergency Hospital (58, Lieutenant Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus).

Svetlana Yu. Sudak – Head of the Laboratory. Brest Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health (54, Soviet Border Guards Str., 224030, Brest, Republic of Belarus).

Anna N. Bukhantsova – Head of the Laboratory. Vitebsk Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health (25, Zhestkov Str., 210015, Vitebsk, Republic of Belarus).

Nadezhda V. Bonda – Head of the Laboratory. Gomel Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health (49, Moiseenko Str., 246050, Gomel, Republic of Belarus).

Larisa M. Tkach – Head of the Department. Grodno Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health (58, Kosmonavtov Ave., 230003, Grodno, Republic of Belarus).

Svetlana B. Voitik – Head of the Laboratory. Minsk Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health (9, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus).

Tatyana N. Botina – Head of the Laboratory. Mogilev Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health (66, Lazarenko Str., 212011, Mogilev, Republic of Belarus).

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.311-002:612.08
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-71-81

Поступила в редакцию 18.10.2022
Received 18.10.2022

Н. А. Карпук[1], С. П. Рубникович[2], М. Н. Медведев[1]

[1]Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь
[2]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

Аннотация. Предопухолевые заболевания слизистой оболочки ротовой полости (СОРП) являются актуальной проблемой общественного здравоохранения.

Целью исследования являлась разработка способа экспериментального моделирования предопухолевых поражений СОРП путем сочетанного местного воздействия на слизистую оболочку (СО) канцерогеном и механической травмой.

Исследования проводились на 210 самцах белых беспородных крыс массой 180–200 г. Животные были случайным образом разделены на 3 группы по 7 подгрупп, в каждой из которых было по 10 особей. Крысы первой группы употребляли в качестве единственного источника питьевой воды раствор 4-НХО (канцероген) в концентрации 50 мг/мл. Животным второй группы наносили аналогичный канцероген на СО нижней губы и языка 3 раза в день (в 9.00, 14.00 и 19.00) в сочетании с воздействием 3D-устройства с травмирующим элементом.

В результате выполнения работы разработан способ экспериментального моделирования предопухолевых поражений СОРП, заключающийся в сочетанном местном воздействии канцерогеном и 3D-устройством с травмирующим элементом на СО нижней губы крысы. Способ имеет следующие преимущества перед существующими моделями: развитие гиперплазии и дисплазии эпителия СО нижней губы достигается через 12 недель у 100 % животных, а в группе сравнения – у 20 % крыс ($p < 0,05$); отсутствие поражения канцерогеном других органов ЖКТ, на что указывает отсутствие снижения прироста живой массы тела до развития требуемых от экспериментальной модели изменений СОРП ($p < 0,05$); визуально доступная локализация на СО нижней губы патологических изменений эпителия (в группе сравнения – на корне языка).

Полученные результаты продемонстрировали в динамике гистопатологические изменения в слизистой оболочке – от нормального эпителия до гиперплазии, гиперкератоза и дисплазии разной степени тяжести, что характерно для предопухолевых поражений СОРП.

Ключевые слова: экспериментальная модель, предопухолевые поражения, слизистая оболочка ротовой полости, канцероген

Для цитирования: Карпук, Н. А. Экспериментальная модель предопухолевых поражений слизистой оболочки ротовой полости / Н. А. Карпук, С. П. Рубникович, М. Н. Медведев // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 71–81. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-71-81

Natalia A. Karpuk[1], Sergey P. Rubnikovich[2], Mikhail N. Medvedev[1]

[1]Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus
[2]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

EXPERIMENTAL MODEL OF PRECANCEROUS LESIONS OF THE ORAL MUCOSA

Abstract. Oral mucosal cancer (OMC) is a serious public health problem. Studies were performed on 210 males of white mongrel rats weighing 180–200 g. The animals were randomly divided into 3 groups of 7 subgroups, with 10 rats in each group. The rats of the first group were included in the diet by dissolving a solution 4-NQO (carcinogen) in drinking water at a concentration of 50 mg/ml. The animals of the second group were applied by carcinogen dissolved in drinking water at a concentration of 50 mg/ml to the OMC of the lower lip and the tongue three times a day (at 9:00, 2:00, and 7:00 pm) in combination with exposure to a 3D device with a traumatic element.

The method of experimental modeling of pre-tumor lesions of the oral mucosa was developed. It included a combined local exposure to the solution 4-NQO and the 3D device with a traumatic element on the rat lower lip OMC. It has the following advantages over the existing models: the development of hyperplasia and dysplasia of lower lip OMC epithelium is achieved after 12 weeks in 100 % of animals, and in the comparison group – in 20 % of rats ($p < 0.05$); no carcinogen affection of other gastrointestinal organs, as indicated by no reduction of live body weight gain before the development of OMC changes required from the experimental model ($p < 0.05$); visually accessible localization of pathological epithelial changes on the lower lip OMC, and in the comparison group on the tongue root.

© Карпук Н. А., Рубникович С. П., Медведев М. Н., 2023

Keywords: experimental model, precancerous lesions, oral mucosa, carcinogen
For citation: Karpuk N. A., Rubnikovich S. P., Medvedev M. N. Experimental model of precancerous lesions of the oral mucosa. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 71–81 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-71-81

Введение. Рак слизистой оболочки ротовой полости (СОРП) является значимой проблемой общественного здравоохранения, при этом уровень заболеваемости СОРП имеет выраженную тенденцию к росту. Множество сложностей и затрат, связанных с клиническими испытаниями методов лечения предопухолевых заболеваний СОРП (ПЗСОРП), подчеркивают важность доклинических исследований для обоснования использования новых методов лечения [1].

На протяжении последних десятков лет для моделирования местного воздействия канцерогена на СОРП применяют 4-нитрохинолин-1-оксид (4-НХО). Показано, что употребление мышами в качестве источника питьевой воды раствора 4-НХО приводит к развитию дисплазии эпителия и рака СОРП [2, 3]. Недостатком данной модели является то, что употребление мышами в качестве источника питьевой воды раствора 4-НХО вызывает параллельно образование опухолей в ЖКТ (малых слюнных железах, слизистой оболочке пищевода, желудка) [4, 5], что приводит к гибели животных до завершения моделирования экспериментальной патологии.

Патологические изменения эпителия наблюдаются также на дорсальной поверхности языка крыс, что затрудняет цитологическое исследование динамики развития патологии и апробацию методов лечения.

Известно, что предрак и рак СОРП у пациентов быстрее развиваются на фоне сочетания хронического травматического повреждения слизистой оболочки (прикусывание щек, губ и языка либо травма острыми краями зубов) и местного воздействия канцерогена (курение, алкоголь, насвай) [6].

Существуют различные экспериментальные модели острой травмы СОРП [7–9]. Хроническую травму моделируют путем фиксации в предварительно отпрепарированные круглым алмазным бором горизонтальные борозды нижних резцов крысы, на 5 мм ниже от режущего края, конструкции из толстой металлической проволоки длиной 10 мм, согнутой 3 раза под углами 50, 30 и 25°, на композиционный цемент с использованием лигатурной проволоки [10]. Однако данный способ имеет ряд недостатков: по причине погрешности из-за ручного изготовления конструкции из проволоки возможны различия в результатах экспериментального моделирования; изготовление и фиксация конструкции из проволоки – длительная и трудоемкая процедура, требующая выпиливания бороздок в зубах (дополнительная травма) и соответствующего навыка, что затрудняет воспроизведение экспериментальной модели другими исследователями.

В этой связи возникает необходимость разработки экспериментальной модели ПЗСОРП путем сочетанного местного воздействия на СОРП канцерогеном и механической травмой с целью последующей разработки и апробации способов лечения данной патологии.

Цель исследования – разработать метод экспериментального моделирования предопухолевых заболеваний слизистой оболочки ротовой полости путем сочетанного местного воздействия на слизистую оболочку канцерогеном и механической травмой.

Объекты и методы исследования. Исследования проводили на 210 самцах белых беспородных крыс массой 180–200 г (возраст 6–7 мес.), которые в течение 2 недель до начала эксперимента проходили карантин. Животные содержались в виварии НИЛ ВГМУ (по 4 крысы в клетке) в поликарбонатных клетках размером 20×30×40 см, покрытых стальными решетчатыми крышками, с углублением для корма. Манипуляции с животными осуществляли в соответствии с рекомендациями по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях [11–14]. В исследование были включены подвижные, с чистым гладким шерстяным покровом здоровые крысы.

Животные были случайным образом разделены на 3 группы по 7 подгрупп, в каждой из которых было по 10 крыс. Животные первой группы употребляли в качестве единственного источника питьевой воды раствор 4-НХО (канцероген) в концентрации 50 мг/мл. Животным второй группы наносили аналогичный канцероген на слизистую оболочку (СО) нижней губы и языка

3 раза в день (в 9.00, 14.00 и 19.00) в сочетании с воздействием 3D-устройства с травмирующим элементом (табл. 1).

Индивидуальная идентификация животных проводилась путем окраски различных участков шерстяного покрова спиртовым раствором пикриновой кислоты.

Т а б л и ц а 1. **Характеристика модели экспериментального исследования (*n* = 210)**

T a b l e 1. **Characteristics of the experimental research model (*n* = 210)**

Группа животных	Способ воздействия
1-я опытная (4-НХО, *n* = 70)	Употребление животным в качестве единственного источника питьевой воды раствора 4-НХО
2-я опытная (4-НХО + 3D, *n* = 70)	Аппликация ватным тампоном на СО языка и нижней губы раствора 4-НХО ежедневно в 9.00, 14.00 и 19.00 и постоянное воздействие 3D-устройством с травмирующим элементом на СО нижней губы и языка
Контрольная (*n* = 70)	Аппликация ватным тампоном на СО языка и нижней губы питьевой воды ежедневно в 9.00, 14.00 и 19.00

Приготовление канцерогена. Канцероген 4-НХО (Sigma Chemical) растворяли в 100 %-ном диметилсульфоксиде и хранили при –20 °С без доступа света. Каждую неделю, перед началом выпаивания животных, готовили свежий раствор 4-НХО в питьевой воде в концентрации 50 мг/мл [2–6].

Выведение животных из эксперимента осуществлялось под эфирным наркозом путем декапитации. Сразу после вскрытия проводилось визуальное исследование ротовой полости крыс, измерение очагов патоморфологических изменений СО губ и языка, брались мазки для цитологического исследования. Затем головы грызунов погружали в 10 %-ный раствор формалина с фосфатным буфером. После фиксации изучаемые органы животных (нижнюю губу, язык) обезвоживали в автоматическом процессоре Microm STP–120 и уплотняли путем заливки в парафин при помощи аппарата ЕС-350. Далее на роторном микротоме Leica RM 2125 изготавливали срезы образцов ткани (толщиной 4–5 мкм) и окрашивали в аппарате Microm HMS–170 гематоксилин-эозином для микроскопического изучения по общепринятым методикам. Гистологические препараты органов и цитомазки исследовали на микроскопе Leica DM 2500 (окуляр с 10-кратным, объективы с 10-, 20-, 40- и 100-кратным увеличением), оснащенном цифровой камерой Leica DFC 320.

Результаты экспериментального моделирования оценивали путем определения процентного соотношения числа животных, имевших поражения СОРП, к общему количеству крыс в группе.

Проводили гистологическое исследование [15–17] СОРП через 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 недель от начала экспериментального воздействия.

Выраженность морфологических изменений оценивали в баллах по полуколичественной шкале: 0 – нет изменений, 1 – слабые изменения (гиперплазия, кератоз, дисплазия 1-й степени), 2 – умеренные изменения (дисплазия 2-й степени), 3 – выраженные изменения (дисплазия 3-й степени).

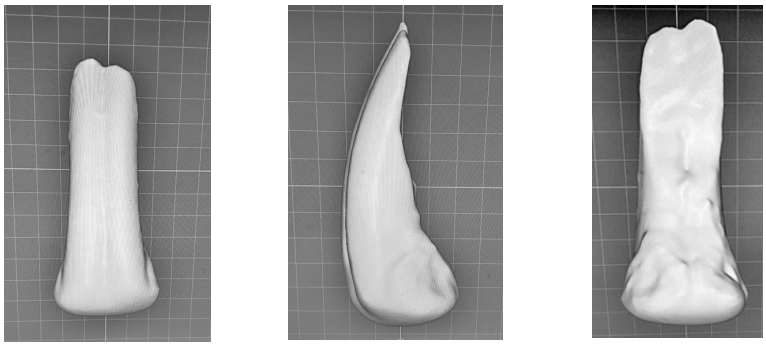
Каждую крысу классифицировали в соответствии с поражением самого высокого уровня, обнаруженным на СО языка и нижней губы.

Идентификация диспластических и опухолевых поражений контролировалась сотрудниками кафедры патологической анатомии ВГМУ.

Статистическая обработка полученных данных. Полученные данные проверяли на соответствие распределению Гаусса. Для этого применяли количественный тест Shapiro–Wilk, строили квартильные графики, изучали гистограмму распределения изучаемого показателя. Данные обрабатывали с помощью критерия *T*-test и парного теста Wilcoxon Matched Pairs Test с указанием уровня достоверности расчета (*p*). Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2, применяли тест Fisher.

Процесс создания травмирующего 3D-устройства включал ряд этапов.

1. Изготовление 3D-устройства. *Сканирование нижних резцов животного (крысы).* Под внутривенным тиопенталовым наркозом получали 3D-изображение нижних центральных резцов крысы (рис. 1) с использованием интраорального сканера.

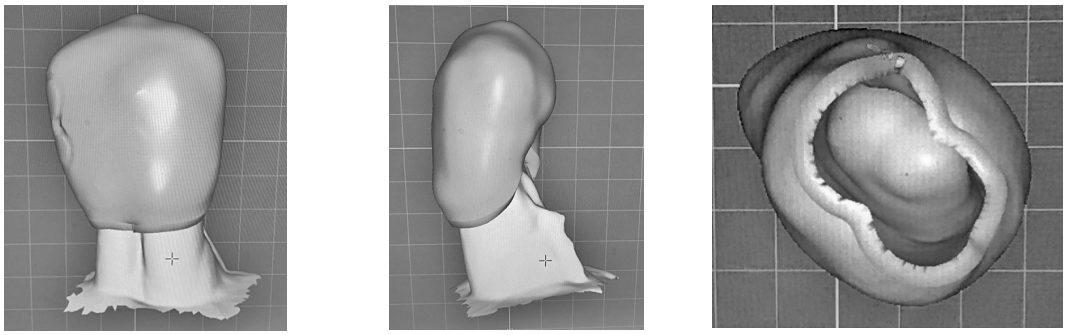


Вестибулярная сторона Боковая сторона Язычная сторона

Рис. 1. Скан нижних резцов крысы

Fig. 1. Scan of the rat lower incisors

Моделирование фиксирующей части 3D-устройства. С помощью специальной компьютерной программы моделировали конструкцию в виде центрального нижнего резца человека (программа не рассчитана на животных) с толщиной коронки 0,5 мм и сохраняли в виде stl-файла (рис. 2) для последующего изготовления.



Вестибулярная сторона Боковая сторона Вид изнутри

Рис. 2. Stl-файл фиксирующей части 3D-устройства

Fig. 2. Stl-file of the fixing part of the 3D device

Изготовление травмирующего элемента аддитивным методом. В нижней трети с вестибулярной стороны фиксирующей части 3D-устройства моделировали травмирующий элемент в виде 5 шипов с острыми краями длиной 1,5–2,5 мм (рис. 3) и печатали на 3D-принтере из стоматологического полимера (рис. 4).

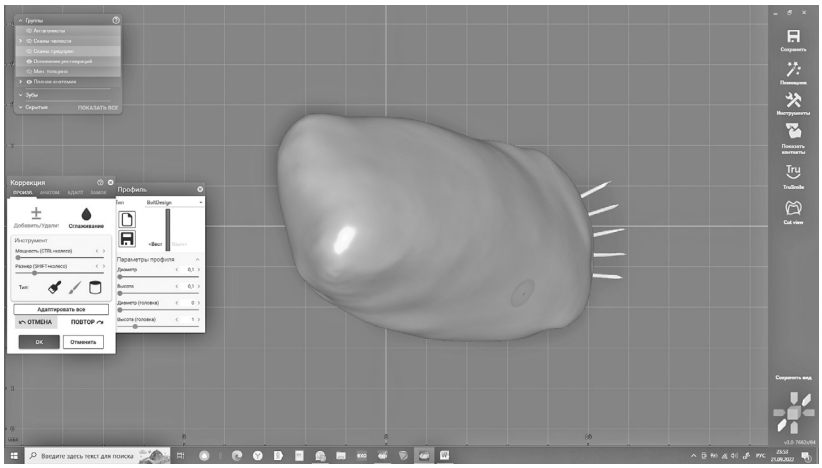
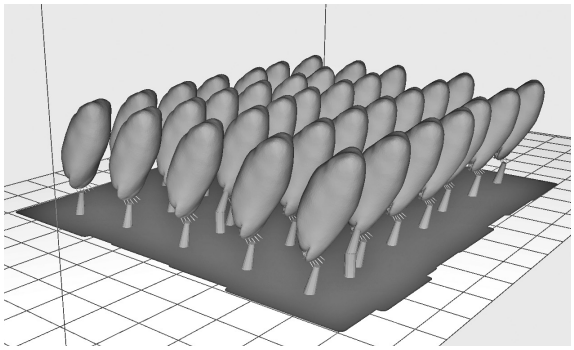


Рис. 3. Присоединение к stl-файлу удерживающего элемента объемной 3D-модели травмирующего элемента

Fig. 3. Attaching the 3D traumatic element model to the stl-file of the retaining element



3D-устройство в программе для 3D-печати



3D-устройство из полимера на резцах крысы

Рис. 4. 3D-печать устройства с травмирующим элементом

Fig. 4. 3D printing of the traumatic element device

2. Этапы экспериментального моделирования предопухолевых поражений слизистой оболочки рта с применением травмирующего 3D-устройства:

для обездвиживания грызунов (с целью создания оптимальных условий для фиксации 3D-устройства) крысам вводили внутривенно тиопенталовый наркоз;

стерильной марлевой салфеткой высушивали нижние резцы крысы;

3D-устройство фиксировали на композиционный цемент двойного отверждения, излишки композита удаляли гладилкой, после чего фотополимеризовали согласно инструкции производителя;

3D-устройство удаляли путем распиливания и заменяли на новое каждые 5 дней;

в течение 28 недель пораженный участок СОРП крысы 3 раза в день обрабатывали ватным тампоном, смоченным в водном растворе 4-НХО.

Результаты и их обсуждение. Через 12 недель от начала эксперимента у грызунов первой опытной группы, выпаиваемых 4-НХО, отмечались снижение по сравнению с контрольными животными прироста живой массы тела ($p < 0,05$), потускнение шерстяного покрова, беспокойство, агрессивное поведение с сохранением данной тенденции до 24-й недели (табл. 2). Данный факт можно объяснить постепенным развитием дисфункции органов желудочно-кишечного тракта в результате действия канцерогена, что подтверждалось результатами вскрытия.

Т а б л и ц а 2. **Изменение показателей живой массы тела лабораторных животных в различные сроки исследования**

T a b l e 2. **Changes in the indicators of live body weight of laboratory animals in different study periods**

Время от начала экспериментального воздействия, недели	Группа животных					
	Контрольная		4-НХО		4-НХО + 3D	
	Масса тела, г	Прирост живой массы, г	Масса тела, г	Прирост живой массы, г	Масса тела, г	Прирост живой массы, г
0	183,4 ± 4,13	–	192,5 ± 7,63	–	190,8 ± 6,38	–
4	239,7 ± 6,18	37,2 ± 7,88	236,0 ± 6,20	36,8 ± 8,13	238,7 ± 6,82	37,8 ± 7,13
8	277,7 ± 6,45	44,8 ± 6,41	272,6 ± 5,64	38,0 ± 6,73	274,7 ± 7,45	43,0 ± 7,67
12	308,9 ± 5,65	34,6 ± 8,96	295,6 ± 5,43	23,2 ± 9,15*	308,4 ± 6,55	32,2 ± 8,35
16	346,4 ± 4,40	32,4 ± 4,14	317,6 ± 4,40	21,3 ± 8,12*	341,3 ± 5,40	33,1 ± 9,14
20	375,6 ± 5,04	35,7 ± 5,26	363,9 ± 3,25	17,4 ± 4,25*	368,6 ± 5,65	29,3 ± 5,12
24	392,0 ± 5,48	29,1 ± 7,54	377,7 ± 2,91	13,8 ± 1,32*	387,1 ± 6,38	25,1 ± 4,72
28	409,2 ± 5,61	33,5 ± 6,47	387,1 ± 3,90	9,4 ± 2,76*	401,3 ± 5,73	16,3 ± 3,51*

П р и м е ч а н и е. * – снижение прироста массы тела.

При осмотре ротовой полости крыс отмечалось, что слизистая оболочка на дорсальной части корня языка у 60 % животных первой опытной группы и у всех крыс второй опытной группы (местно 4-НХО и 3D-устройством) имела белый цвет и была покрыта беловато-перламутровыми

опалесцирующими пленками, иногда разделенными полосками на дольки. Почти у 40 % животных первой опытной группы и у всех крыс второй опытной группы на СО нижней губы наблюдались упругой консистенции очаги воспаления красного и белого цвета, возвышающиеся над поверхностью.

На 20–24-й неделе исследований у большинства животных, получавших раствор канцерогена системно, а также у животных, подвергнутых местной обработке 4-НХО и воздействию 3D-устройством, отмечались снижение аппетита, вялость, потускневшая и взъерошенная шерсть. При осмотре ротовой полости в области нижней губы у всех животных второй опытной группы и у 80 % крыс первой опытной группы обнаруживались различные по размеру и форме очаги белого или серого цвета с тусклой матовой шероховатой поверхностью.

К 28-й неделе у крыс второй опытной группы также отмечалось снижение прироста массы тела по сравнению с контрольными животными (табл. 2). Внешними признаками нарушения пищеварительной функции у грызунов являлись: снижение аппетита; вялость; тусклость и взъерошенность шерсти, запачканной вокруг анального отверстия фекальными массами. Аналогичная тенденция к снижению массы тела и прироста у подопытных животных, которым выпаивали раствор 4-НХО, по сравнению с контролем отмечалась и в работах других авторов [18–20].

Визуально на СОРП в области нижней губы у всех животных обнаруживались различные по размеру и форме очаги белого или серого цвета с тусклой матовой шероховатой поверхностью, иногда с участками изъязвления или сосочковидными разрастаниями на эрозивной поверхности, выступающие над поверхностью слизистой. Аналогично 100 % крыс имели поражения слизистой оболочки языка: от небольших четко отграниченных плотных бело-серого цвета шероховатых участков, возвышающихся над поверхностью, до узловатых плотных разрастаний белого цвета с точечными изъязвлениями, кровоточащих при дотрагивании.

В эти же сроки у животных второй опытной группы также наблюдалось снижение прироста массы тела и нарушение пищеварительной функции. При осмотре СОРП в области нижней губы у всех животный выявлялись очаги белого или серого цвета, выступающие над поверхностью слизистой.

Гистологические изменения СОРП подопытных животных. В контрольной группе не наблюдалось гистопатологических изменений эпителия языка и нижней губы на протяжении всего периода наблюдений: слизистая оболочка внутренней поверхности нижней губы крыс снаружи была покрыта многослойным плоским эпителием, базальный слой которого был представлен столбчатой формы эпителиоцитами, расположенными в один ряд на непрерывной базальной мембране.

При гистологическом исследовании СОРП крыс первой опытной группы, через 8 недель от начала эксперимента, изменений в эпителии нижней губы не обнаружено. Выявлены незначительные изменения клеток эпителия: у 20 % крыс отмечались гиперкератоз и гиперплазия клеток эпителия языка, имеющая достоверное отличие с исходным уровнем (табл. 3), а у одной кры-

Т а б л и ц а 3. **Выраженность (баллы) гистопатологических изменений СОРП нижней губы у крыс в зависимости от длительности экспериментального воздействия**

T a b l e 3. **Severity (scores) of histopathological changes in the rat lower lip oral mucosa depending on the experimental exposure duration**

Время от начала экспериментального воздействия, недели	4-НХО					4-НХО + 3D				
	0	1	2	3	Сумма баллов	0	1	2	3	Сумма баллов
4	10	–	–	–	–	10	–	–	–	–
8	10	–	–	–	–	8	2	–	–	1
12	8	2	–	–	2	–	9	1	–	$11^{*,\Omega}$
16	7	2	1	–	4	–	7	3	–	$13^{*,\Omega}$
20	4	3	2	–	7	–	5	4	1	$16^{*,\Omega}$
24	3	2	2	1	9	–	3	5	2	$19^{*,\Omega}$
28	–	3	2	2	13	–	1	5	4	$23^{*,\Omega}$

П р и м е ч а н и е. * – тест Wilcoxon ($p < 0,05$ от исходного уровня и/или результатов предыдущего исследования); $^{\Omega}$ – тест Fisher ($p < 0,05$ между исследуемыми группами).

сы – легкая дисплазия, а также незначительное расширение сосудов и инфильтрация полиморфными клетками подслизистой основы. Схожие результаты были получены S. Niwa, D. Kanojia с соавт. [21, 22].

У животных второй опытной группы через 8 недель после начала эксперимента гиперплазия эпителия нижней губы была выявлена у 20 % крыс, а также наблюдались незначительное полнокровие сосудов и полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация в подслизистой (табл. 3).

На 12-й неделе выпаивания раствора 4-НХО у 50 % крыс отмечались следующие изменения эпителиального слоя слизистой оболочки языка: интенсивный гиперкератоз, акантолиз клеток шиповатого слоя, гиперплазия. Ядерный гиперхроматоз и полиморфизм клеток базального и шиповатого слоя, удлинение и расширение эпителиальных выростов в собственную пластинку (акантоз), что характерно для легкой и средней степени дисплазии, выявлены у 4 животных.

Гиперпластические изменения и гиперкератоз в эпителиальном слое слизистой оболочки нижней губы в данный период исследования наблюдались только у 20 % подопытных животных, а легкая степень дисплазии – у одного из них.

Таким образом, по сравнению с предыдущим сроком исследования не только увеличилось количество животных с поражением СОРП, но и возросла тяжесть самих патологических процессов (только языка, но не нижней губы) (табл. 3).

Желаемые результаты экспериментального моделирования были достигнуты у всех животных второй опытной группы (4-НХО + 3D-устройство) через 12 недель после начала эксперимента. При гистологическом исследовании слизистой нижней губы отмечались выраженный гиперкератоз и гиперплазия, а также диспластические изменения легкой и средней степени (табл. 3, рис. 5).

На 16-й неделе у животных первой группы цитологические и архитектурные изменения в эпителии слизистой оболочки языка грызунов были более выражены и варьировались от легкой (у 2 животных) до тяжелой (у 1) гиперплазии клеток. Также наблюдались акантоз, беспорядочное расположение эпителиоцитов с потерей их полярности, наличие клеток с клеточным и ядерным полиморфизмом, увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением и ядерной гиперхромией, что указывает на усиление дисплазии (рис. 6).

По данным некоторых авторов, диспластические изменения эпителия языка у лабораторных крыс при выпаивании раствора 4-НХО наблюдались с 14–16-й недели эксперимента [4].

В то же время в слизистой оболочке нижней губы крыс вышеперечисленные процессы были менее заметны – у 4 животных наблюдалась только незначительная гиперплазия эпителия, из них у 3 – легкая и средней степени дисплазия (см. табл. 3).

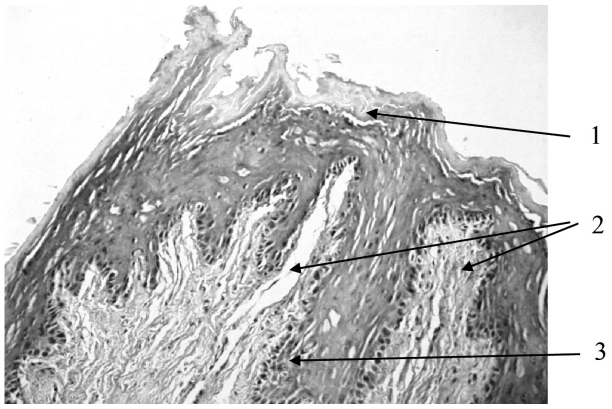


Рис. 5. Слизистая оболочка нижней губы крысы на 12-й неделе выпаивания раствора 4-НХО (*1* – гиперкератоз, *2* – ядерная гиперхромия и полиморфизм эпителиоцитов, *3* – акантоз). Окраска гематоксилином и эозином. ×200

Fig. 5. Mucous membrane of the rat lower lip on the 12th week of soldering the solution 4-NQO (*1* – hyperkeratosis, *2* – nuclear hyperchromia and epithelial cell polymorphism, *3* – acanthosis). Hematoxylin and eosin stained. ×200

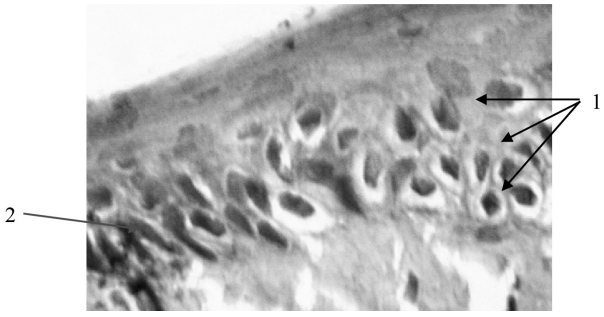


Рис. 6. Слизистая оболочка внутренней поверхности нижней губы крысы. Средняя степень дисплазии (*1* – ядерный полиморфизм, *2* – гиперплазия базальных клеток). Окраска гематоксилином и эозином. ×1000

Fig. 6. Mucous membrane of the inner surface of the rat lower lip. Moderate degree of dysplasia (*1* – nuclear polymorphism, *2* – basal cell hyperplasia). Hematoxylin and eosin stained. ×1000

У крыс второй опытной группы (4-НХО + 3D-устройство) через 16 недель после начала эксперимента в слизистой оболочке нижней губы гиперпластические изменения были выражены менее значимо, а дисплазия была от легкой (у 7 крыс) до средней (у 3 крыс) степени выраженности (табл. 3).

Начиная с 20-й недели эксперимента нами обнаружено достоверное увеличение относительно предыдущего срока исследования гистопатологических изменений СОРП крыс первой опытной группы. Гиперплазия эпителия слизистой оболочки нижней губы была обнаружена у 60 % животных, языка – у 100 %. Диспластические изменения эпителиоцитов у грызунов были более выражены в слизистой оболочке языка (у 8 животных) – от легкой до тяжелой формы. В слизистой оболочке нижней губы крыс отмечалась слабая и/или умеренная дисплазия эпителия (табл. 3).

В эти же сроки у крыс второй опытной группы (4-НХО + 3D-устройство) наблюдалась выраженность гиперплазии и дисплазии эпителия слизистой оболочки нижней губы, которая продолжала нарастать.

Необходимо отметить, что к 20-й неделе в группе животных, выпаиваемых 4-НХО, погибла 1 крыса, к 24-й – 2, к 28-й – 3 крысы.

С 24-й недели у всех животных первой опытной группы определяли дисплазию эпителия языка разной степени, из них у 4 – выраженную. Эпителий слизистой оболочки нижней губы был поражен у 70 % грызунов, причем у одной крысы отмечали тяжелую дисплазию (табл. 3). Полученные нами данные согласуются с результатами исследований Choi с соавт., согласно которым уже к 22-й неделе выпаивания раствора 4-НХО у 15,6 % крыс развивается гиперпластические, у 40,6 % – диспластические изменения эпителия слизистой языка [18].

У крыс второй опытной группы с 24-й недели тяжелая дисплазия выявлена в двух случаях на слизистой нижней губы (табл. 3, рис. 7). В СО языка патологических изменений не выявлено.

В 28 недель степень тяжести дисплазии нарастала. Данные изменения характеризовались расширением базального слоя эпидермиса, хаотичностью расположения клеток с признаками атипии (гиперхромность и полиморфизм ядер, наличием кератиноцитов с аномальными фигурами митоза), потерей их полярности, наличием акантолиза, дискератоза, акантоза. В двух наблюдениях нельзя было исключить малигнизации (табл. 3).

При сравнении выраженности гистопатологических изменений у крыс за весь период воздействия на СОРП раствора 4-НХО с питьевой водой было установлено, что гиперплазия и дисплазия клеток эпителия СО языка развивались быстрее, чаще и были более выраженными, чем эпителия нижней губы. Вероятно, это обусловлено тем, что при выпаивании язык больше контактирует с канцерогеном. В свою очередь, чаще гистопатологические изменения локализовались на корне языка, что из-за анатомического расположения затрудняет доступ к местному лечению и визуальной оценке его результатов.

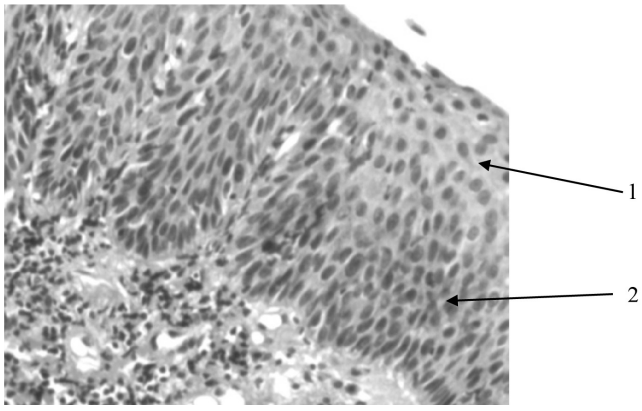


Рис. 7. Тяжелая дисплазия эпителия слизистой оболочки языка крысы на 24-й неделе применения раствора 4-НХО (*1* – дискератоз, *2* – полиморфизм и гиперхромность ядер). Окраска гематоксилином и эозином. ×200

Fig. 7. Severe epithelium dysplasia of the mucous membrane of the rat tongue on the 24th week of application of the solution 4-HCO (*1* – dyskeratosis, *2* – polymorphism and hyperchromic nuclei). Hematoxylin and eosin stained. ×200

Таким образом, сочетанное местное применение канцерогена и длительной механической травматизации 3D-устройством позволило снизить общетоксическое воздействие канцерогена и значительно уменьшить сроки развития у животных патологических изменений СОРП. Полученные результаты продемонстрировали в динамике гистопатологические изменения в слизистой оболочке – от нормального эпителия до гиперплазии, гиперкератоза и дисплазии разной степени тяжести, что характерно для предопухолевых поражений СОРП.

Заключение. Разработан способ экспериментального моделирования предопухолевых поражений СОРП, включающий сочетанное местное воздействия канцерогеном (раствор (50 мг/мл) 4-НХО) и 3D-устройством с травмирующим элементом на СО нижней губы крысы. Данный способ имеет следующие преимущества перед существующими моделями: развитие гиперплазии и дисплазии эпителия СО нижней губы достигается через 12 недель у 100 % животных, а в группе сравнения – у 20 % крыс ($p < 0,05$); отсутствие поражения канцерогеном других органов ЖКТ, на что указывает отсутствие снижения прироста живой массы тела до развития требуемых от экспериментальной модели изменений СОРП ($p < 0,05$); визуально доступная локализация на СО нижней губы патологических изменений эпителия, а в группе сравнения – на корне языка, что необходимо для доклинических исследований и обоснования использования новых методов лечения; возможность многократного воспроизведения 3D-устройства с травмирующим элементом с исходно заданными параметрами. Полученные результаты продемонстрировали в динамике гистопатологические изменения в слизистой оболочке – от нормального эпителия до гиперплазии, гиперкератоза и дисплазии разной степени тяжести, что характерно для предопухолевых поражений СОРП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Warnakulasuriya, S. Oral cancer screening: past, present, and future / S. Warnakulasuriya, A. R. Kerr // J. Dent. Res. – 2021. – Vol. 100, N 12. – P. 1313–1320. https://doi.org/10.1177/00220345211014795

2. Experimental tongue carcinoma of rats induced by oral administration of 4-nitroquinoline 1-oxide (4NQO) in drinking water / M. Ohne [et al.] // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. – 1985. – Vol. 59, N 6. – P. 600–607. https://doi.org/10.1016/0030-4220(85)90189-6

3. Comparison of integrated genotoxicity endpoints in rats after acute and subchronic oral doses of 4-nitroquinoline-1-oxide / D. J. Roberts [et al.] // Environ. Mol. Mutagen. – 2016. – Vol. 57, N 1. – P. 17–27. https://doi.org/10.1002/em.21981

4. Histomorphologic and morphometric changes in minor salivary glands of the rat tongue during 4-nitroquinoline 1-oxide-induced carcinogenesis / M. Vered [et al.] // Oral Oncol. – 2003. – Vol. 39, N 5. – P. 491–496. https://doi.org/10.1016/s1368-8375(03)00011-3

5. Иммуногистохимическая оценка изменений в тканях пародонта у экспериментальных животных с остеопорозом костного скелета / С. В. Сирак [и др.] // Мед. вестн. Север. Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 681–685.

6. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and susceptibility to oral cavity cancer / M. Hahn [et al.] // Oral Oncol. – 2002. – Vol. 38, N 5. – P. 486–490. https://doi.org/10.1016/s1368-8375(01)00086-0

7. Способ моделирования экспериментального язвенного поражения слизистой оболочки рта : пат. BY 21020 / И. С. Кармалькова [и др.]. – Опубл. 30.04.2017.

8. Изучение корреляционной связи между клиническими проявлениями воспалительных заболеваний пародонта и микробиомом пародонтопатогенной микрофлоры у молодых представителей смешанной популяции Европейского региона / Е. А. Тихомирова [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 433–444.

9. Влияние местного УФ-облучения на течение экспериментального язвенного стоматита / П. Т. Максименко [и др.] // Терапевтическая стоматология : респ. межвед. сб. / Науч. мед. о-во стоматологов УССР. – Киев, 1982. – Вып. 17. – С. 89–94.

10. Distinct TRPV1- and TRPA1-based mechanisms underlying enhancement of oral ulcerative mucositis-induced pain by 5-fluorouracil / K. Yamaguchi [et al.] // Pain. – 2016. – Vol. 157, N 5. – P. 1004–1020. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000498

11. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes [Electronic resource] // Council of Europe: Strasbourg. – 51 p. – Mode of access: https://rm.coe.int/168007a67b. – Date of access: 04.09.2022.

12. The effect of magnetophototherapy on morphological changes of tissues of pathologically changed periodontium / S. P. Rubnikovich [et al.] // Med. News North Caucasus. – 2017. – Vol. 12, N 3. – P. 303–307. https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12095

13. Морфологические изменения в тканях периодонта лабораторных животных при применении мезенхимальных стволовых клеток / С. П. Рубникович [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2021. – Т. 17, № 4. – С. 441–451.

14. Санитарные правила и нормы 2.1.2.12-18-2006 «Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (виварием)» [Электронный ресурс] : постановление от 31.10.2006 г., № 131. – Режим доступа: https://www.vsmu.by/downloads/vivary/viv_SanPin %202.1.2.12.pdf. – Дата доступа: 03.09.2022.

15. Application of cytology and molecular biology in diagnosing premalignant or malignant oral lesions / R. Mehrotra [et al.] // Mol. Cancer. – 2006. – Vol. 5. – Art. 11. https://doi.org/10.1186/1476-4598-11-57

16. Экспериментальное обоснование применения мезенхимальных стволовых клеток для восстановления тканей периодонта / Ю. Л. Денисова [и др.] // Мед. вестн. Север. Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 3. – С. 333–337.

17. Evaluation of exfoliative cytology in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions: A cytomorphometric analysis / R. Verma [et al.] // Dent. Res. J. (Isfahan). – 2015. – Vol. 12, N 1. – P. 83–88. https://doi.org/10.4103/1735-3327.150339

18. Chemopreventive efficacy of all-trans-retinoic acid in biodegradable microspheres against epithelial cancers: Results in a 4-nitroquinoline 1-oxide-induced oral carcinogenesis model / Y. Choi [et al.] // Int. J. Pharmaceutics. – 2006. – Vol. 320, N 1–2. – P. 45–52. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.04.003

19. Ribeiro, D. A. Gingival Changes in Wistar Rats after Oral Treatment with 4-Nitroquinoline 1-Oxide / D. A. Ribeiro, D. M. F. Salvadori // Eur. J. Dentistry. – 2007. – Vol. 1, N 3. – P. 152–157.

20. Alleviative role of rutin against 4-nitroquinoline-1-oxide (4-NQO) provoked oral squamous cell carcinoma in experimental animal model / P. Thandavamoorthy [et al.] // J. Pharm. Res. – 2014. – Vol. 8, N 7. – P. 899–906.

21. Niwa, S. Alteration of pRb expression in the development of rat tongue carcinoma induced by 4-NQO / S. Niwa, S. Ueno, R. Shirasu // Oral Oncol. – 2001. – Vol. 37, N 7. – P. 579–585. https://doi.org/10.1016/s1368-8375(00)00141-x

22. Kanojia, D. 4-Nitroquinoline-1-oxide induced experimental oral carcinogenesis / D. Kanojia, M. M. Vaidya // Oral Oncol. – 2006. – Vol. 42, N 7. – P. 655–667. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.10.013

References

1. Warnakulasuriya S., Kerr A. R. Oral cancer screening: past, present, and future. *Journal of Dental Research*, 2021, vol. 100, no. 12, pp. 1313–1320. https://doi.org/10.1177/00220345211014795

2. Ohne M., Satoh T., Yamada S., Takai H. Experimental tongue carcinoma of rats induced by oral administration of 4-nitroquinoline 1-oxide (4NQO) in drinking water. *Oral Surgery*, *Oral Medicine*, *Oral Pathology*, 1985, vol. 59, no. 6, pp. 600–607. https://doi.org/10.1016/0030-4220(85)90189-6

3. Roberts D. J., McKeon M., Xu Y., Stankowski L. F. Jr. Comparison of integrated genotoxicity endpoints in rats after acute and subchronic oral doses of 4-nitroquinoline-1-oxide. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2016, vol. 57, no. 1, pp. 17–27. https://doi.org/10.1002/em.21981

4. Vered M., Daniel N., Hirshberg A., Dayan D. Histomorphologic and morphometric changes in minor salivary glands of the rat tongue during 4-nitroquinoline 1-oxide-induced carcinogenesis. *Oral Oncology*, 2003, vol. 39, no. 5, pp. 491–496. https://doi.org/10.1016/s1368-8375(03)00011-3

5. Sirak S. V., Rubnikovich S. P., Shchetinin E. V., Perikova M. G., Petrosyan G. G., Bykova N. I., Kobylkina T. L., Didenko M. O. Immunohistochemical evaluation of changes in periodontal tissues in experimental animals with bone skeleton osteoporosis. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of North Caucasus*, 2019, vol. 14, no. 4, pp. 681–685 (in Russian).

6. Hahn M., Hagedorn G., Kuhlisch E., Schackert H. K., Edkelt U. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and susceptibility to oral cavity cancer. *Oral Oncology*, 2002, vol. 38, no. 5, pp. 486–490. https://doi.org/10.1016/s1368-8375(01)00086-0

7. Karmalkova I. S., Kazeko L. A., Yudina O. A., Mostovnikov A. V. *Method for modeling experimental ulcerative lesions of the oral mucosa*: patent. Publ. 30.04.2017 (in Russian).

8. Tikhomirova E. A., Zudina I. V., Slazhneva E. S., Orekhova L. Yu., Denisova Yu. L., Rubnikovich S. P., Loboda E. S., Atrushkevich V. G. Study of the correlation between the clinical manifestations of the inflammatory periodontal diseases and the microbiome of periodontal pathogenic microflora in young representatives of a mixed population of the European region. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 433–444 (in Russian).

9. Maksimenko P. T., Skripnikova T. P., Kindii D. E., Pavlyuchenko V. F. Influence of local UV irradiation on the course of experimental ulcerative stomatitis. *Terapevticheskaya stomatologiya: respublikanskii mezhvedomstvennyi sbornik. Vypusk 17* [Therapeutic dentistry: republican interdepartmental collection. Iss. 17]. Kiev, 1982, pp. 89–94 (in Russian).

10. Yamaguchi K., Ono K., Hitomi S., Ito M., Nodai T., Goto T. [et al.]. Distinct TRPV1- and TRPA1-based mechanisms underlying enhancement of oral ulcerative mucositis-induced pain by 5-fluorouracil. *Pain*, 2016, vol. 157, no. 5, pp. 1004–1020. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000498

11. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. *Council of Europe, Strasbourg.* 51 p. Available at: https://rm.coe.int/168007a67b (accessed 04.09.2022).

12. Rubnikovich S. P., Maizet A. I., DenisovaYu. L., Kopylova I. A., Avanesyan R. A. The effect of magnetophototherapy on morphological changes of tissues of pathologically changed periodontium. *Medical News of North Caucasus*, 2017, vol. 12, no. 3, pp. 303–307. https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12095

13. Rubnikovich S. P., Sirak S. V., Denisova Y. L., Andreeva V. A., Kuzmenko I. S., Khomich I. S., Volotovsky I. D. Morphological changes in periodontal tissues in laboratory animals using mesenchymal stem cells. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 17, no. 4, pp. 444–451 (in Russian).

14. S*anitary rules and norms 2.1.2.12-18-2006 "Arrangement, equipment and maintenance of experimental biological clinics (vivariums)": resolution of 10.31.2006, No 131.* Available at: https://www.vsmu.by/downloads/vivary/viv_SanPin %20 2.1.2.12.pdf (accessed 03.09.2022) (in Russian).

15. Mehrotra R., Gupta A., Singh M., Ibrahim R. Application of cytology and molecular biology in diagnosing premalignant or malignant oral lesions. *Molecular Cancer*, 2006, vol. 5, art. 11. https://doi.org/10.1186/1476-4598-11-57

16. Denisova, Yu. L., Sirak S. V., Rubnikovich S. P., Andreeva V. A., Kuz'menko E. V., Khomich I. S., Volotovskii I. D., Vladimirskaya T. E. Experimental substantiation of mesenchymal stem cell application for the restoration of periodontal tissue. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of North Caucasus,* 2020, vol. 15, no. 3, pp. 333–337 (in Russian).

17. Verma R., Singh A., Badni M., Chandra A., Gupta S., Verma R. Evaluation of exfoliative cytology in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions: A cytomorphometric analysis. *Dental Research Journal (Isfahan)*, 2015, vol. 12, no. 1, pp. 83–88. https://doi.org/10.4103/1735-3327.150339

18. Choi Y., Kim S.Y., Park K., Yang J., Cho K.-J., Kwon H. J., Byun Y. Chemopreventive efficacy of all-trans-retinoic acid in biodegradable microspheres against epithelial cancers: Results in a 4-nitroquinoline 1-oxide-induced oral carcinogenesis model. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, vol. 320, no. 1–2, pp. 45–52. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.04.003

19. Ribeiro D. A., Salvadori D. M. F. Gingival Changes in Wistar Rats after Oral Treatment with 4-Nitroquinoline 1-Oxide. *European Journal of Dentistry*, 2007, vol. 1, no. 3, pp. 152–157.

20. Thandavamoorthy P. Alleviative role of rutin against 4-nitroquinoline-1-oxide (4-NQO) provoked oral squamous cell carcinoma in experimental animal model. *Journal of Pharmacy Research*, 2014, vol. 8, no. 7, pp. 899–906.

21. Niwa S., Ueno S., Shirasu R. Alteration of pRb expression in the development of rat tongue carcinoma induced by 4-NQO. *Oral Oncology*, 2001, vol. 37, no. 7, pp. 579–585. https://doi.org/10.1016/s1368-8375(00)00141-x

22. Kanojia D., Vaidya M. M. 4-Nitroquinoline-1-oxide induced experimental oral carcinogenesis. *Oral Oncology*, 2006, vol. 42, no. 7, pp. 655–667. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.10.013

Информация об авторах

Карпук Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, доцент. Витебский государственный медицинский университет (пр-т Фрунзе, 27, 210009, г. Витебск, Республика Беларусь). E-mail: ms.karpuk@mail.ru. https://orcid.org/0000-0001-9991-7034

Рубникович Сергей Петрович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, ректор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: rubnikovich@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-7450-3757

Медведев Михаил Николаевич – канд. мед. наук, доцент. Витебский государственный медицинский университет (пр-т Фрунзе, 27, 210009, г. Витебск, Республика Беларусь). E-mail: md_mikhail68@mail.ru. http://orcid.org/0000-0003-3016-1967

Information about the authors

Natalia A. Karpuk – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Vitebsk State Medical University (27, Frunze Ave., 210009, Vitebsk, Republic of Belarus). E-mail: ms.karpuk@mail.ru. https://orcid.org/0000-0001-9991-7034

Sergey P. Rubnikovich – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Rector. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rubnikovichs@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-7450-3757

Mikhail N. Medvedev – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Vitebsk State Medical University (27, Frunze Ave., 210009, Vitebsk, Republic of Belarus). E-mail: md_mikhail68@mail.ru. http://orcid.org/0000-0003-3016-1967

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.831-009.81:303.052
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-82-88

Поступила в редакцию 13.05.2022
Received 13.05.2022

В. А. Лукашевич[1], В. В. Пономарев[1], С. В. Губкин[2], М. И. Тарасевич[3], С. М. Манкевич[1]

[1]Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь
[2]Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь
[3]2-я городская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ АДАПТИВНОЙ КИНЕМАТИКИ

Аннотация. Проведено обследование здоровых лиц (n = 90) в стандартизированных условиях средового окружения с применением методики оценки адаптивной кинематики в виде батареи постуральных тестов. Разработана модель адаптивной кинематики здоровых лиц, устойчивая к персональным (возрастным и антропометрическим) неопределенностям. В качестве релевантных параметров, положенных в основу разработанной биомеханической модели, использованы 34 критерия, выделенные из общего пула 170 показателей.

Ключевые слова: адаптивная кинематика, параметры адаптивной кинематики, биомеханический анализ, биомеханика, адаптивная кинезитерапия

Для цитирования: Специфические паттерны адаптивной кинематики / В. А. Лукашевич [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 82–88. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-82-88

Vladislav A. Lukashevich[1], Vladimir V. Ponomarev[1], Sergey V. Gubkin[2], Mechislav I. Tarasevich[3], Svetlana M. Mankevich[1]

[1]Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus
[2]Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus
[3]2nd City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

SPECIFIC PATTERNS OF ADAPTIVE HUMAN KINEMATICS

Abstract. A study of healthy individuals (n = 90) was carried out under standardized environmental conditions using tests of adaptive kinematics in the form of a battery of postural tests. A model of adaptive kinematics of healthy individuals, resistant to personal (age and anthropometric) uncertainties, has been developed. 34 criteria selected from a total pool of 170 indicators were used as relevant parameters underlying the developed biomechanical model.

Keywords: adaptive kinematics, parameters of adaptive kinematics, biomechanical analysis, biomechanics, adaptive kinesitherapy

For citation: Lukashevich V. A., Ponomarev V. V., Gubkin S. V., Tarasevich M. I., Mankevich S. M. Specific patterns of adaptive human kinematics. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 82–88 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2023-20-1-82-88

Введение. Одной из причин, оказывающих влияние на адаптивную кинематику (АДК) пожилого человека, является инфаркт головного мозга (ИГМ) [1–3]. Считается, что клинический анализ АДК у пожилых лиц с ИГМ усложняется по причине сформированных ранее двигательных девиаций в виде персонализированных патобиомеханических паттернов [4–6]. Подобная специфика моторных наслоений обусловливает необходимость обработки большого объема данных с целью поиска релевантных корреляционных связей [7, 8]. В ходе проведения физической реабилитации происходит неселективное восстановление нарушенных нейромышечных скелетных и связанных с движением функций, имевших место ранее и развившихся после мозговой катастрофы, что также затрудняет принятие обоснованного решения об эффективности проводимой терапии [3, 9–11].

Ранее описанные закономерности распределения параметров АДК в инвариантной среде представляли собой сложные для обработки и клинической трактовки массивы данных [12–15].

Цель исследования – разработать модель адаптивной кинематики, устойчивую к персональным (возрастным и антропометрическим) неопределенностям.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 90 добровольцев с правосторонним ведущим кинематическим звеном в возрасте 18,8 [16,8/20,8] года (данные

представлены в виде медианы (Me), верхнего (UQ) и нижнего (LQ) квартилей – Me [UQ/LQ]). Соотношение мужчин и женщин составляло 5:4. Антропометрические параметры имели следующие показатели: рост – 171,8 [179,2/164,8] см, масса тела – 65,3 [76,6/58,5] кг. Все участники исследования подписывали информированное согласие. Критерии исключения из исследования – превышение одного из показателей нарушения скелетных функций (нейромышечных и сенсорных), связанных с болью, более чем на 16 %. Расчет показателей производился автоматически с применением разработанного ранее мобильного приложения (https://getwoex.wixsite.com/checkin) [16].

В ходе исследования всем добровольцам проводился анализ адаптивной кинематики в виде батареи тестов, выполняемых в стандартизированных условиях средового окружения с применением технологии дистанционного захвата движений и реконструкции скелетной модели. Стандартизация, или средовая инвариативность, достигалась за счет выполнения следующих условий: 1) использование навигационного коврика с разметкой, соответствующей заданию теста; 2) выполнение всех заданий в вертикальном положении; 3) получение испытуемыми одинаковой вводной информации о тестовом задании в виде видеоряда с образцом выполнения теста; 4) нахождение всех испытуемых на расстоянии 2 м от монитора; 5) использование в качестве заданий диагностической батареи, состоящей из 5 тестов. Так, при выполнении теста фронтальной стабильности (ТФС) совершались перемещения правой и левой нижней конечности в сторону на разную длину, при выполнении теста сагиттальной стабильности (ТСС) – перемещения нижних конечностей вперед и назад. При выполнении теста пространственной ориентации (ТПО) перемещения стоп выполнялись на тот ориентир навигационного коврика, который подсвечивался красным цветом на экране монитора. При этом во время тестирования визуализируемое рабочее пространство монитора выполняло поворот по часовой и против часовой стрелки, что требовало принятия решения о месте постановки ноги на соответствующий маркер навигационного коврика. При выполнении теста идентификации стимула (ТИС) перемещения правой и левой стоп осуществлялись на тот ориентир навигационного коврика, который подсвечивался на экране монитора красным цветом. Другие маркеры навигационного коврика в произвольном режиме подсвечивались лиловым и синим цветом и являлись визуальными помехами. Выполнение теста шаговой локомоции (ТШЛ) было сопряжено с подъемом правой и левой нижних конечностей вверх на разную высоту.

В качестве диагностического инструмента применялся костюм TESLASUIT (производства Республики Беларусь, УП «ВРТЭК») с интегрированными в него инерциальными сенсорами [12–15]. Во время тестовых заданий в непрерывном режиме от инерциальных сенсоров костюма информация в виде кватернионов поступала в блок компьютерной обработки, где фиксировались пространственные координаты каждого сенсора. На основе полученных данных рассчитывались параметры времени активной фазы (ВАФ), средней угловой девиации (СУД) суставных звеньев пояса нижних конечностей, а также интегральные параметры инерциальной кинематики (ИК) нижних конечностей. При этом префиксом в скобках под цифрой 1 обозначалась принадлежность кинематического элемента к левой стороне, а 2 – к правой. В первых двух группах параметров после основного сокращения использовалось дополнительное: ТБС – тазобедренный сустав, КС – коленный сустав и ГС – голеностопный сустав. Во второй группе параметров конечным префиксом обозначалась принадлежность регистрируемого параметра к sg – сагиттальной плоскости (СГП), fr – фронтальной плоскости (ФРП) и hr – горизонтальной плоскости. Для инерциальных параметров использовали префиксы, характеризующие спектральный диапазон в герцах.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ Statistica 12.6 (разработчик Dell, США). После оценки распределения полученных данных методом Шапиро–Уилко для показателей, соответствующих нормальному распределению, применяли параметрические методы анализа, для не соответствующих нормальности – непараметрические статистические методы. Критерием достоверности принималось значение $p \leq 0{,}05$. Обработка массивов данных, полученных от инерциальных датчиков, с последующей реконструкцией скелетной модели тела и расчетом показателей адаптивной кинематики осуществлялось в приложении Python (разработчик Python Software Foundation, США). Математическое моделирование скелетной модели выполнялось на основе программного продукта OpenSim (открытая платформа версии 4,1)

с учетом собственных изменений и собственной процедуры калибровки (частота дискретизации данных – 30 Гц).

Результаты и их обсуждение. Полученные в ходе постурального и динамического тестирования результаты АДК представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. **Параметры адаптивной кинематики при выполнении постуральных и динамических тестов**

T a b l e 1. **Parameters of adaptive kinematics when performing postural and dynamic tests**

Показатель	ТФС			ТСС			ТПО			ТИС			ТШЛ		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
ВАФТБС (1)	4,6	4,2	5,0	16,7	15,4	19,4	18,3	16,7	20,5	15,7	14,2	17,1	7,8	7,2	8,4
ВАФТБС (2)	1,0	0,9	1,0	3,6	3,3	4,1	3,4	3,1	3,9	2,8	2,5	3,1	4,8	4,3	5,2
ВАФКС (1)	2,7	2,5	2,9	10,3	9,8	12,2	14,0	12,7	15,6	12,0	10,9	13,1	6,2	5,7	6,9
ВАФКС (2)	3,3	3,0	3,8	12,7	11,9	15,0	18,1	16,6	19,7	15,1	13,8	16,5	9,5	8,7	10,3
ВАФГС (1)	1,4	1,2	1,5	2,1	2,0	2,5	1,4	1,3	1,6	1,2	1,1	1,4	4,5	4,1	4,9
ВАФГС (2)	2,6	2,4	2,9	4,5	4,1	5,2	3,7	3,3	4,0	3,1	2,8	3,4	5,6	5,1	6,0
СУДТБС (1) sg	3,9	3,6	4,2	6,4	5,9	7,5	6,1	5,5	6,8	5,2	4,7	5,8	7,7	7,0	8,5
СУДТБС (1) fr	1,4	1,2	1,5	1,4	1,3	1,7	0,7	0,7	0,8	0,6	0,6	0,7	4,8	4,3	5,2
СУДТБС (1) hr	3,2	2,9	3,6	3,3	3,0	3,9	2,2	2,0	2,4	1,7	1,6	2,0	6,2	5,6	6,9
СУДТБС (2) sg	4,3	3,9	4,8	4,4	4,1	5,1	3,4	3,1	3,9	2,7	2,5	3,1	9,6	8,8	10,3
СУДТБС (2) fr	1,1	1,0	1,2	5,9	5,4	6,9	1,1	1,0	1,2	0,9	0,8	1,0	4,3	3,9	4,8
СУДТБС (2) hr	2,7	2,5	2,9	14,7	13,7	17,0	3,2	2,9	3,6	2,6	2,4	2,9	5,7	5,1	6,1
СУДКС (1) sg	3,9	3,6	4,2	16,3	15,2	19,3	5,4	4,9	5,9	4,4	4,0	4,9	7,4	6,8	8,0
СУДКС (2) sg	0,8	0,7	0,9	5,4	4,9	6,2	1,0	0,9	1,0	0,8	0,8	1,0	4,4	3,9	4,9
СУДГС (1) sg	2,4	2,2	2,6	10,7	9,8	12,5	3,3	3,0	3,7	2,6	2,5	2,9	5,3	4,8	5,9
СУДГС (2) sg	3,1	2,8	3,4	11,8	10,9	13,6	4,6	4,2	5,0	3,8	3,4	4,1	6,1	5,6	6,7
ИКБ (2) 1-5	1,4	1,2	1,5	4,5	4,2	5,2	3,5	3,2	3,7	2,9	2,6	3,0	4,7	4,2	4,9
ИКБ (2) 6-10	3,7	3,4	4,0	11,3	10,5	13,4	13,8	12,6	15,1	11,3	10,2	12,3	5,6	5,1	6,2
ИКБ (2) 11-15	4,6	4,2	4,9	16,5	15,2	19,2	18,1	16,5	20,3	15,5	14,1	16,9	7,8	7,1	8,3
ИКБ (1) 1-5	1,0	0,9	1,0	3,6	3,3	4,1	3,4	3,1	3,9	2,8	2,5	3,1	4,8	4,3	5,1
ИКБ (1) 6-10	2,7	2,4	2,9	10,2	9,7	12,0	13,9	12,6	15,4	11,8	10,8	13,0	6,1	5,6	6,8
ИКБ (1) 11-15	3,3	3,0	3,8	12,6	11,7	14,8	17,9	16,4	19,5	14,9	13,7	16,3	9,4	8,6	10,2
ИКГ (2) 1-5	1,4	1,2	1,5	2,0	1,9	2,4	1,4	1,3	1,6	1,2	1,1	1,4	4,5	4,1	4,9
ИКГ (2) 6-10	2,6	2,3	2,9	4,5	4,1	5,1	3,7	3,3	4,0	3,1	2,8	3,4	5,5	5,0	5,9
ИКГ (2) 11-15	3,9	3,6	4,2	6,3	5,8	7,5	6,0	5,4	6,7	5,1	4,7	5,7	7,7	6,9	8,4
ИКГ (1) 1-5	1,4	1,2	1,5	1,4	1,3	1,6	0,7	0,7	0,8	0,6	0,6	0,7	4,8	4,3	5,1
ИКГ (1) 6-10	3,2	2,9	3,6	3,3	3,0	3,9	2,1	1,9	2,3	1,6	1,6	1,9	6,1	5,5	6,8
ИКГ (1) 11-15	4,3	3,9	4,8	4,4	4,1	5,0	3,4	3,1	3,9	2,7	2,5	3,1	9,5	8,7	10,2
ИКС (2) 1-5	1,1	1,0	1,2	5,8	5,3	6,8	1,1	1,0	1,2	0,9	0,8	1,0	4,3	3,9	4,8
ИКС (2) 6-10	2,7	2,4	2,9	14,6	13,6	16,8	3,2	2,9	3,6	2,6	2,3	2,9	5,6	5,0	6,0
ИКС (2) 11-15	3,9	3,6	4,2	16,1	15,0	19,1	5,3	4,9	5,8	4,4	4,0	4,9	7,4	6,7	8,0
ИКС (1) 1-5	0,8	0,7	0,9	5,3	4,9	6,1	1,0	0,9	1,0	0,8	0,8	1,0	4,4	3,9	4,9
ИКС (1) 6-10	2,3	2,1	2,6	10,6	9,7	12,4	3,3	3,0	3,7	2,6	2,4	2,9	5,2	4,8	5,8
ИКС (1) 11-15	3,1	2,8	3,4	11,6	10,8	13,5	4,6	4,2	4,9	3,8	3,4	4,1	6,0	5,5	6,6

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2: ТФС – тест фронтальной стабильности; ТСС – тест сагиттальной стабильности; ТПО – тест пространственной ориентации; ТИС – тест идентификации стимула; ТШЛ – тест шаговой локомоции; ВАФ – время активной фазы; СУД – средняя угловая девиация; ИК – инерциальная кинематика; (1) – принадлежность кинематического элемента к левой стороне; (2) – принадлежность кинематического элемента к правой стороне; ТБС – тазобедренный сустав; КС – коленный сустав; ГС – голеностопный сустав; sg – сагиттальная плоскость; fr – фронтальная плоскость; hr – горизонтальная плоскость.

При статической обработке полученных данных установлено, что параметры АДК имеют ненормальное распределение. При оценке перспективной зависимости параметров АДК от антропометрических данных и возрастного фактора методом множественной нелинейной регрессии и методом ANOVA (MANOVA), а также с помощью корреляционного анализа установлен

ряд статистических закономерностей, согласно которым выделен ряд параметров АДК с отсутствующими перспективными связями с антропометрическими данными, а именно: ВАФТБС и ВАФКС – при выполнении ТФС; СУДТБС, СУДКС, СУДГС в СГП – при выполнении ТФС, ТСС, ТПО и ТШЛ; СУДКС и СУДГС в СГП – при выполнении ТИС; СУДТБС во ФРП – при выполнении ТИС; ИКБ, ИКГ, ИКС – при выполнении ТФС, ТПО, ТИС и ТШЛ.

В ходе исследования указанные параметры подвергались обработке методом дисперсионного анализа. В результате установлены статистически значимые связи, отражающие специфику АДК при пространственных перемещениях тела во ФРП в виде обратно пропорциональной зависимости суставной активности левых ТБС и КС, а также прямопропорциональной зависимости правого ТБС и обеих КС. Специфика АДК при фронтальных перемещениях тела определяется пропорциональной угловой подвижностью в СГП крупных суставов правой ноги и КС и ГС левой, а также активацией инерциальной кинематики всех элементов системы нижних конечностей.

В ходе исследования установлены закономерности АДК нижних конечностей при пространственных перемещениях тела в СГП, которые определяются наличием прямопропорциональной угловой подвижности в СГП крупных суставов правой ноги и КС и ГС левой. Данный паттерн идентичен с паттерном перемещений во ФРП.

В ходе исследования установлены закономерности АДК нижних конечностей при произвольных перемещениях тела в условиях пространственной неопределенности в виде пропорциональной угловой подвижности крупных суставов правой ноги и КС и ГС левой в СГП, а также активации инерциальной кинематики всех элементов локомоторной системы нижних конечностей.

В качестве одной из закономерностей АДК при произвольных перемещениях тела в условиях идентификации визуального стимула выявлена двусторонняя пропорциональная активация угловой подвижности ТБС во ФРП, а также КС и ГС в СГП, а при шаговой локомоции имела место пропорциональная угловая активация суставной подвижности всех крупных суставов правой ноги и КС и ГС левой в СГП с вариативной активацией инерциальной кинематики всех элементов локомоторной системы нижних конечностей.

Далее параметры АДК, отражающие специфику выполнения постуральных и динамических тестов, после проведения корреляционного анализа были сгруппированы, а релевантные показатели (показатели, специфичные для теста) обозначены как «+» (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. **Параметры адаптивной кинематики, релевантные для проведения оценки качества выполнения постуральных и динамических тестов**

T a b l e 2. **Adaptive kinematics parameters relevant for assessing the performance of postural and dynamic tests**

Показатель	ТФС	ТСС	ТПО	ТИС	ТШЛ
ВАФТБС (1)	+				
ВАФТБС (2)	+				
ВАФКС (1)	+				
ВАФКС (2)	+				
ВАФГС (1)					
ВАФГС (2)					
СУДТБС (1) sg		+			
СУДТБС (1) fr				+	
СУДТБС (1) hr					
СУДТБС (2) sg		+			
СУДТБС (2) fr				+	
СУДТБС (2) hr					
СУДКС (1) sg		+		+	
СУДКС (2) sg		+		+	
СУДГС (1) sg		+		+	
СУДГС (2) sg		+		+	
ИКБ (2) 1-5			+		
ИКБ (2) 6-10			+		

Окончание табл. 2

Показатель	ТФС	ТСС	ТПО	ТИС	ТШЛ
ИКБ (2) 11-15			+		
ИКБ (1) 1-5			+		
ИКБ (1) 6-10			+		
ИКБ (1) 11-15			+		
ИКГ (2) 1-5			+		
ИКГ (2) 6-10			+		
ИКГ (2) 11-15			+		
ИКГ (1) 1-5			+		
ИКГ (1) 6-10			+		
ИКГ (1) 11-15			+		
ИКС (2) 1-5			+		
ИКС (2) 6-10			+		
ИКС (2) 11-15			+		
ИКС (1) 1-5			+		
ИКС (1) 6-10			+		
ИКС (1) 11-15			+		

В результате проведенного анализа из 170 параметров АДК было выделено 34 релевантных показателя (специфичных для определенных перемещений тела в пространстве и не зависящих от антропометрических и возрастных неопределенностей). При этом группа показателей ВАФ являлась специфичной для ТСС, а группа показателей СУД – для ТСС и ТИС. Также установлено, что инерциальные показатели АДК являются специфичными для ТПО, в то время как применение ТШЛ можно считать нецелесообразным ввиду высоких корреляционных связей показателей АДК со всеми остальными тестами, что определяется спецификой их выполнения, связанной с подъемом нижних конечностей вверх.

Таким образом, в ходе проведения исследования выполнена оптимизация параметров АДК, основанная на исключении антропометрической неопределенности и взаимообусловленности. Установлено, что специфическими параметрами АДК, формирующейся при перемещениях тела преимущественно во ФРП, являются ВАФТБС, ВАФКС и ВАФГС, которые определяют специфический паттерн АДК (*«паттерн боковых перемещений»*) в виде обратно пропорциональной активности левого ТБС с гомолатеральным КС. Установлено, что специфическими параметрами АДК, формирующейся при перемещениях тела преимущественно в СГП, являются СУДТБС, СУДКС и СУДГС в СГП, которые определяют специфический паттерн АДК (*«паттерн дорзовентральных перемещений»*) в виде прямопропорциональной угловой подвижности в СГП крупных суставов правой ноги и КС и ГС левой. Установлено, что специфическими параметрами АДК, формирующейся при произвольных перемещениях тела в условиях пространственной неопределенности, являются ИКБ, ИКГ и ИКС, которые определяют специфический паттерн АДК (*«паттерн согласованных пространственных перемещений»*) в виде вариативной активации инерциальной кинематики всех локомоторных элементов нижних конечностей.

Заключение. Проведенное обследование здоровых лиц в стандартизированных условиях средового окружения (с применением тестов адаптивной кинематики в виде батареи постуральных тестов) позволило описать специфические паттерны адаптивной кинематики со статистически значимыми критериями устойчивости к возрастным и антропометрическим неопределенностям, обусловленные 34 релевантными показателями. Полученные результаты легли в основу создания модели АДК, устойчивой к персональным (возрастным и антропометрическим) неопределенностям.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Долгосрочные исходы мозгового инсульта в крупной городской популяции Беларуси / С. Д. Кулеш [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 93–101.

2. Katan, M. Global Burden of Stroke / M. Katan, A. Luft // Semin. Neurol. – 2018. – Vol. 38, N 2. – P. 208–211. https://doi.org/10.1055/s-0038-1649503

3. Performance-based everyday functioning after stroke: relationship with IADL questionnaire and neurocognitive performance / J. R. Sadek [et al.] // J. Int. Neuropsychol. Soc. – 2011. – Vol. 17, N 5. – P. 832–840. https://doi.org/10.1017/S1355617711000841

4. Mercier, C. Differences in the magnitude and direction of forces during a submaximal matching task in hemiparetic subjects / C. Mercier, A. M. Bertrand, D. Bourbonnais // Exp. Brain Res. – 2004. – Vol. 157, N 1. – P. 32–42. https://doi.org/10.1007/s00221-003-1813-x

5. Abnormal muscle coactivation patterns during isometric torque generation at the elbow and shoulder in hemiparetic subjects / J. P. Dewald [et al.] // Brain. – 1995. – Vol. 118, pt. 2. – P. 495–510. https://doi.org/10.1093/brain/118.2.495

6. Dewald, J. P. Abnormal joint torque patterns in the paretic upper limb of subjects with hemiparesis / J. P. Dewald, R. F. Beer // Muscle Nerve. – 2001. – Vol. 24, N 2. – P. 273–283. https://doi.org/10.1002/1097-4598(200102)24:2<273::aid-mus130>3.0.co;2-z

7. Gladstone, D. J. The Fugl-Meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties / D. J. Gladstone, C. J. Danells, S. E. Black // Neurorehabil. Neural Repair. – 2002. – Vol. 16, N 3. – P. 232–240. https://doi.org/10.1177/154596802401105171

8. Bushnell, C. D. Retrospective assessment of initial stroke severity: comparison of the NIH Stroke Scale and the Canadian Neurological Scale / C. D. Bushnell, D. C. Johnston, L. B. Goldstein // Stroke. – 2001. – Vol. 32, N 3. – P. 656–660. https://doi.org/10.1161/01.str.32.3.656

9. Bilateral assessment of functional tasks for robot-assisted therapy applications / M. J. Johnson [et al.] // Med. Biol. Eng. Comput. – 2011. – Vol. 49, N 10. – P. 1157–1171. https://doi.org/10.1007/s11517-011-0817-0

10. Test-retest reliability of robotic assessment measures for the evaluation of upper limb recovery / R. Colombo [et al.] // Neural. Syst. Rehabil. Eng. – 2014. – Vol. 22, N 5. – P. 1020–1029. https://doi.org/10.1109/TNSRE.2014.2306571

11. Stroke survivors control the temporal structure of variability during reaching in dynamic environments / M. Mukherjee [et al.] // Ann. Biomed. Eng. – 2013. – Vol. 41, N 2. – P. 366–376. https://doi.org/10.1007/s10439-012-0670-9

12. Феноменология инерциальной кинематики в структуре формирования двигательных адаптаций / В. А. Лукашевич [и др.] // Докл. БГУИР. – 2020. – Т. 18, № 5. – С. 62–70.

13. Новые возможности количественной оценки качественной структуры адаптивной кинематики / В. А. Лукашевич [и др.] // Мед. журн. – 2020. – № 4. – С. 69–77.

14. Лукашевич, В. А. Классификация моторных нарушений после инфаркта мозга по признаку особенностей адаптивной кинематики / В. А. Лукашевич, В. В. Пономарев // Междунар. неврол. журн. – 2020. – Т. 16, № 5. – С. 40–47.

15. Метод оценки адаптивной кинематики в эксперименте постурального тестирования / В. А. Лукашевич [и др.] // Новости мед.-биол. наук. – 2020. – Т. 20, № 2. – С. 6–15.

16. Лукашевич, В. А. Опыт применения мобильного приложения для оценки состояния опорно-двигательного аппарата / В. А. Лукашевич, Т. А. Морозевич-Шилюк, Г. Г. Лесив // Мир спорта. – 2021. – № 2. – С. 122–128.

References

1. Kulesh S. D., Filina N. A., Kostinevich T. M., Kletskova L. A., Savchenko M. E. Long-term outcomes of cerebral stroke in a large urban population of Belarus. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of Vitebsk State Medical University], 2011, vol. 10, no. 3, pp. 93–101 (in Russian).

2. Katan M., Luft A. Global Burden of Stroke. *Seminars in Neurology*, 2018, vol. 38, no. 2, pp. 208–211. https://doi.org/10.1055/s-0038-1649503

3. Sadek J. R., Stricker N., Adair J. C., Haaland K. Y. Performance-based everyday functioning after stroke: relationship with IADL questionnaire and neurocognitive performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2011, vol. 17, no. 5, pp. 832–840. https://doi.org/10.1017/S1355617711000841

4. Mercier C., Bertrand A. M., Bourbonnais D. Differences in the magnitude and direction of forces during a submaximal matching task in hemiparetic subjects. *Experimental Brain Research*, 2004, vol. 157, no. 1, pp. 32–42. https://doi.org/10.1007/s00221-003-1813-x

5. Dewald J. P., Pope P. S., Given J. D., Buchanan T. S., Rymer W. Z. Abnormal muscle coactivation patterns during isometric torque generation at the elbow and shoulder in hemiparetic subjects. *Brain*, 1995, vol. 118, pt. 2, pp. 495–510. https://doi.org/10.1093/brain/118.2.495

6. Dewald J. P., Beer R. F. Abnormal joint torque patterns in the paretic upper limb of subjects with hemiparesis. *Muscle Nerve*, 2001, vol. 24, no. 2, pp. 273–283. https://doi.org/10.1002/1097-4598(200102)24:2<273::aid-mus130>3.0.co;2-z

7. Gladstone D. J., Danells C. J., Black S. E. The Fugl-Meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2002, vol. 16, no. 3, pp. 232–240. https://doi.org/10.1177/154596802401105171

8. Bushnell C. D., Johnston D. C., Goldstein L. B. Retrospective assessment of initial stroke severity: comparison of the NIH Stroke Scale and the Canadian Neurological Scale. *Stroke*, 2001, vol. 32, no. 3, pp. 656–660. https://doi.org/10.1161/01.str.32.3.656

9. Johnson M. J., Wang S., Bai P., Strachota E., Tchekanov G., Melbye J., McGuire J. Bilateral assessment of functional tasks for robot-assisted therapy applications. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 2011, vol. 49, no. 10, pp. 1157–1171. https://doi.org/10.1007/s11517-011-0817-0

10. Colombo R., Cusmano I., Sterpi I., Mazzone A., Delconte C., Pisano F. Test-retest reliability of robotic assessment measures for the evaluation of upper limb recovery. *Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 2014, vol. 22, no. 5, pp. 1020–1029. https://doi.org/10.1109/TNSRE.2014.2306571

11. Mukherjee M., Koutakis P., Siu K.-C., Fayad P. B., Stergiou N. Stroke survivors control the temporal structure of variability during reaching in dynamic environments. *Annals of Biomedical Engineering*, 2013, vol. 41, no. 2, pp. 366–376. https://doi.org/10.1007/s10439-012-0670-9

12. Lukashevich V. A., Ponomarev V. V., Mitskevich V. E., Gubkin S. V., Gavrilovich Yu. A., Zhurko E. A., Kipel' A. N. Phenomenology of inertial kinematics in the structure of motor adaptations formation. *Doklady Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta informatiki i radioelektroniki* [Reports of the Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics], 2020, vol. 18, no. 5, pp. 62–70 (in Russian).

13. Lukashevich V. A., Ponomarev V. V., Gubkin S. V., Mitskevich V. E., Osipov A. N. New possibilities for quantitative assessment of the qualitative structure of adaptive kinematics. *Meditsinskii zhurnal* [Medical journal], 2020, no. 4, pp. 69–77 (in Russian).

14. Lukashevich V. A., Ponomarev V. V. Classification of motor impairments after stroke in consequence of adaptive kinematic specificity. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal = International Neurological Journal*, 2020, vol. 16, no. 5, pp. 40–47 (in Russian).

15. Lukashevich V. A., Ponomarev V. V., Gubkin S. V., Mitskevich V. E. Method for assessing adaptive kinematics in the experiment of post-way testing. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk = News of biomedical sciences*, 2020, vol. 20, no. 2, pp. 6–15 (in Russian).

16. Lukashevich V. A., Morozevich-Shilyuk T. A., Lesiv G. G. Experience in using a mobile application to assess the state of the musculoskeletal system. *Mir sporta* [World of sports], 2021, no. 2, pp. 122–128 (in Russian).

Информация об авторах

Лукашевич Владислав Анатольевич – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь).

Пономарев Владимир Владимирович – д-р мед. наук, профессор. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь).

Губкин Сергей Владимирович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, директор. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: goubkin@yandex.ru

Тарасевич Мечислав Иванович – канд. мед. наук, заведующий отделением. 2-я городская клиническая больница (ул. Энгельса, 25, 220030, г. Минск, Республика Беларусь).

Манкевич Светлана Михайловна – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь).

Information about the authors

Vladislav A. Lukashevich – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus).

Vladimir V. Ponomarev – D. Sc. (Med.), Associate Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus).

Sergey V. Gubkin – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Director. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: goubkin@yandex.ru

Mechislav I. Tarasevich – Ph. D. (Med.), Head of the Department. 2nd City Clinical Hospital (25, Engels Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus).

Svetlana M. Mankevich – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus).