

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



• RESEARCH
• INNOVATION
• TECHNOLOGY

HEALTH
CARE

• MEDICAL CARE
• SOLUTION
• IDEA

• INVENTORS
• CREATIVITY
• DISCOVERY

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

HEALTH AND ECOLOGY ISSUES

ISSN 2220-0967 (Print)
ISSN 2708-6011 (Online)

4
2021
TOM (VOL.) 18



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Для последних десятилетий стало характерным ускорение темпов развития медицинской науки. Современные исследования открывают все более тонкие механизмы патогенеза заболеваний, на основании чего разрабатываются и внедряются в практику новейшие молекулярные, био- и нанотехнологии, обеспечивается доступность и качество оказания медицинской помощи.

Изменения современного мира влияют на структуру заболеваемости. Инфекция COVID-19, охватившая всю планету, поставила перед человечеством небывалый вызов, позволивший консолидировать медицинскую общественность всего мира. В фантастически короткие сроки были созданы вакцины и тест-системы, разработаны и внедрены эффективные алгоритмы диагностики, лечения и реабилитации, отработана система мобилизации ресурсов здравоохранения.

Такие результаты были бы недостижимы без глубоких научных исследований, строящихся на принципах доказательной и пациент-ориентированной медицины, международного научного сотрудничества. Медицинская наука становится передовым рубежом в борьбе за обеспечение продолжительности жизни, нивелирование негативных последствий различных заболеваний, эффективности лечебных мероприятий, профилактики развития многих расстройств.

Важнейшую роль играет своевременность и широта внедрения современных научных медицинских технологий в повседневную врачебную практику, что невозможно обеспечить без доступных и актуальных информационных ресурсов, и, самое главное, без персонального желания работать над повышением уровня знаний и практических навыков.

Наш журнал «Проблемы здоровья и экологии» преподнесет вам достижения белорусской и мировой медицинской науки, результаты научных исследований в различных областях медицины, практический опыт и особенности внедрения новых медицинских технологий в клиническую практику, познакомит с обзорами современной научной медицинской литературы, лекциями ведущих специалистов, интересными случаями из клинической практики.

Мы ценим вашу приверженность журналу, ценим каждую статью, направленную в адрес редакции, надеемся, что в текущем году наше сотрудничество будет еще более плодотворным и взаимовыгодным.

С УВАЖЕНИЕМ,
РЕКТОР УНИВЕРСИТЕТА,
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

И.О.СТОМА

Министерство здравоохранения
Республики Беларусь



ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Problemy zdorov`â i êkologii

Научно-практический рецензируемый журнал
Том 18, № 4, 2021

Учредитель и издатель:

учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет»
ул. Ланге, 5. г. Гомель,
246000, Республика Беларусь

«Проблемы здоровья и экологии»
научно-практический
рецензируемый журнал.
Основан в 2004 году
Выходит 4 раза в год
№ 4 (70) октябрь – ноябрь, 2021

Журнал включен в международные
базы: РИНЦ, Google Scholar, ROAD,
Research4life, Ulrich's, WorldCat

Входит в Перечень научных изданий
Республики Беларусь для опублико-
вания результатов диссертационных
исследований (приказ ВАК
от 01.04.2014 № 94, в редакции
приказа ВАК 16.12.2021 № 36).

Свидетельство о государственной
регистрации средств массовой
информации № 1241 от 08.02.2010,
выданное Министерством инфор-
мации Республики Беларусь;
ЛП № 02330/441 от 04.12.2013

Форма отправки статей
и правила для авторов
размещены на сайте:
<https://journal.gsmu.by>

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, г. Гомель, 246000
Республика Беларусь
тел.: +375 232 35-97-08;
+375 232 35-97-55;
E-mail: journal@gsmu.by

Координатор Е.В. Гарельская
Секретарь В.П. Шербина
Технический редактор Н.В. Веремеенко
Редактор Т.А. Соколова
Корректор Т.Ф. Руинская
Редактор-библиограф С.Н. Стаховцова
Верстка, дизайн Ж.И. Цырыкова
Переводчик М.В. Петренко
Web-sait С.П. Кокотов

Подписка:

Беларусь (РУП «Белпочта»)

00550 — для индивидуальных подписчиков
005502 — для организаций

Российская Федерация

ООО «Прессинформ»
электронный каталог высылается по запросу
e-mail: podpiska@srp.spb.ru

ООО «Екатеринбург-ОПТ»

(филиал ГК «Урал-Пресс») —
подписной индекс — 012744
подписку можно оформить через интернет-
магазин

Украина (ГП «Пресса»)

подписной индекс — 00550.

Цена свободная

Архив журнала доступен на сайтах:

<https://journal.gsmu.by>; <https://elib.gsmu.by>;
<https://elibrary.ru>; <https://cyberleninka.ru>

© Проблемы здоровья и экологии, 2021

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Игорь Олегович Стома, д.м.н., доцент,
ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет»
(Гомель, Беларусь)

Заместитель главного редактора:

Т.М. Шаршакова, д.м.н., профессор (Гомель, Беларусь)

Почетный научный редактор:

А.Н. Лызинов, д.м.н., профессор (Гомель, Беларусь)

Председатель редакционной коллегии:

Е.В. Воропаев, к.м.н., доцент (Гомель, Беларусь)

Ответственный секретарь:

Д.А. Чернов (Гомель, Беларусь)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

С.А. Анашкина, к.б.н., доцент, (Гомель); В.В. Аничкин, д.м.н., профессор, (Гомель); О.Ю. Баранов, д.б.н., доцент, (Гомель); В.Н. Беляковский, д.м.н., профессор, (Гомель); В.В. Берещенко, к.м.н., доцент, (Гомель); В.Н. Бортновский, к.м.н., доцент, (Гомель); И.В. Буйневич, к.м.н., доцент, (Гомель); И. Варью, MD, PhD, MPH, CHES (Будапешт, Венгрия); Ю.М. Гайн, д.м.н., профессор, (Минск); Н.В. Галиновская, д.м.н., профессор, (Гомель); А.В. Дравица, к.м.н., доцент, (Гомель); З.А. Дундаров, д.м.н., профессор, (Гомель); В.Н. Жданович, к.м.н., доцент, (Гомель); А.И. Зарянкина, к.м.н., доцент, (Гомель); Т.Н. Захаренкова, к.м.н., доцент, (Гомель); А.А. Калинин, д.м.н., доцент, (Гомель); В.С. Камышников, д.м.н., профессор (Минск); М.А. Капаян, к.м.н., (Гомель); И.А. Карпов, д.м.н., профессор, (Минск); Е.А. Красавцев, д.м.н., доцент, (Гомель); Ацуси Кумаган, MD, PhD, (Тиба, Япония); Б.К. Кузнецов, к.б.н., доцент, (Гомель); В.Я. Латышева, д.м.н., профессор, (Минск); В.С. Новиков, д.м.н., профессор, (Гомель); Е.Г. Малаева, к.м.н., доцент, (Гомель); А.А. Мартемьянова, к.м.н., доцент, (Гомель); В.А. Мельник, д.б.н., доцент, (Гомель); С.Б. Мельнов, д.б.н., профессор, (Минск); И.В. Михайлов, к.м.н., доцент, (Гомель); Е.И. Михайлова, д.м.н., профессор, (Гомель); В.М. Мицура, д.м.н., доцент, (Гомель); Э.А. Надыров, к.м.н., доцент, (Гомель); И.В. Назаренко, к.м.н., (Гомель); И.А. Никитина, к.б.н., (Гомель); В.С. Новиков, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия); И.А. Новикова, д.м.н., профессор, (Гомель); Э.С. Питкевич, д.м.н., профессор, (Витебск); Э.Н. Платошкин, к.м.н., доцент, (Гомель); В.В. Потенко, д.б.н., доцент, (Гомель); А.А. Призенцов, к.м.н., доцент, (Гомель); А.А. Пыко, к.м.н. (Стокгольм, Швеция); Д.Д. Редько, к.м.н., доцент, (Гомель); Д.П. Саанович, д.м.н., доцент, (Гомель); Н.И. Сямченко, д.м.н., доцент, (Гомель); И.М. Сквиря, д.м.н., доцент, (Гомель); А.Г. Скуратов, к.м.н., доцент, (Гомель); Н.Ф. Сорока, д.м.н., профессор, (Минск); М.Н. Стародубева, д.б.н., доцент, (Гомель); А.Н. Стожаров, д.б.н., профессор, (Минск); А.В. Сукало, академик НАН РБ, д.м.н., профессор, (Минск); Д.В. Тапальский, д.м.н., доцент, (Гомель); Н.Н. Усова, к.м.н., доцент, (Гомель); В.А. Филонюк, к.м.н., доцент, (Минск); Франко Оскар, д.м.н., профессор (Берн, Швейцария); Ю.М. Чернякова, д.м.н., доцент, (Гомель); И.Д. Шляга, к.м.н., доцент, (Гомель)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Ю.В. Белов, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия); Е.А. Богдан (Минск, Беларусь); С.Б. Вольф, д.м.н., профессор (Гродно, Беларусь); А.В. Воробей, член-корр. НАН РБ, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); М.А. Герасименко, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); С.В. Жаворонок, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); Н. Комодо, MD, PhD, профессор (Флоренция, Италия); Е.Н. Кроткова, к.м.н., доцент (Минск, Беларусь); Н.Н. Куденьчук (Гомель, Беларусь); В.А. Лазаренко, д.м.н., профессор (Курск, Россия); Н.К. Мышкин, академик НАН РБ, д.т.н., профессор (Гомель, Беларусь); С.С. Осочук, д.м.н., профессор (Витебск, Беларусь); Д.А. Пиневиц (Минск, Беларусь); В.А. Решетников, д.м.н., профессор (Москва, Россия); А.В. Рожко, д.м.н., доцент (Гомель, Беларусь); С.П. Рубникович, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); Д.Ю. Рузанов, к.м.н., доцент (Минск, Беларусь); Н.С. Сердюченко, член-корр. НАН РБ, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); В.А. Снежицкий, член-корр. НАН РБ, д.м.н., профессор (Гродно, Беларусь); Н. Такамура, MD, PhD, профессор (Назасаки, Япония); И.А. Тарабан, д.м.н., профессор (Харьков, Украина); С.И. Третьяк, член-корр. НАН РБ, д.м.н., профессор, (Минск, Беларусь); Г.Э. Удумбекова, д.м.н. (Москва, Россия); И.А. Чешник, к.м.н., доцент (Гомель, Беларусь); С.А. Чижик, академик НАН РБ, д.т.н., профессор (Минск, Беларусь); А.Н. Чуканов, к.м.н., доцент (Минск, Беларусь); А.Т. Щастный, д.м.н., профессор (Витебск, Беларусь); С. Ямасита, MD, PhD, профессор (Фукусима, Япония)

Ministry of Health
of the Republic of Belarus



HEALTH AND ECOLOGY ISSUES

Peer-reviewed scientific and practical journal
Vol. 18, No 4, 2021

Founder and publisher

educational institution
«Gomel State Medical University»
5 Lange Street, Gomel,
246000, Republic of Belarus

«Health and Ecology Issues»

is a quarterly peer-reviewed
scientific and practical journal
Founded in 2004

№ 4 (70) October–December 2021

The journal is indexed in the
international databases: RSCI, Google
Scholar, ROAD, Research4life, Ulrich's,
WorldCat

The journal is included in the List of
Journals for Publication of the Results of
Dissertation Research in the Republic of
Belarus (Order of the Higher Attestation
Commission of the Republic of Belarus
dated 01.04.2014 No.94, as revised by
the Order of the Higher Attestation
Commission dated 16.01.2021 No.36)

Certificate on state registration of mass
media No.1241 dated 08.02.2010, issued by
the Ministry of Information of the
Republic of Belarus; PL No.02330/441
dated 04.12.2013

Article submission format and
guidelines for authors
can be found on the site
www.journal.gsmu.by

Editorial office address:

5 Lange Street, Gomel, 246000
Republic of Belarus
Tel.: +375 232 35-97-08;
+375 232 35-97-55;
E-mail: journal@gsmu.by

Coordinator E.V. Garelskaya
Secretary V.P. Shcherbina
Technical editor N.V. Veremeyenko
Editor T.A. Sokolova
Proofreader T.F. Rulinskaia
Editor-bibliographer S.N. Stakhovtsova
Layout, design Zh.I. Tsyrykova
Translation M.V. Petrenko
Web-site S.P. Kokotov

Subscription:

Belarus (RUE «Belpohta»)

00550 — for individual subscribers
005502 — for organizations

Russian Federation

LLC «Pressinform»
electronic catalogue is sent upon request,
email: podpiska@crp.spb.ru

LLC «Yekaterinburg-OPT» (branch of the
Ural-Press Group of Companies)
subscription index — **012744**

subscription may be made through the
online-store

Ukraine (SE «Presa»)
subscription index — **00550**

Free price

EDITOR-IN-CHIEF:

Igor O. Stoma, DMedSc, Associate Professor
Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Deputy Editor-in-Chief:

Tamara M. Sharshakova, DMedSc, Professor (Gomel, Belarus)

Honorary scientific editor:

Anatoly N. Lyzikov, DMedSc, Professor (Gomel, Belarus)

Chair of the editorial board:

Evgeniy V. Voropaev, PhD (Med), Associate Professor (Gomel, Belarus)

Executive secretary:

D.A. Chernov (Gomel, Belarus)

EDITORIAL BOARD:

S.A. Anashkina, PhD (Biol), Assoc. Prof. (Gomel); **V.V. Anichkin**, DMedSc, Prof. (Gomel); **O. Yu. Baranov**, DBiolSc, Assoc. Prof. (Gomel); **V.N. Beliakowski**, DMedSc, Prof. (Gomel); **V.V. Bereshchenko**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **V.N. Bortnovsky**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **I.V. Buinevich**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **Imre Varjú**, MD, PhD, MPH, CHES (Budapest, Hungary); **Yu.M. Gain**, DMedSc, Prof. (Minsk); **N.V. Halinouskaya**, DMedSc, Prof. (Gomel); **L.V. Dravitsa**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **Z.A. Dunderov**, DMedSc, Prof. (Gomel); **V.N. Zhdanovich**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **A.I. Zariankina**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **T.N. Zakharenkova**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **A.L. Kalinin**, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); **V.S. Kamyshnikov**, DMedSc, Prof. (Minsk); **M. L. Kaplan**, PhD (Med); **I.A. Karpov**, DMedSc, Prof. (Minsk); **E.L. Krasavtsev**, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); **Atsushi Kumagai**, MD, PhD (Chiba-city, Japan); **B.K. Kuznetsov**, PhD (Biol), Assoc. Prof. (Gomel); **V.Ya. Latysheva**, DMedSc, Prof. (Gomel); **A.A. Lyzikov**, DMedSc, Prof. (Gomel); **E.G. Malaeva**, PhD (Med), Prof. (Gomel); **L.A. Martsemianova**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **V.A. Melnik**, DBiolSc, Assoc. Prof. (Gomel); **S.B. Melnov**, DBiolSc, Prof. (Minsk); **I.V. Mikhailov**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **E.I. Mikhailova**, DMedSc, Prof. (Gomel); **V. M. Mitsura**, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); **E.A. Nadyrov**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **I.V. Nazarenko**, PhD (Med) (Gomel); **I.A. Nikitina**, PhD (Biol) (Gomel); **V.S. Novikov**, DMedSc, Prof. (Saint-Peterburg, Russia); **I.A. Novikova**, DMedSc, Prof. (Gomel); **E.S. Pitkevich**, DMedSc, Prof. (Vitebsk); **E.N. Platoshkin**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **V.V. Potenko**, DBiolSc, Assoc. Prof. (Gomel); **A. A. Prisentsov**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **A.A. Pyko**, MD, PhD (Stockholm, Sweden); **D.D. Radzko**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **D.P. Salivonchyk**, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); **N.I. Simchenko**, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); **I.M. Skvira**, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); **A.G. Skuratov**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **N.F. Soroka**, DMedSc, Prof. (Minsk); **M.N. Starodubtseva**, DBiolSc, Assoc. Prof. (Gomel); **A.N. Stojarov**, DBiolSc, Prof. (Minsk); **A.V. Sukalo**, DMedSc, Prof., Acad. NAS B (Minsk); **D.V. Tapalski**, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); **N.N. Usava**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **V.A. Filanyuk**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **Franco Oscar**, DMedSc, Prof. (Bern, Switzerland); **Yu.M. Cherniakova**, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); **I.D. Shlyaga**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel)

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

Yu.V. Belov, DMedSc, Acad. RAS, Prof. (Moscow, Russia); **E.V. Bogdan** (Minsk); **S.B. Wolf**, DMedSc, Prof. (Grodno); **A.V. Varabei**, DMedSc, Prof., Corr. Memb. NAS B (Minsk); **M.A. Gerasimenko**, DMedSc, Prof. (Minsk); **S.V. Zhavoronok**, DMedSc, Prof. (Minsk); **Nicola Comodo**, MD, PhD, Full Prof. (Florence, Italy); **E.N. Krotkova**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Minsk); **N.N. Kudenchuk** (Gomel); **V.A. Lazarenko**, DMedSc, Prof. (Kursk, Russia); **N.K. Myshkin**, DTechSc, Prof., Acad. NAS B (Gomel); **S.S. Osochuk**, DMedSc, Prof. (Vitebsk); **D.L. Pinevich** (Minsk); **V.A. Reshetnikov**, DMedSc, Prof. (Moscow, Russia); **A.V. Razhko**, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); **S.P. Rubnikovich**, DMedSc, Prof. (Minsk); **D.Yu. Ruzanov**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Minsk); **N.S. Serdyuchenko**, DMedSc, Prof., Corr. Memb. NAS B (Minsk); **V.A. Snezhitskiy**, DMedSc, Prof., Corr. Memb. NAS B (Grodno); **Noboru Takamura**, MD, PhD, Prof. (Nagasaki, Japan); **I.A. Taraban**, DMedSc, Prof. (Kharkov, Ukraine); **S.I. Tretyak**, DMedSc, Prof., Corr. Memb. NAS B (Minsk); **G.E. Ulumbekova**, DMedSc (Moscow, Russia); **I.A. Cheshik**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); **S.A. Chizhik**, DTechSc, Acad. NAS B (Minsk); **A.N. Chukanov**, PhD (Med), Assoc. Prof. (Minsk); **A.T. Shchastniy**, DMedSc, Prof. (Vitebsk); **Shunichi Yamashita**, MD, PhD, Prof. (Fukushima, Japan)

he archives of the journal are available on the websites:

<https://journal.gsmu.by>; <https://elib.gsmu.by>;
<https://elibrary.ru>; <https://cyberleninka.ru>

© Health and Ecology Issues, 2021

Printed at the EI «GomGMU»
Approved for publication on 29.12.2021.
Format 60 × 84 1/8. Offset paper.

Bookman Old Style Font.
Edition 150 copies. Order № 692

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

**Д. В. Гринько, Д. В. Моисеев,
Е. В. Воропаев, И. О. Стома**
Актуальные аспекты вакцинопрофилактики
COVID-19: широкие шаги из лаборатории
в клинику 5

**Э. Н. Платошкин, Ю. М. Платошкина,
С. А. Шут, Г. Н. Романов, А. Н. Ковальчук,
С. П. Тишков, П. И. Бортновский,
С. Г. Сейфидинова**
Инновации в первичной медико-санитарной
помощи 17

В. М. Мицура
Методы секвенирования нового поколения
(NGS) и их использование в клинической
микробиологии, инфектологии
и эпидемиологии 26

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Д. В. Тапальский, Е. В. Карпова
Чувствительность к комбинациям
антибиотиков штаммов *Klebsiella pneumoniae*
и *Acinetobacter baumannii*, выделенных
от пациентов с инфекцией COVID-19 33

**В. В. Берещенко, А. Н. Лызилов,
А. Н. Кондрачук**
Сравнительная характеристика уровня
матричной металлопротеиназы-1 и тканевого
ингибитора матричной металлопротеиназы-1
у пациентов с хронической болезнью почек
в стадии 5Д и у пациентов с грыжами
передней брюшной стенки 41

**М. А. Юденко, И. В. Буйневич,
Д. Ю. Рузанов, С. В. Гопоняко**
Внелегочный туберкулез: факторы риска 48

Л. А. Порошина
Психосоматическая симптоматика
у пациентов, страдающих ограниченной
склеродермией 55

**Л. П. Зайцева, Д. М. Лось, В. Н. Беляковский,
В. В. Похожай, Э. А. Надыров**
Жидкостная технология в цитологической
диагностике патологии мочевого пузыря 61

Е. А. Козич, Е. Л. Красавцев
Предикторы развития гепаторенального
синдрома 69

**А. В. Ковалёва, Е. В. Ковалёв,
И. М. Арестова**
Тактика ведения пациентов
с герпес-ассоциированным рецидивирующим
вульвовагинальным кандидозом 74

**И. Д. Шляга, Ж. В. Колядич,
С. А. Иванов, А. А. Евмененко**
Эпидемиологический анализ злокачественных
новообразований гортани в Беларуси
за 2000–2019 гг. 83

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

**А. И. Жабровская, О. А. Емельянова,
Н. В. Дудчик**
Оценка микробного статуса объектов
внутренней среды помещений учреждений
здравоохранения 2-го класса чистоты 93

**А. В. Марочков, А. Л. Липницкий,
А. Г. Старовойтов, О. В. Дозорцева,
В. А. Ливинская**
Интегративный показатель агрегации
тромбоцитов при интенсивной терапии
пациентов с инфекцией COVID-19 99

А. В. Лелевич
Кислородтранспортная функция крови
пациентов с состоянием отмены алкоголя
при инкубации крови с раствором этанола
in vitro 108

Т. В. Ковальчук-Болбатун, С. М. Смотрин
Термический ожог кожи в позднем периоде
беременности у экспериментальных животных:
состояние системы «мать-плод» 114

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ
И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ,
ГИГИЕНА

Т. М. Шаршакова, В. С. Волчек
Особенности работы врачей стационарных
организаций здравоохранения Гомельской
области в условиях пандемии COVID-19 121

Ж. В. Колядич
Онкоэпидемиологические особенности
опухолей головы и шеи в разрезе компетенции
оториноларингологической службы
по регионам Республики Беларусь 129

М. П. Каплиева, А. А. Каплиев
К 100-летию открытия медицинского
факультета Белорусского государственного
университета (1921–2021 гг.) 136

Д. О. Цымбал, М. Е. Мазаник
Обоснование применения фотокатализа
для очистки природной и питьевой воды
от поллютантов биологического
происхождения 143

**В. А. Рожко, И. В. Веялкин,
С. Н. Никоневич, Т. М. Шаршакова**
Аутоиммунный тиреоидит:
организационно-медицинские
мероприятия по раннему выявлению
в Республике Беларусь 153

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКИ

А. В. Проневич, Н. Г. Кадочкина
Системная красная волчанка:
трудности ранней диагностики 162

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

Dmitry V. Grinko, Dmitry V. Moiseev, Evgenii V. Voropaev, Igor O. Stoma
Current aspects of COVID-19 vaccine prophylaxis: big steps from laboratory to clinical practice5

Eric N. Platoshkin, Yulia M. Platoshkina, Sviatlana A. Shut, Heorgy N. Ramanov, Anna N. Kavalchuk, Sergey P. Tishkov, Pavel I. Bartnouski, Sviatlana H. Seifidinova
Innovations in primary health care 17

Viktar M. Mitsura
Next-generation sequencing (NGS) methods and their application in clinical microbiology, infectology and epidemiology 26

CLINICAL MEDICINE

Dmitry V. Tapalski, Elena V. Karpova
Susceptibility to antibiotic combinations of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from COVID-19 33

Valentin V. Bereshchenko, Anatoly N. Lyzikov, Alexey N. Kondrachuk
Comparative description of the levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in patients with 5D stage chronic kidney disease and in patients with anterior abdominal wall hernias42

Marina A. Yudenko, Irina V. Buinevich, Dmitry Y. Rusanau, Svetlana V. Goponiako
Extrapulmonary tuberculosis: riskfactors 48

Larysa A. Paroshyna
Psychosomatic symptoms in patients suffering from morphea 55

Larysa P. Zaitsava, Dmitry M. Los, Vasily N. Beliakovski, Vladimir V. Pohozhay, Eldar A. Nadyrov
Liquid technology in the cytological diagnosis of bladder pathology 61

Elena A. Kozich, Eugene L. Krasavtsev
Predictors of the development of hepatorenal syndrome..... 69

Anastasiya V. Kovaleva, Egor V. Kovalev, Irina M. Arestova
Management of patients with herpes-associated recurrent vulvovaginal candidiasis 74

Irina D. Shlyaga¹, Zhanna V. Kaliadzich², Sergey A. Ivanov¹, Alesia A. Yaumenenka²
Epidemiological analysis of the malignant tumors of the larynx in Belarus over 2000–201983

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

Anastasia I. Zhabrouskaya, Olga A. Emeliyanova, Natallia V. Dudchik
Assessment of the microbial status of internal environment objects in second cleanliness class health care facilities 93

Aliaksei V. Marochkov, Artur L. Lipnitski, Aliaksandr G. Starovoitov, Volha U. Dazortsava, Viktoryia A. Livinskaya
Integrative parameter of platelet aggregation in intensive care of COVID-19 patients 99

Hanna V. Lelevich
Function of oxygen transport in the blood of patients in a state of alcohol deprivation in blood *in vitro* incubation with ethanol solution 108

Tatsiana V. Kovalchuk-Bolbatun, Siarhej M. Smotryn
Thermal skin burn in a late gestation period in experimental animals: state of the system “mother-fetus” 114

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

Tamara M. Sharshakova, Vladislav S. Volchek
Specificity of the work of physicians in inpatient healthcare facilities of the Gomel region in the situation of the COVID-19 pandemic 121

Zhanna V. Kaliadzich
Onco-epidemiological features of head and neck tumors within the competence of the otorhinolaryngological service across the regions of the Republic of Belarus 129

Marina P. Kapliyeva, Alexey A. Kaplyev
To the 100th anniversary of the Medical Faculty of Belarusian State University (1921–2021) ... 136

Denis O. Tsymbal, Maria E. Mazanik
Rationale for the use of photocatalysis for natural and drinking water purification from pollutants of biological origin 143

Valentin A. Rozhko, Ilya V. Veyalkin, Siarhey N. Nikanovich, Tamara M. Sharshakova
Autoimmune thyroiditis: organizational and medical measures for early detection in the Republic of Belarus 153

CLINICAL CASES

Anna V. Pronevich, Natalia G. Kadochkina
Systemic lupus erythematosus: challenges of early detection 162

УДК 614.47:[616.98:578.834.1]

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-1>

Актуальные аспекты вакцинопрофилактики COVID-19: широкие шаги из лаборатории в клинику

© Д. В. Гринько¹, Д. В. Моисеев¹, Е. В. Воропаев², И. О. Стома²¹Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, г. Минск, Беларусь²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Более полутора лет мир переживает пандемию COVID-19. Коренным образом изменить ситуацию в борьбе с этой инфекцией возможно лишь при создании безопасных и эффективных вакцин. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и ее партнеры содействуют ускоренной разработке вакцин, поскольку именно вакцинация, наряду с социальным дистанцированием и использованием средств индивидуальной защиты, является эффективным способом профилактики коронавирусной инфекции. В данном обзоре освещены общие характеристики вакцин, зарегистрированных или одобренных как минимум одним национальным регулятором, риски и побочные эффекты вакцин, а также подходы к оценке эффективности вакцинации против COVID-19.

Ключевые слова: вакцинация, COVID-19, SARS-CoV-2, вакцины, эффективность, побочные эффекты, клинические исследования.

Вклад авторов. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гринько ДВ, Моисеев ДВ, Воропаев ЕВ, Стома ИО. Актуальные аспекты вакцинопрофилактики COVID-19: широкие шаги из лаборатории в клинику. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(4):5–16. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-1>

Current aspects of COVID-19 vaccine prophylaxis: big steps from laboratory to clinical practice

© Dmitry V. Grinko¹, Dmitry V. Moiseev¹, Evgenii V. Voropaev², Igor O. Stoma²¹Center for Examinations and Tests in Health Service, Minsk, Belarus²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

For more than a year and a half, the entire world has been experiencing the COVID-19 pandemic. Only the development of safe and effective vaccines may make the most significant changes in the fight against this infection. The World Health Organization (WHO) and its partners are contributing to accelerated development of vaccines because it is the vaccination along with social distancing and the use of personal protective equipment that is an effective way to prevent the coronavirus disease. This review covers general characteristics of vaccines registered or approved by at least one national regulator, the risks and side effects of the vaccines, as well as approaches to assess the effectiveness of COVID-19 vaccination.

Keywords: vaccination, COVID-19, SARS-CoV-2, vaccines, effectiveness, side effects, clinical trials.

Author contributions. All authors have contributed equally.

Conflict of interests. The authors declare no apparent or potential conflicts of interests related to the publication of this article.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Grinko DV, Moiseev DV, Voropaev EV, Stoma IO. Current aspects of COVID-19 vaccine prophylaxis: big steps from laboratory to clinical practice. *Health and Ecology Issues.* 2021;18(4):5–16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-1>

Введение

Тяжелый острый респираторный синдром, вызванный вирусом SARS-CoV-2 выявленный впервые в конце 2019 г. в городе Ухань Китайской провинции Хубей, вызвал пандемию коронавирусной инфекции COVID-19. Для профилактики развития тяжелых форм заболевания и, соответственно, смягчения негативного воздействия вируса на популяционное здоровье населения, снижения нагрузки на экономику и общество в целом необходимы срочные исследования и разработки в области создания соответствующих современных вакцин. В настоящее время во всем мире идет активная разработка вакцин против COVID-19 на основе различных технологий [25]. Но пандемия не отступает и, соответственно, потребность в вакцинах продолжает возрастать быстрыми темпами и уже превышает первоначальные производственные возможности ряда производителей, что, несомненно, вызывает конкуренцию, в том числе между различными странами. Для обеспечения коллективного иммунитета охват вакцинацией должен составить от 70 до 80 % популяции, и для решения такой непростой задачи каждая развитая страна должна создать и выпустить свою вакцину, способную с высокой степенью эффективности и безопасности обеспечить профилактику развития коронавирусной инфекции [1, 3].

Обычно для создания вакцины требуются многолетние исследования и длительные доклинические и клинические испытания, но в 2020 г. в связи с беспрецедентной ситуацией, вызванной пандемией коронавирусной инфекции, ученые всего мира начали масштабную работу по созданию безопасных и эффективных вакцин против коронавируса SARS-Cov-2 в рекордно короткие сроки.

В настоящее время для 194 вакцин ведутся активные доклинические исследования на животных, 135 вакцин тестируют в клинических испытаниях на людях [25], из которых 29 вакцин-кандидатов проходят III фазу клинических исследований — заключительный этап перед их одобрением, а 10 находятся в IV фазе клинических исследований, которые проводятся уже после того, как вакцины получили одобрение ВОЗ. Эти исследования часто называют постмаркетинговыми (пострегистрационными) исследованиями [10].

Лицензированные в настоящее время вакцины вводятся внутримышечно или внутрикожно и индуцируют в основном IgG, а не секреторные IgA антитела [25], поэтому

возможно, что большинство вакцин, доступных в настоящее время, не вызывают развития стерильного иммунитета, полностью защищающего от инфицирования, но значительно снижают вероятность заражения и тяжесть течения заболевания при его возникновении [20]. Разработанные и апробированные безопасные и эффективные вакцины в будущем должны коренным образом переломить ситуацию в борьбе с инфекцией COVID-19, но в настоящее время остается актуальным соблюдение противоэпидемических мероприятий, направленных на разрыв воздушно-капельного пути передачи вируса: физическое дистанцирование, использование хорошо подогнанных масок, адекватная вентиляция и избегание переполненных внутренних пространств. Исходя из этого, вакцинированные также, как и все остальные люди, должны не забывать о стандартных мерах профилактики, чтобы не подвергать возможному риску себя и окружающих, помнить о том, что существующие в настоящее время вакцины не могут полностью гарантировать 100-процентную защиту от риска заражения коронавирусом COVID-19 [2].

Разработка вакцин против коронавируса Sars-Cov-2 ведется на большом количестве различных платформ: инактивированные или живые вирусные вакцины, рекомбинантные белковые вакцины, векторные вакцины, ДНК- и РНК-вакцины. Очень важно использовать разнообразные технологии для массовой разработки вакцин, поскольку тогда вероятность того, что ограниченные сырьевые ресурсы негативно скажутся на поставках вакцин, будет снижена и появится возможность задействовать больше существующих производственных мощностей.

Наиболее частые возможные реакции и побочные эффекты от новых вакцин: болезненность и гиперемия в месте укола, слабость, гипертермия, головная боль и боль в суставах. Обычно данные симптомы непродолжительны (до 72 часов) и проходят достаточно легко. О тех или иных подобных реакциях организма сообщалось производителями всех вакцин от коронавирусной инфекции COVID-19.

Крайне редко могут развиваться тяжелые побочные эффекты, например, выраженная аллергическая реакция и анафилактический шок. Необходимо отметить, что подобные прецеденты составляют лишь доли процента от общего числа вакцинированных [1, 2].

Подробная информация о введении, хранении, составе и сроках регистрации вакцин приведена в таблице 1.

Таблица 1. Вакцины, зарегистрированные или одобренные как минимум одним национальным регулятором [1, 3, 25]
 Table 1. Vaccines registered or approved by at least one national regulator [1, 3, 25]

Вакцина, разработчик	Дата первой регистрации	Платформа	Введение, количество доз (интервал между дозами)	Эффективность	Хранение
«Спутник V» («Гам-КОВИД-Вак»), НИЦЭФ им. Н.Ф. Гамалеи	11.08.2020, РФ	Два нереплицированных аденовирусных вектора человека серотипов Ad26 и Ad5	Внутримышечно, 2 дозы (21 день)	92 %	-18 °С: форма выпуска — заморожен., 6 мес.; +2 ...+8 °С: форма выпуска — жидкая, 2 мес.; +2 ...+8 °С: лиофилизат, 6 мес.
«ЭпиВакКорона», ГНИЦВБ «Вектор»	13.10.2020	Рекомбинантная, пептидная	Внутримышечно, 2 дозы (14–21 день)	94 %	+2 ...+8 °С: форма выпуска — жидкая, 6 мес.
«Pfizer»/«BioNTech» (BNT162b2), BioNTech SE	02.12.2020, 31.12.2020, ВОЗ	РНК-вакцина (инкапсулирована в липосомы)	Внутримышечно, 2 дозы (21 день)	95 %	-90 ...-60 °С: 6 мес., +2 ... +8 °С: 5 дней, 30 °С: 2 ч
«Moderna» (mRNA-1273), США	18.12.2020	РНК-вакцина (инкапсулирована в липосомы)	Внутримышечно, 2 дозы (28 дней)	94,5 %	-25 ...-15 °С, +2 ...+8 °С: 30 дней, +8 ... +25 °С: 12 ч
«AstraZeneca» (Vaxzevria, Covishield), Великобритания; «AstraZeneca», Оксфордский университет	30.12.2020, 10.02.2021, ВОЗ	Нереплицированный аденовирусный вектор шимпанзе	Внутримышечно, 2 дозы (4–12 недель)	63 %	+2 ... +8 °С

Продолжение таблицы 1

Вакцина, разработчик	Дата первой регистрации	Платформа	Введение, количество доз (интервал между дозами)	Эффективность	Хранение
«Covaxin», Индия, Bharat Biotech	03.01.2021	Инактивированная вакцина	Внутримышечно, 2 дозы	80,6 %	+2 ... +8 °С
«QazVac» (QazCovid-in), Казахстан, НИИ проблем биобезопасности	13.01.2021	Инактивированная вакцина	Внутримышечно, 2 дозы (21 день)	96 % (I-II фазы)	+2 ... +8 °С
«CoronaVac», Китай, Sinovac Biotech	06.02.2021	Инактивированная вакцина на клетках Vero с адъювантом Al(OH) ₃	Внутримышечно, 2 дозы	50,34–91,25 % (по различным данным)	+2 ... +8 °С
«КовиВак», РФ, ФНЦИРИП имени М. П. Чумакова	19.02.2021	Инактивированная вакцина	Внутримышечно, 2 дозы (14 дней)	нет достоверной информации	+2 ... +8 °С
«Sinopharm», Китай, Sinopharm China National Biotec Group Wuhan Institute of Bio. Prod.	25.02.2021	Инактивированная вакцина на клетках Vero	Внутримышечно, 2 дозы	72,51 %	+2 ... +8 °С
«Janssen», США, Janssen Pharmaceutica Johnson & Johnson	27.02.2021	Нереплицированный аденовирусный вектор человека (тип Ad26)	Внутримышечно, 1 или 2 дозы	66,9 %	-20 °С, +2 ... +8 °С в течение 3 мес.
«SputnikLight», РФ, НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи	06.05.2021	Нереплицированный аденовирусный вектор человека (тип Ad26)	Внутримышечно, 1 доза	80 %	Не выше -18 °С, а в жидком — при температуре +2 ... +8 °С
«Convidicea» (для военнослужащих Китая), Китай, CanSino Biologics Beijing Institute of Bio. Prod.	25.06.2020	Нереплицированный аденовирусный вектор человека (тип Ad5)	Внутримышечно, 1 доза	65,28 %	+2 ... +8 °С

Ниже приводим рисунок в виде скриншота с сайта ВОЗ [10] (рисунок 1).

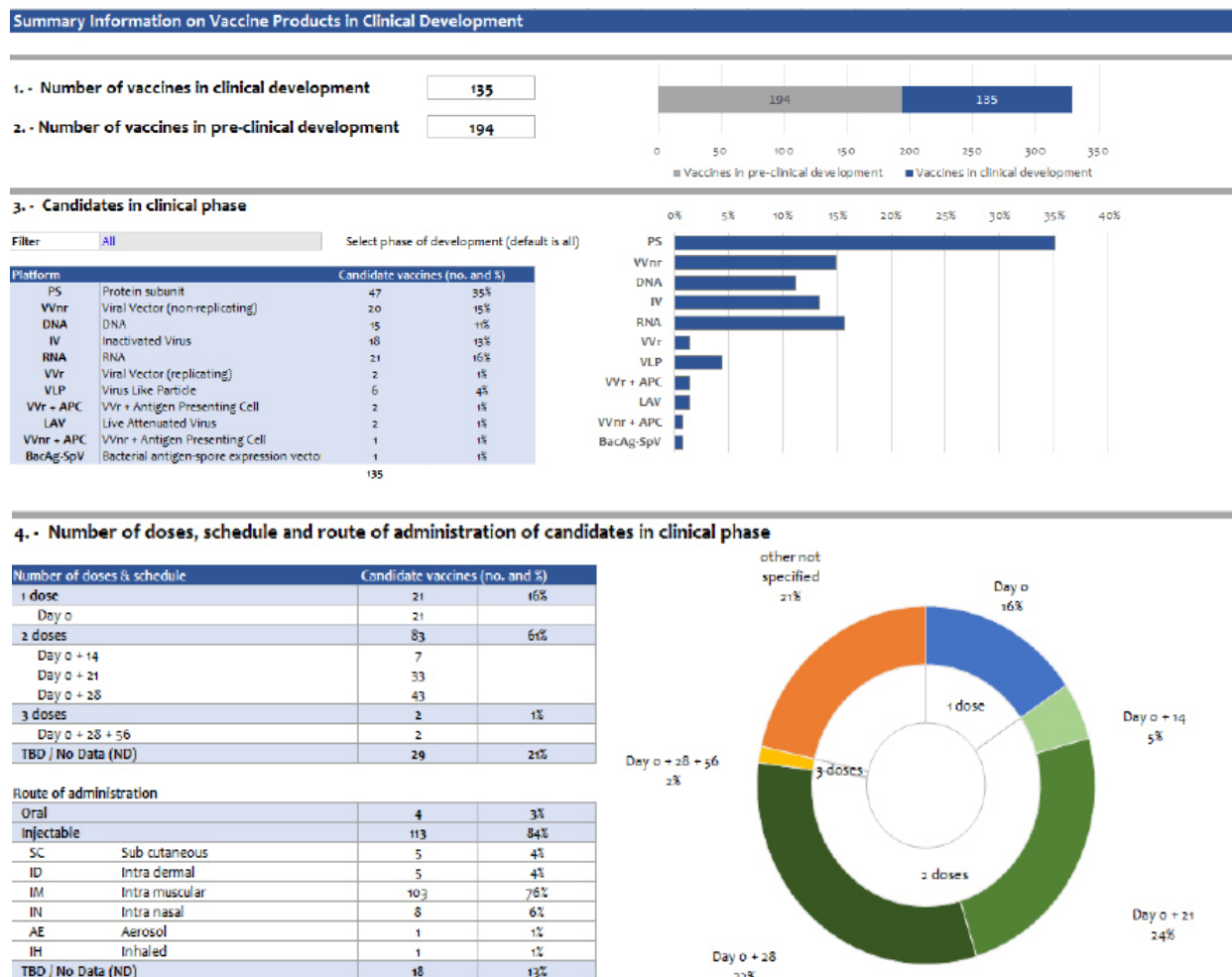


Рисунок 1. Информация о вакцинных препаратах, находящихся в клинической разработке
Figure 1. Information about vaccines in clinical trials

В приведенном источнике представлены и систематизированы все вакцины против коронавируса COVID-19, как уже разработанные, так и находящиеся на стадиях клинических и доклинических исследований. Приводим их краткую характеристику, включая технологию получения, значимые особенности, достоинства и недостатки.

Инактивированные вакцины

Инактивированные вакцины производятся путем выращивания SARS-CoV-2 в культуре клеток, обычно на клетках Vero, с последующей химической инактивацией вируса [22]. Их производство уже достаточно давно стандартизовано, но количественная наработка вакцины по данной технологии

может быть весьма ограничена продуктивностью вируса в культуре клеток и требованием к производственным помещениям с определенным уровнем биобезопасности. Эти вакцины обычно вводятся внутримышечно и могут содержать гидроксид алюминия или другие адъюванты. Поскольку иммунной системе представляется весь вирус, иммунный ответ будет направлен не только на S-белок шипа SARS-CoV-2, но и на матрикс, оболочку и нуклеопротеин.

В настоящее время на основе данной технологии в мире разрабатывается 28 вакцин. Из них 11 находятся на этапе доклинических испытаний, 7 — на этапе I-II фаз испытаний, 1 — на совмещенном этапе II-III фаз испытаний.

В III фазе испытаний находятся: вакцина, разработанная Институтом медицинской биологии совместно с Китайской академией медицинских наук (Китай); вакцина, разработанная НИИ проблем биологической безопасности (Республика Казахстан); «QazCovid-in» (Bharat Biotech International Limited Shenzhen Kangtai Biological Products Co., Индия); «Sinophar» (Национальный институт исследований в области здравоохранения, Великобритания); вакцина VLA2001 (Университет Эрджиес, Турция); вакцина ERUCOV-VAC.

Три вакцины, разработанные по данной технологии в Китае, прошли лицензирование и находятся на этапе IV фазы пострегистрационных испытаний: «CoronaVac» (Sinovac Research and Development Co, Ltd, Китай), BBIBP-CorV (Sinopharm, China National Biotec Group Co и Beijing Institute of Biological Products, Китай), «VeroCell» (Sinopharm, China National Biotec Group Co и Beijing Institute of Biological Products, Китай). Последняя из них лицензирована в Республике Беларусь [3].

Живые аттенуированные вакцины

Живые аттенуированные вакцины производятся путем создания ослабленной версии вируса, который реплицируется в ограниченной степени, не вызывая заболевания, что достигается адаптацией вируса к неблагоприятным условиям (например, рост при более низкой температуре, рост в клетках других животных, кроме человека), или путем генетической модификации вируса. Важным преимуществом этих вакцин является то, что их можно вводить интраназально, после чего они вызывают иммунные реакции на слизистых оболочках верхних дыхательных путей, являющихся входными воротами вируса. Кроме того, так как вирус реплицируется у вакцинированного индивидуума, иммунный ответ, вероятно, будет воздействовать на весь спектр белков коронавируса посредством гуморального и клеточного иммунных ответов. К недостаткам этих вакцин относятся проблемы безопасности и необходимость модификации вируса, что требует много времени, если проводится традиционными методами, и технически сложно, если используются технологии обратной генетики [18].

Две живые вакцины, ослабленные оптимизацией кодонов, в настоящее время находятся на этапе доклинических исследований: вакцина, разработанная Mehmet Ali Aydinalar University и Acibadem Labmed Health Services A. S. (Турция), вакцина, разрабо-

танная Indian Immunologicals Ltd и Griffith University (Индия). Еще две вакцины находятся на этапе клинических испытаний: MV-014-212 (Meissa Vaccines Inc., США) — I фаза испытаний, COVI-VAC (Codagenix и Serum Institute of India, Индия) — III фаза испытаний.

Рекомбинантные белковые вакцины

Рекомбинантные белковые вакцины на основе RBD-домена спайкового белка (S-белок) могут экспрессироваться в различных системах экспрессии, включая клетки насекомых, клетки млекопитающих, дрожжи и растения [1]; вполне вероятно, что вакцины на основе RBD-домена S-белка также могут быть экспрессированы в *Escherichia coli* [9]. Преимущество этих вакцин состоит в том, что их можно производить без контакта с живым вирусом. В качестве недостатков следует отметить, что спайковый белок относительно трудно экспрессировать и это может повлиять на количественный выход вакцины [15].

Всего в разработке по данной технологии находится 121 вакцина, из которых 75 — на доклинической стадии, а 46 проходят клинические испытания, 13 из которых находятся в III фазе (1 — в II–III фазе одновременно). Несколько вакцин на основе спайк-белков и RBD уже прошли клинические испытания: FINLAY-FR-2 (Instituto Finlay de Vacunas, Финляндия); «ЭпиВакКорона» (Федеральное бюджетное научно-исследовательское учреждение «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Россия); вакцина, разработанная West China Hospital и Sichuan University (Китай); вакцина, разработанная Центром генной инженерии и биотехнологии CIGB (Куба); Nanogen Pharmaceutical Biotechnology (Китай); SK Bioscience Co, Ltd. (Южная Корея) и CEPI (Норвегия); Научно-исследовательским институтом вакцин и сывороток имени Рази (Иран).

Также к рекомбинантным белковым вакцинам можно отнести вакцины на основе вирусоподобных частиц (Virus Like Particle — VLP). VLP — это самособирающаяся наноструктура, включающая ключевые структурные белки вируса. VLP имеют похожие молекулярные и морфологические особенности аутентичных вирусов, но не заразны и не реплицируются из-за отсутствия генетического материала [11]. На основе VLP разрабатывается 4 вакцины, из которых в III фазе испытаний находится вакцина

VBI-2902a, разработчик Medicago Inc. — частная канадская биофармацевтическая компания из Квебека, занимающаяся открытием, разработкой и коммерциализацией вирусоподобных частиц с использованием растений в качестве «биореакторов». Medicago Inc. выращивает VLP на австралийском сорняке *Nicotiana benthamiana* [19].

Вакцины, основанные на вирусных и бактериальных векторах

Использование данной технологии берет начало в 70-х гг. прошлого века. Помимо использования в вакцинах вирусные векторы также изучались для генной терапии, лечения рака и для исследований в области молекулярной биологии. На протяжении десятилетий по всему миру были проведены и опубликованы сотни научных исследований вирусных векторных вакцин. В некоторых вакцинах, недавно применявшихся для борьбы со вспышками лихорадки Эбола, использовалась технология вирусных векторов, и ряд исследований был посвящен вирусным векторным вакцинам против других инфекционных заболеваний, таких как вирус Зика, грипп и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), респираторно-синцитиальный вирус и малярия [16].

Нереплицирующие вирусные векторы

Вакцины, в основе которых лежат вирусные векторы, не способные к репликации, представляют большую группу вакцин, находящихся в разработке, часть из которых нашла клиническое применение, например, Российские «Спутник V» и «Спутник Лайт». Такие вакцины обычно основаны на другом вирусе, который сконструирован для экспрессии белка-шипа и отключен от репликации *in vivo* из-за делеций частей его генома. Большинство этих подходов основаны на аденовирусных (AdV) векторах, хотя также используются модифицированные вирусы осповакцины Анкара (MVA), векторы вируса парагриппа человека, вирус гриппа, аденоассоциированный вирус и вирус Сендай [10]. В основном эти векторы вводятся внутримышечно, проникают в клетки вакцинированного человека и затем экспрессируют спайковый белок, на который реагирует иммунная система хозяина. У этих подходов много преимуществ. Нет необходимости иметь дело с живым SARS-CoV-2 во время производства, существует значительный опыт производства

большого количества некоторых из этих векторов (первичная буст-вакцина на основе Ad26-MVA против вируса Эбола была недавно лицензирована в Европейском союзе), и векторы демонстрируют хорошую стимуляцию ответов как В-клеток, так и Т-клеток. Недостатком является то, что некоторые из этих векторов поражаются и частично нейтрализуются уже существующим векторным иммунитетом [26]. Этого можно избежать, используя типы векторов, которые либо редко встречаются у людей (два нереплицирующихся аденовирусных вектора человека серотипов Ad26 и Ad5 использованы при создании вакцины «Спутник V», Россия), либо представляют собой векторы животных, например, обезьян, как в случае вакцины «AstraZeneca» (Великобритания, Оксфордский университет), созданной на основе аденовируса шимпанзе ChAdOx1, несущего ген S-белка коронавируса.

Репликационно-компетентные вирусные векторы

Компетентные к репликации векторы обычно происходят из аттенуированных или вакцинных штаммов вирусов, которые были сконструированы для экспрессии трансгена, в данном случае белка-шипа. В некоторых случаях также используются вирусы животных, которые не размножаются эффективно и не вызывают заболеваний у людей. Такой подход может привести к более устойчивой индукции иммунитета, поскольку вектор в некоторой степени распространяется у вакцинированного человека и часто также вызывает сильный врожденный иммунный ответ. Некоторые из этих векторов также можно вводить через поверхности слизистой оболочки, что может вызвать ее иммунный ответ.

В настоящее время 25 вакцин, основанных на этой технологии, проходят доклинические испытания, 2 находятся в III фазе клинических испытаний, из которых первая вакцина — DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1, разработанная консорциумом, в который входят университет Гонконга, Сямыньский университет и Пекинская биологическая аптека Вантай, на основе вектора вируса гриппа. Испытания второй вакцины — rVSV-SARS-CoV-2-S на основе вектора вируса везикулярного стоматита, которая разрабатывается Израильским институтом биологических исследований, ведутся одновременно в II–III фазе. Испытания 3 вакцин находятся в I–II фазе: вектор на основе

штамма модифицированной противокоревой вакцины, разработанный Институтом Пастера и Фемиды (приобретенный Merck); вектор на основе вируса гриппа, разрабатываемый Пекинской биологической аптекой Вантай; вакцина Covid-19/aAPC готовится путем нанесения модификации лентивируса с иммуномодулирующими генами и вирусными минигенами на искусственные антигенпрезентирующие клетки (aAPCs), разрабатывается генно-иммунным медицинским институтом, г. Шэньчжэнь (Китай).

Бактериальные векторы для пероральных вакцин

Разработчик из Гонконга — компания Dream Tec Research Limited: вакцина, состоящая из спор *Bacillus subtilis*, экспрессирующих и отображающих рецепторсвязывающий домен белка Spike SARS-COV2, в настоящее время находится на стадии оценки безопасности вакцины [16]. Пероральная вакцина 3934Vac на стадии доклинических испытаний, разрабатываемая по технологии экспрессирования белка RBD SARS-COV2 на основе *Salmonella enteritidis* (3934Vac): разработчик из Перу — Farmacológicos Veterinarios SAC (FARVETSAC) [10].

ДНК-вакцины

ДНК-вакцины основаны на плазмидной ДНК, которая может производиться в больших количествах в бактериях. Обычно эти плазмиды содержат промоторы экспрессии млекопитающих и ген, кодирующий белок-спайк, который экспрессируется у вакцинированного индивидуума при доставке. Большим преимуществом этих технологий является возможность крупномасштабного производства в *Escherichia coli*, а также высокая стабильность плазмидной ДНК. Однако ДНК-вакцины часто демонстрируют низкую иммуногенность и должны вводиться с помощью устройств доставки, чтобы сделать их эффективными. Это требование к устройствам доставки, таким как электропораторы, ограничивает их использование.

По данной технологии в настоящее время разрабатывается 30 вакцин, 16 из которых проходят доклинические испытания, а 14 вакцин находятся в I–II фазе клинических испытаний [10].

РНК-вакцины

Подобно ДНК-вакцинам, генетическая информация об антигене доставляется вме-

сто самого антигена, и затем антиген экспрессируется в клетках вакцинированного человека. Для решения этой задачи используется либо матричная РНК (мРНК) (с модификациями), либо самореплицирующаяся РНК. Для мРНК требуются более высокие дозы, чем для самовоспроизводящейся РНК, которая амплифицируется сама, и РНК обычно доставляется через липидные наночастицы (LNP).

К преимуществу данной технологии можно отнести то, что вакцину можно полностью производить *in vitro*. В то же время технология является новой и неясно, с какими проблемами столкнутся производители при крупномасштабном производстве и поддержании стабильности холодовой цепи, поскольку для хранения вакцин необходимо использование низкотемпературных режимов в интервале $-90 \dots -60$ °C (вакцина BNT162b2 компаний Pfizer-BioNTech) и в интервале $-25 \dots -15$ °C (вакцина мРНК-1273 компании Moderna). В настоящее время по данной технологии разрабатывается 45 вакцин, у 7 из них клинические испытания достигли III–IV фаз. Компании Pfizer-BioNTech и Moderna завершили III фазу испытаний и прошли лицензирование своих вакцин, разработанных по данной технологии [10].

Подходы к оценке эффективности вакцинации против COVID-19

В последнее время появляются сообщения о снижении нейтрализации некоторых вариантов SARS-CoV-2 (дельта-штамм) поствакцинальной сывороткой. Однако для оценки того, как это может повлиять на эффективность вакцины, необходимо более глубокое понимание коррелятов защиты. За появлением SARS-CoV-2 в конце 2019 г. последовал период относительного эволюционного застоя, продолжавшегося около 11 мес. Однако с конца 2020 г. эволюция SARS-CoV-2 характеризуется появлением наборов мутаций в контексте «вариантов, вызывающих беспокойство», которые влияют на характеристики вируса, включая трансмиссивность и антигенность, вероятно, в ответ на изменение иммунного профиля человеческой популяции. Скорее всего новая коронавирусная инфекция останется в популяции и станет сезонной, а вакцины против COVID-19 войдут в национальный календарь профилактических прививок многих стран, как и вакцины от гриппа.

Принимая во внимание изменчивость вируса, производители вакцин постоянно готовят платформы для возможного обновле-

ния вакцинных последовательностей и технологий, и крайне важно, чтобы наблюдение за генетическими и антигенными изменениями в глобальной популяции вируса проводилось наряду с экспериментами по выяснению фенотипического воздействия мутаций.

Следует отметить, что масштабное внедрение вакцинации позволяет сократить частоту и сроки госпитализаций заболевших, снижает потребность в проведении интенсивной терапии. Социальная эффективность связана со снижением смертности от осложнений коронавирусной инфекции, а также улучшением качества жизни пациентов в постковидный период.

Вопрос о необходимости вакцинации каждый должен решить сам, принимая во внимание тот факт, что риски, связанные с коронавирусной инфекцией COVID-19 и ее осложнениями, значительно превышают возможные риски, связанные с побочными эффектами вакцинации.

Известно, что стоимость производства и международного масштабирования является крайне высокой, а сам процесс подвержен угрозе политизации [11]. Несмотря на имеющиеся данные по безопасности и иммуногенности, основная цель разработчиков и производителей — получить прямые доказательства эффективности вакцины в защите людей от инфекции COVID-19. Более того, при наличии постоянного мутационного давления и смены штаммового состава вирусов новой точкой оценки эффективности

вакцины может стать в том числе тяжесть заболевания, а не сам факт его развития.

В своих требованиях к конечному препарату вакцин против COVID-19 ВОЗ предложила обозначить явную демонстрацию эффективности с оценкой ~ 50 % в противодействии «заболеванию, тяжелому заболеванию и (или) выделению/передаче вируса» [24]. Однако защитный эффект вакцины от тяжелых форм заболевания и летальных исходов трудно оценить в клинических испытаниях III фазы из-за необходимости гораздо большего количества участников. Для этого могут подходить лишь пострегистрационные данные объемных испытаний IV фазы или эпидемиологических исследований, проведенных уже после повсеместного внедрения вакцины.

В исследованиях вакцин используется множество различных конечных точек для оценки эффективности в зависимости от возбудителя, последствий инфекции и динамики распространения. Часто результаты рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) представлены как пропорциональное снижение заболеваемости в группах вакцинированных и невакцинированных участников, чтобы оценить прямой эффект вакцины на заболеваемость. Результаты также могут включать тяжесть клинических проявлений [23] или продолжительность периода контагиозности [7]; данные представлены на рисунке 2.

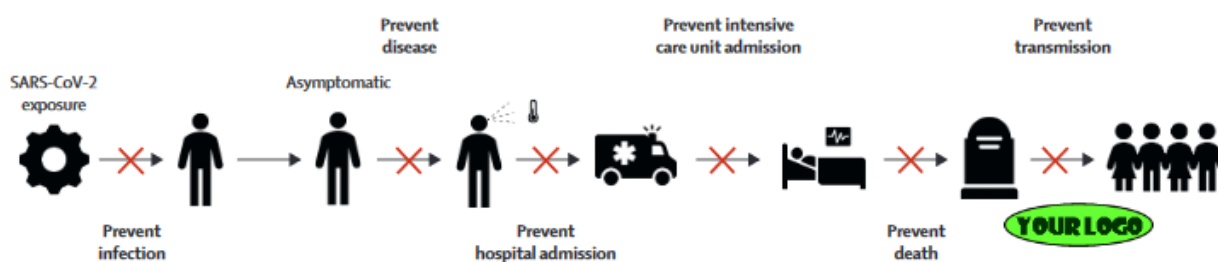


Рисунок 2. Потенциальные конечные точки оценки эффективности вакцин против COVID-19, адаптировано из [14]
Figure 2. Potential endpoints for evaluating the efficacy of COVID-19 vaccines, adapted from [14]

Также иммунологические корреляты (уровень антител, параметры клеточного иммунитета) конкретной вакцины не всегда достоверно предсказывают эффективность вакцины, т. е. защита при реальном применении вакцины в «полевых» условиях не всегда прогнозируема на основе иммунологических коррелятов [13]. Например, было показано, что эффективность ротавирусных вакцин у детей в странах с низким уровнем дохода была ниже, чем наблюдалась у детей

в странах с высоким уровнем дохода [21]. В целом, важным направлением разработки и внедрения вакцин против COVID-19 является дальнейшая оценка возможных точек оценки эффективности. Есть мнение, что именно сейчас происходит смена парадигмы оценки эффективности с бинарных точек («заболел/ не заболел») на качественные точки («как тяжело заболел, если заболел»).

Группой реагирования CDC на COVID-19 под руководством Волио С.Н. при анализе

случаев госпитализации по поводу коронавирусной инфекции COVID-19 взрослых старше 18 лет было показано, что пациенты, имеющие в анамнезе заболевание COVID-19 или вакцинацию от него в сроке ранее 90–179 дней, имели значительно более высокие скорректированные шансы (более чем в 5 раз) лабораторно подтвержденного COVID-19 среди невакцинированных взрослых с предыдущей инфекцией SARS-CoV-2, чем шансы среди полностью вакцинированных реципиентов мРНК вакцины, у которых ранее не было зарегистрированной инфекции. Исследователями сделан вывод, что все, не имеющие противопоказаний, должны быть вакцинированы против COVID-19 в ближайшее время, насколько это возможно, в том числе и непривитые, ранее инфицированные вирусом SARS-CoV-2 [8].

Заключение

Очевидно, что вакцинация, наряду с социальным дистанцированием и использованием средств индивидуальной защиты, является эффективным способом профилактики коронавирусной инфекции. Об этом свидетельствуют следующие факты: вакцинированные люди значительно реже заболевают коронавирусной инфекцией, а в случае заболевания переносят его, как правило, в нетяжелой форме, не требующей госпитализации. В настоящее время в мире используются порядка десяти вакцин от коронавирусной инфекции COVID-19. В Республике Беларусь для массовой вакцинации доступны вакцины «Гам-Ковид-Вак» («Спутник V») и «Спутник Лайт», произведенные в Российской Фе-

дерации, и китайская вакцина «VeroCell», произведенная компанией Sinopharm. Следует отметить, что Беларусь одной из первых зарегистрировала вакцины «Спутник V» и «Спутник Лайт» и в короткие сроки локализовала производство данных вакцин на территории республики. В настоящее время РУП «Белмедпрепараты» осуществляет стерильный розлив, а также вторичную упаковку вакцин «Гам-Ковид-Вак» («Спутник V») и «Спутник Лайт». Нужно отметить, что локализация производства вакцины «Гам-Ковид-Вак» («Спутник V») на производственной базе РУП «Белмедпрепараты» проведена еще весной 2021 г. и успешно применяется для массовой вакцинации. Поскольку вакцина «Спутник Лайт» по сути является первым компонентом вакцины «Гам-Ковид-Вак» («Спутник V»), ее регистрация в республике была выполнена в кратчайшие сроки [3]. Это также позволило в дальнейшем оперативно согласовать новую производственную площадку РУП «Белмедпрепараты» для вакцины «Спутник Лайт». Важно сказать, что вакцины «Гам-Ковид-Вак» («Спутник V») и «Спутник Лайт» применяются для профилактики коронавирусной инфекции у взрослых, включая лиц старше 60 лет. Оценка эффективности внедряемых вакцин против COVID-19 возможна как с помощью иммунологических коррелятов, так и с позиции прямой эффективности, которая может определяться не только фактом заболевания, но и влиянием вакцинации на степень тяжести течения заболевания при его развитии.

Список литературы

1. Евразийская экономическая комиссия (ЕЭК) [Электронный ресурс]. [дата обращения 2021 сентябрь 13]. Режим доступа: <https://eec.eaeunion.org/commission/about/>
2. Министерство здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. [дата обращения 2021 сентябрь 13]. Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/ru/ministerstvo/>
3. Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [Электронный ресурс]. [дата обращения 2021 сентябрь 13]. Режим доступа: <https://www.rceth.by/>
4. Ryzhikov AB, Ryzhikov EA, Bogryantseva MP, Usova SV, Danilenko ED, et al. A single blind, placebo-controlled randomized study of the safety, reactogenicity and immunogenicity of the “EpiVacCorona” Vaccine for the prevention of COVID-19, in volunteers aged 18–60 years (phase I-II). *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(2):283-296. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ASB-1699>
5. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen THO, Chromikova V, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1033-1036. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0913-5>
6. Tikhvatulin AI, Dolzhikova IV, Shcheplyakov DV, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. An open, non-randomised, phase 1/2 trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of single-dose vaccine “Sputnik Light” for prevention of coronavirus infection in healthy adults. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2021 Dec;11:100241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100241>
7. Basta NE, Halloran ME, Matrajt L, Longini IM Jr. Estimating influenza vaccine efficacy from challenge and community-based study data. *Am J Epidemiol*. 2008 Dec 15;168(12):1343-1352. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwn259>
8. Bozio CH, Grannis SJ, Naleway AL, Ong TC, Butterfield KA, et al. Laboratory-Confirmed COVID-19 Among Adults Hospitalized with COVID-19-Like Illness with Infection-Induced or mRNA Vaccine-Induced SARS-CoV-2 Immunity - Nine States, January-September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Nov 5;70(44):1539-1544. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7044e1>
9. Chen J, Miao L, Li JM, Li YY, Zhu QY, Zhou CL, Fang HQ, Chen HP. Receptor-binding domain of SARS-Cov spike protein: soluble expression in *E. coli*, purification and functional characterization. *World J Gastroenterol*. 2005 Oct 21;11(39):6159-6164. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i39.6159>

10. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Electronic resource]. World Health Organization (WHO). [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
11. Xu R, Shi M, Li J, Song P, Li N. Construction of SARS-CoV-2 Virus-Like Particles by Mammalian Expression System. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020 Jul 30;8:862. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00862>
12. Gavi. The Gavi COVAX AMC: an investment opportunity [Электронный ресурс]. [дата обращения 2021 сентябрь 13]. Режим доступа: <https://www.gavi.org/investment-opportunity-gavi-covax-amc>
13. Hanquet G, Valenciano M, Simonon F, Moren A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine*. 2013 Nov 19;31(48):5634-5642. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.07.006>
14. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. 2021 Feb;21(2):e26-e35. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8)
15. Рьжиков АБ, Рьжиков ЕА, Богрянцева МП, Гаврилова ЕВ, Даниленко ЕД, Имамдинов ИР, Максюттов РА, Нечаева ЕА, Попова АЮ, Пьянков ОВ, Пьянкова ОГ, Сулопаров ИМ. Вакцинная композиция против коронавирусной инфекции COVID-19. [Электронный ресурс]. Патент Рос. Федерации № 2743595. 20.02.2020. [дата обращения 2021 сентябрь 13]. Режим доступа: https://new.fips.ru/register-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2743595&TypeFile=html
16. The Development of a COVID19 Oral Vaccine Consisting of Bacillus Subtilis Spores [Electronic resource]. ClinicalTrials.gov. [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05057923>
17. Understanding Viral Vector COVID-19 Vaccines. [Electronic resource]. Centers for Disease Control and Prevention [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/viralvector.html>
18. Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020 Oct;586(7830):516-5276. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
19. Rattanapisit K, Shanmugaraj B, Manopwisedjaroen S, Purwono PB, Siritattananon K, et al. Rapid production of SARS-CoV-2 receptor binding domain (RBD) and spike specific monoclonal antibody CR3022 in *Nicotianabenthiana*. *Sci Rep*. 2020 Oct 19;10(1):17698. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74904-1>
20. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, Mayhew S. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020 May;19(5):305-306. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>
21. Velázquez RF, Linhares AC, Muñoz S, Seron P, Lorca P, DeAntonio R, Ortega-Barria E. Efficacy, safety and effectiveness of licensed rotavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis for Latin America and the Caribbean. *BMC Pediatr*. 2017 Jan 13;17(1):14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0771-y>
22. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell*. 2020 Aug 6;182(3):713-721.e9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.008>
23. Weinberg GA, Szilagyi PG. Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. *J Infect Dis*. 2010 Jun 1;201(11):1607-1610. DOI: <https://doi.org/10.1086/652404>
24. WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines. [Электронный ресурс]. World Health Organization (WHO). [дата обращения 2021 сентябрь 13]. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines>
25. World Health Organization (WHO) [Electronic resource]. [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
26. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):479-488. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)

References

1. The Eurasian Economic Commission (EEC) [Electronic resource]. [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://eec.eaeunion.org/commission/about/> (In Russ.).
2. Ministry of Health of the Republic of Belarus [Electronic resource]. [date of access 2021 September 13]. Available from: <http://minzdrav.gov.by/ru/ministerstvo/> (In Russ.).
3. Center for Examinations and Tests in Health Service Republican Unitary Enterprise [Electronic resource]. [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://www.rceth.by/> (In Russ.).
4. Ryzhikov AB, Ryzhikov EA, Bogryantseva MP, Usova SV, Danilenko ED, et al. A single blind, placebo-controlled randomized study of the safety, reactogenicity and immunogenicity of the “EpiVacCorona” Vaccine for the prevention of COVID-19, in volunteers aged 18-60 years (phase I-II). *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(2):283-296. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ASB-1699>
5. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen THO, Chromikova V, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1033-1036. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0913-5>
6. Tukhvatulin AI, Dolzhikova IV, Shcheplyakov DV, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. An open, non-randomised, phase 1/2 trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of single-dose vaccine “Sputnik Light” for prevention of coronavirus infection in healthy adults. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2021 Dec;11:100241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2021.100241>
7. Basta NE, Halloran ME, Matrajt L, Longini IM Jr. Estimating influenza vaccine efficacy from challenge and community-based study data. *Am J Epidemiol*. 2008 Dec 15;168(12):1343-1352. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwn259>
8. Bozio CH, Grannis SJ, Naleway AL, Ong TC, Butterfield KA, et al. Laboratory-Confirmed COVID-19 Among Adults Hospitalized with COVID-19-Like Illness with Infection-Induced or mRNA Vaccine-Induced SARS-CoV-2 Immunity - Nine States, January-September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Nov 5;70(44):1539-1544. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7044e1>
9. Chen J, Miao L, Li JM, Li YY, Zhu QY, Zhou CL, Fang HQ, Chen HP. Receptor-binding domain of SARS-Cov spike protein: soluble expression in *E. coli*, purification and functional characterization. *World J Gastroenterol*. 2005 Oct 21;11(39):6159-6164. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i39.6159>
10. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Electronic resource]. World Health Organization (WHO). [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

11. Xu R, Shi M, Li J, Song P, Li N. Construction of SARS-CoV-2 Virus-Like Particles by Mammalian Expression System. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020 Jul 30;8:862. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00862>
12. Gavi. The Gavi COVAX AMC: an investment opportunity [Electronic resource]. [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://www.gavi.org/investment-opportunity-gavi-covax-amc>
13. Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, Moren A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine.* 2013 Nov 19;31(48):5634-5642. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.07.006>
14. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis.* 2021 Feb;21(2):e26-e35. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30773-8)
15. Ryzhikov AB, Ryzhikov EA, Bogryantseva MP, Gavrilova EV, Danilenko ED, Imatdinov IR, Maksyutov RA, Nechaeva EA, Popova AY, Pyankov OV, Pyankova OG, Susloparov IM. Vaccine composition against coronavirus infection COVID-19 [Electronic resource]. Patent of Russian Federation N 2743595. 20.02.2020. [date of access 2021 September 13]. Available from: [https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2743595&TypeFile=html\(In Russ.\)](https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2743595&TypeFile=html(In Russ.))
16. The Development of a COVID19 Oral Vaccine Consisting of Bacillus Subtilis Spores [Electronic resource]. ClinicalTrials.gov. [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05057923>
17. Understanding Viral Vector COVID-19 Vaccines. [Electronic resource]. Centers for Disease Control and Prevention [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/viralvector.html>
18. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature.* 2020 Oct;586(7830):516-5276. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
19. Rattanapit K, Shanmugaraj B, Manopwisedjaroen S, Purwono PB, Siriwananon K, et al. Rapid production of SARS-CoV-2 receptor binding domain (RBD) and spike specific monoclonal antibody CR3022 in *Nicotiana benthamiana*. *Sci Rep.* 2020 Oct 19;10(1):17698. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74904-1>
20. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tolleson S, Saville M, Mayhew S. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 May;19(5):305-306. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>
21. Velázquez RF, Linhares AC, Muñoz S, Seron P, Lorca P, DeAntonio R, Ortega-Barria E. Efficacy, safety and effectiveness of licensed rotavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis for Latin America and the Caribbean. *BMC Pediatr.* 2017 Jan 13;17(1):14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0771-y>
22. Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell.* 2020 Aug 6;182(3):713-721.e9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.008>
23. Weinberg GA, Szilagyi PG. Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. *J Infect Dis.* 2010 Jun 1;201(11):1607-1610. DOI: <https://doi.org/10.1086/652404>
24. WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines. [Electronic resource]. World Health Organization (WHO). [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines>
25. World Health Organization (WHO) [Electronic resource]. [date of access 2021 September 13]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
26. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020 Aug 15;396(10249):479-488. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)

Информация об авторах / Information about the authors

Гринько Дмитрий Владимирович, директор РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1031-6506>
e-mail: rceth@rceth.by

Моисеев Дмитрий Владимирович, д.ф.н., заведующий Республиканской контрольно-аналитической лабораторией, РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1241-832X>
e-mail: rkal@rceth.by

Воропаев Евгений Викторович, к.м.н., доцент, проректор по научной работе, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>
e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Стома Игорь Олегович, д.м.н., доцент, ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>
e-mail: rektor@gsmu.by

Dmitry V. Grinko, Director of the Center for Examinations and Tests in Health Service

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1031-6506>
e-mail: rceth@rceth.by

Dmitry V. Moiseev, PharmD, Head of the Republican Control and Analysis Laboratory, Center for Examinations and Tests in Health Service

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1241-832X>
e-mail: rkal@rceth.by

Evgenii V. Voropaev, PhD (Med), Associate Professor, Vice-Rector in charge of scientific work, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>
e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Igor O. Stoma, DMedSc, Associate Professor, Rector of Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>
e-mail: rektor@gsmu.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Стома Игорь Олегович
e-mail: rektor@gsmu.by

Igor O. Stoma
e-mail: rektor@gsmu.by

Received / Поступила в редакцию 08.11.2021

Revised / Поступила после рецензирования 12.11.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021

УДК 616-039.74:001.895

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-2>

Innovations in primary health care

© Eric N. Platoshkin¹, Yulia M. Platoshkina², Sviatlana A. Shut¹,
Heorgy N. Ramanov¹, Anna N. Kavalchuk¹,
Sergey P. Tishkov¹, Pavel I. Bartnouski¹, Sviatlana H. Seifidinova¹

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Belarus

ABSTRACT

This review is devoted to a number of important innovations and their role in modern medical practice of a family practitioner. We have discussed benefits, restrictions and controversies related to their use. We have also reviewed the evidence base on the practical implementation of these innovations.

Keywords: *primary health care, general practice, innovations, point-of-care testing, remote consulting, e-learning.*

Author contributions. Platoshkin E.N.: idea generation, checking content, editing, approval of the article for publication; Platoshkina Yu.M., Shut S.A., Ramanov H.N., Kavalchuk A.N., Tishkov S.P., Bartnouski P.I., Seifidinova S.H.: collection of material, discussing data, reviewing publications on the article topic.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Platoshkin EN, Platoshkina YuM, Shut SA, Ramanov HN, Kavalchuk AN, Tishkov SP, Bartnouski PI, Seifidinova SH. Innovations in primary health care. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):17-25. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-2>

Инновации в первичной медико-санитарной помощи

© Э. Н. Платошкин¹, Ю. М. Платошкина², С. А. Шут¹,
Г. Н. Романов¹, А. Н. Ковальчук¹, С. П. Тишков¹,
П. И. Бортновский¹, С. Г. Сейфидинова¹

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельская областная клиническая больница, г. Гомель, Беларусь

РЕЗЮМЕ

В данном обзоре рассматривается ряд важных инноваций и их место в современной практике семейного врача. Нами обсуждаются преимущества, ограничения и противоречия, связанные с их применением. Также нами анализируется доказательная база по практическому внедрению этих инноваций.

Ключевые слова: *первичное звено здравоохранения, общая практика, инновации, экспресс-диагностика, удаленное консультирование, электронное обучение.*

Вклад авторов. Платошкин Э.Н.: генерация идеи, проверка содержания, редактирование, утверждение рукописи к публикации; Платошкина Ю.М., Шут С.А., Романов Г.Н., Ковальчук А.Н., Тишков С.П., Бортновский П.И., Сейфидинова С.Г.: сбор материала, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Платошкин ЭН, Платошкина ЮМ, Шут СА, Романов ГН, Ковальчук АН, Тишков СП, Бортновский ПИ, Сейфидинова СГ. Инновации в первичной медико-санитарной помощи. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(4):17-25. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-2>

Introduction

Primary care has undergone significant transformation over the recent years. It was accelerated by the COVID-19 pandemic as general practices faced new unprecedented challenges. Innovations include new point-of-care testing and instrumental technology to aid quick decision making and promote primary prevention; new software tools and applications for general practitioners (GPs), doctors in training and patients; new roles within primary care teams to support GPs and expand service to a wider population.

Point-of-care testing

Laboratory testing traditionally forms an integral part of a diagnostic workup process. Centralized laboratories provide tests that follow a vigorous process of quality assurance and standardization – hence their higher reliability. On the other hand, this benefit comes at the expense of longer diagnostic turn-around time. In certain clinical scenarios, testing with rapid delivery of results may significantly affect clinical management plans, referral process (by preventing unnecessary referrals to secondary care or by supporting higher priority ones) and ultimately – patient outcomes. That is when testing with easy-to-use analyzers performed at the point of care and with results available within minutes – known as point-of-care testing (POC or POCT) or near-patient testing – becomes invaluable [1].

There is a variety of point-of-care tests available in primary care nowadays. Some of them are already widely used in clinical practice, for instance, urine dipstick tests, capillary blood glucose measurement, urine pregnancy tests, the International Normalized Ratio (INR) POCT, etc. While others are still uncommon, for example: quantitative C-reactive protein POCT, D-dimer POCT, Troponin T POCT, heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) POCT; B-type natriuretic peptide (BNP) POCT, 3-in-1 (Troponin T, BNP, D-dimer) POCT, etc.

The use of POCT in primary care setting is not limited to urgent presentations, but can also be used to deliver primary prevention. For instance, a recent review by El-Osta et al [2] evaluated near-patient testing of total cholesterol and blood glucose/HbA1c as a part of the Health Check program in England, which is focused on primary cardiovascular disease prevention in people aged 40–74 years. The authors performed a cost-minimization analysis and concluded that point-of-care testing in general practice for this purpose is likely to be

cost-effective while supporting an increase in coverage. It could also be more convenient for patients and offers GPs the ability to complete Health Check in a single sitting.

Early systematic reviews of near-patient testing in primary care, for instance, the one done by Hobbs et al, date back to 1990-s [3]. For some point-of care tests, for instance, CRP POCT in respiratory tract infections, there is accumulating evidence of both clinical value and cost-effectiveness in primary care [4]. While for a number of other near patient tests evidence to support their use is limited [5] and further research is awaited.

Cost-effectiveness is an important limitation to the widespread use of point-of-care testing systems in general practice. A lot depends on the model of primary care in particular country. Healthcare systems which rely on small practices often make purchase of an expensive analyzer by a single practice a poor value for money due to a low volume of performed tests. While healthcare systems in which primary care is merged into super practices or polyclinics it is more likely to economically benefit from near-patient-testing systems.

Use of ultrasound by general practitioners

The extent of ultrasound use in GP surgeries varies from country to country. In Norway, 23% of out-of-hours primary care casualty clinics had access to ultrasound in 2015 with only tiny 14.1 ultrasound examinations being performed per 10,000 consultations [6]. In 2014, ultrasound was commonly used in primary care in Germany and Greenland, while less so in Sweden, Denmark, Austria, and Catalonia [7]. In some European countries, the use of ultrasound forms a part of undergraduate medical education or is available as formalized training for GPs [8]. Recent technological advances, for instance pocket ultrasound devices, represent a cheaper alternative to conventional ultrasound machines and have a potential for wider use by GPs.

A number of studies have assessed the ultrasound use by primary care physicians. For instance, a Spanish study assessed the use of pocket echocardiography by GPs in 393 patients with arterial hypertension with results re-assessed by a cardiologist and further digitally analyzed [9]. Good or very good concordance was demonstrated in the assessment of left ventricular and left atrial dimensions, ascending aorta, interventricular septum thickness, aortic and mitral valve regurgitation, aortic valve sclerosis, mitral valve calcification.

A Norwegian study investigated the use of portable ultrasound by GPs to assess left ventricular function with septal mitral annular excursion following a tailored training course [10]. Following the comparison of the results from the GP-operated portable ultrasound scanner and cardiologist's laptop scanner the study concluded that "it is possible for GPs, after a limited period of focused training, to use a portable ultrasound scanner to assess a surrogate marker for global left ventricular function in 87% of patients with or at risk of developing reduced left ventricular function".

Several studies assessed the possibility of abdominal aortic aneurysm screening by GPs trained to use the point-of-care ultrasound technology and had favorable results [11,12,13].

A Danish study assessed the following ultrasound findings done by GPs: gallstones, ascites, abdominal aorta >5cm diameter, intrauterine pregnancy, gestational age and compared it to findings done by radiologists in hospital setting. Prior to that all GPs participating in the study underwent an ultrasound course that included e-learning modules, hands-on ultrasounds sessions and feedback from specialists. The study demonstrated a very high level of inter-rater agreement [14].

An Italian study evaluated general practitioner-performed compression ultrasonography for the diagnosis of deep vein thrombosis of the leg. It reported an excellent agreement between trained GPs and radiologists. A sensitivity of 90 % and a specificity of 97.1 % were achieved by primary care physicians [15].

A systematic review of ultrasound investigations performed by GPs in unselected populations concluded that "generalists can, given a certain level of pre-test probability, safely use point-of-care ultrasound in a wide range of clinical settings to aid diagnosis and better the care of their patients" [7].

A significant limitation to the use of ultrasound by GPs is the cost of ultrasound machines. Smaller portable devices whilst cheaper – have lower resolution and diagnostic accuracy. Lower volume of ultrasound examinations in smaller practices and additional training required for staff are further limiting factors. More studies are required to address the cost-effectiveness of portable ultrasound in primary care.

New instrumental technology

Technological progress and availability of applications for mobile devices brought both new opportunities and new challenges into general practice.

Rhythm analysis at the first point of contact with a GP for patients presenting with palpitations or in whom irregular pulse is an incidental finding during clinical examination is an important step towards faster anticoagulation in atrial fibrillation. For every 25 people diagnosed with atrial fibrillation and appropriately treated with anticoagulation, one stroke is prevented – hence the interest in technology allowing for a rapid rhythm analysis. Commercial devices are available that come as a pair of 2 electrodes and require just application of patient's fingertips for several seconds to be able to produce a 1-lead ECG recording that is transferred to mobile phone via a specialized software. The effectiveness of these devices is being evaluated in various settings, including general practice, older persons community teams, hospital outpatient clinics, community podiatry, mental health teams, pharmacies, etc. [16].

Widespread use of heart rate, rhythm and oxygen saturation sensors in mobile devices for general public use has resulted in an increased number of consultations done by GPs to address abnormal results. A variety of wearable devices, like fitness trackers and smart watches, allow to sense irregular pulse and notify the wearer of detected abnormalities. A number of studies (with some being sponsored by manufacturers) addressed reliability of information they obtain [17, 18, 19]. And although the results of these studies are promising, certain concerns have been raised, including anxiety, unnecessary investigations, visits and health costs associated with false positive results; lack of proper certification for certain free apps, etc. [20]. There is also need to develop guidelines and frameworks to support GPs in obtaining, uploading to medical records and interpreting data recorded with wearable devices.

The COVID-19 pandemic has seen a rise in the use of oxygen saturation sensors on smartphones by members of the public. Indeed, these seemed to offer a useful tool to inform decisions of remote consultations done by GPs. However, a review of data performed by the Oxford COVID-19 Evidence Service Team demonstrated lack of evidence that current smartphone technology is accurate for the clinical measurement of oxygen saturation, and it was suggested that it should not be trusted for clinical purposes [21].

New consultation styles and software for primary care

The pandemic has changed the consultation landscape in primary care with a greater

use of telephone consulting, instant messaging as well as consulting via a video-link or via “e-consultation” technology.

Telephone consultations are a more traditional way of remote consulting. Since its invention in the 19th century, telephone has been used as a tool for healthcare provision. In fact, Alexander Bell’s first recorded call was related to a medical problem – it was a request for his assistant to come after he had spilt sulphuric acid on himself [22]. And whilst the telephone technology is no longer an innovation per se, its widespread use for remote consulting adopted in recent years has entirely changed the way general practice is functioning. Nowadays the equipment (both mobile and landline phones) required to perform these consultations is readily available and no additional investment is needed for its wider implementation. In terms of history taking telephone consultations are able to provide a clinician with the same information as face-to-face consultations. But when it comes to examination, the limitations are becoming more obvious. Clinicians have to rely upon subjective assessment of patient’s appearance, anatomical location of the problem, description of functional changes, etc. and therefore these consultations often end up being switched to a video link (if possible) or a face-to-face review. The quality of landline connection or mobile coverage is the other interfering factor that might affect the effectiveness of a telephone consultation.

Instant app to SMS messaging is a further option built up on a success of the mobile telephone technology in healthcare. It allows quick transfer of files (like sick notes, images of skin conditions, messages) between the mobile phones of patients and healthcare professionals and is available as a build-in option in certain remote consultation apps, for instance “AccuRx”. Importantly these files can be transferred directly to the patient’s electronic medical record via a link sent in SMS without the need to install any application on the patient’s mobile phone.

With the start of the COVID-19 pandemic significant efforts were made to support healthcare professionals with tools that would allow safe and effective remote consultations via a video link or e-consultation. A number of software products (“eConsult”, “Navek Connect”, “AccuRx”, etc.) are currently being used for that purpose. Video consultations significantly expand the amount of information that can be acquired during remote consulting. The technology has the potential to allow remote examination to evaluate patient’s overall ap-

pearance, position, skin colour, distribution and characteristics of rashes, use of accessory muscles of respiration, establish the exact location of the painful area, check the range of movements in the joints, assess non-verbal cues, etc. It helps to establish eye to eye contact and often a better rapport between the patient and the healthcare professional.

Certain applications also allow to run remote multidisciplinary team meetings securely or host educational events.

The transformation of healthcare services from the traditional model relying on face-to-face consultations into a virtual environment based on remote consulting is an ongoing process. For instance, the National Health Service in England has set up ambitious plans to give every patient the right to online GP consultations over the next five years [23]. There were mixed responses to these changes from both patients and their GPs [24]. On one hand, there is a great optimism about the use of remote consulting in primary care. These consultations are seen as a way of reducing pressures on GP services (especially for simple queries that can be dealt with through an electronic environment without the need to arrange a formal consultation), widening opportunities for access to healthcare services (including for people living in geographically remote areas, those who are housebound or self-isolating), reducing time off work for attending GP appointments. They also help to reduce face-to-face contacts, which is especially important during the pandemic. On the other hand, virtual consultations represent a certain U-turn from the traditional face-to-face approach to consulting and as such they require a new set of skills from GPs to allow effective remote consulting of patients. There are concerns about the availability of new services to people who do not have access to modern technology or are less capable to use it. Modern software is reliant on a good internet connection and availability of smartphones and/or computers in population. Patients who do not have access to these devices or internet, which often is the case in elderly population, may not feel the full benefit from this technology. There are debates about the cost-effectiveness and safety of remote consulting. Also, additional financial resources are required to integrate and maintain new technologies. For instance, buying equipment, establishing fast internet connections, setting up secure servers to store sensitive data, providing IT support, staff training, etc. There is also a high demand in high-quality research to guide the change.

Software and information resources for patients

Health information is becoming more accessible to the general public. The nickname “Dr. Google” reflects the emerging role of internet search engines in the process of satisfying the needs for this kind of data. Two-thirds of all patients search the internet prior to a health consultation. Existing evidence suggests that around 40% of patients rarely or never visit a doctor after searching for their symptoms online [25]. In the growing universe of health-related websites, applications, forums it is becoming more and more important that patients get access to the trusted high-quality information written by healthcare professionals in layman’s terms. Acknowledging that fact many countries started to create large web-based health information platforms. For instance, in the UK, the National Health Service created “*nhs.uk*” website. This resource provides a large body of health-related information for patients and as of 2021 it was the UK’s biggest health website, with more than 50 million visits every month [26]. The UK National Health Service is planning further investment in the “*nhs.uk*” website which they call their digital ‘front door’ [23].

As digital literacy, mobile phones and apps are transforming our everyday life – the UK National Health Service has gone an extra mile towards high-tech healthcare by creating an “*NHS app*”. After downloading the app and proving their identity patients can securely connect to information from their GP surgery. “*NHS app*” wider integration with primary care software allows patients to order repeat prescriptions, book and cancel appointments, securely access their medical record, register organ donation decisions, consult a primary care specialist online, etc [27]. It also provides access to health information about a large number of medical conditions.

An interesting recent study by Gilbert et al. compared the accuracy of suggested conditions and appropriateness of advice given by eight different health apps vs that done by primary care physicians [28]. While none of the apps outperformed general practitioners – some came quite close further demonstrating the promising future of digital health services.

According to the data from the National Statistical portal of the Republic of Belarus, the proportion of population from 6 to 72 years of age having access to the internet rose from 58.4 % in 2013 to 82.8 % in 2019 [29]. That means that our healthcare system and information services have to be prepared to meet the

growing demand of the Belarusian population for high quality health-related information.

New education tools for GP trainees

GP training across the world is constantly evolving. There were a lot of changes and flexibility in the way the educational process was arranged during the COVID-19 pandemic.

A large number of educational activities were shifted online. For instance, traditional formal group sessions for GP trainees in the UK became substituted by meetings via applications like “*Zoom*”, “*Webex*”, “*Microsoft teams*”.

There was a significant rise in e-learning opportunities as well with a multiplication of e-learning modules, webinars, remotely run educational courses. One of the examples of popular e-learning platforms is Health Education England “*E-learning for healthcare*” [30]. A systematic review of the effectiveness of medical videoconference-based tele-education suggests that videoconference is «at least equivalent» to face-to-face education [31].

In some countries there was a dramatic change in the delivery of exit exams for GP trainees. For instance, the UK Royal College of General Practitioners Clinical Skills Assessment exam that included different stations with actors simulating clinical scenarios was substituted with the Recorded Consultation Assessment, which involves recording real life consultations and remotely submitting them for assessment [32]. Special online platforms like “*iConnect*” and “*14fish*” are being used for secure recording and storage of consultations.

New healthcare roles in primary care teams

Primary health care deals with significant amount of workload in various healthcare systems. For instance, around 90% of all National Health Service contacts in the United Kingdom occur in primary care [33]. And whilst demand continues to rise – in some countries new staff roles start to emerge. The general idea is delegation of tasks traditionally undertaken by GPs to new members within the team, enabling doctors to concentrate on more complex cases. For instance, in the United Kingdom in addition to clinical pharmacists and advanced nurse practitioners who have been a part of primary care teams for a while, new roles (physician associates, social prescribers) have been introduced.

Physician associates usually already have a first degree in biomedical or life sciences, and then undergo a 2-year postgraduate training course that includes clinical rotations both

in community and in hospitals. Physician associates can run their own clinics seeing less complex cases, do home visits, review results of investigations, but their work should be supervised [34].

Social prescribers help healthcare professionals to “link” patients with non-clinical services in the community to improve their health, wellbeing, and social welfare. They provide invaluable support to the most vulnerable patients with issues that may involve housing, finances, immigration, language, culture, food supply and social isolation [35]. They continue to play exceptional role during the COVID19 pandemic.

The role of General Practice Assistant was initially developed in the United States and Western Europe and is now being introduced in other countries. Their aim is to safely deliver

a combination of routine administrative tasks and some basic clinical duties in primary care. They help GPs to reduce administrative burden and support vulnerable patients and regular attenders [36].

Conclusion

New technologies and challenges continue to shape modern primary care. There is a constant demand for high quality research to drive this change. More than twenty years of primary care system development in Belarus was based on the principles of general (family) medicine. Ongoing introduction of the most cost-effective innovations into medical practice and investment into research can help to further expand the potential of our primary care.

References

- Lingervelder D, Koffijberg H, Kusters R, IJzerman MJ. Point-of-care testing in primary care: A systematic review on implementation aspects addressed in test evaluations. *Int J Clin Pract.* 2019 Oct;73(10):e13392. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.13392>
- El-Osta A, Woringer M, Pizzo E, Verhoef T, Dickie C, Z Ni M, et al. Does use of point-of-care testing improve cost-effectiveness of the NHS Health Check programme in the primary care setting? A cost-minimisation analysis *BMJ. BMJ Open.* 2017 Aug 15;7(8):e015494. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015494>
- Hobbs FD, Delaney BC, Fitzmaurice DA, Wilson S, Hyde CJ, Thorpe GH, et al. A review of near patient testing in primary care. *Health Technol Assess.* 1997;1(5):1-229.
- Cooke J, Butler C, Hopstaken R, Dryden MS, McNulty C, Hurding S, et al. Narrative review of primary care point-of-care testing (POCT) and antibacterial use in respiratory tract infection (RTI). *BMJ Open Respiratory Research.* 2015;2(1):e000086. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2015-000086>
- Schols AMR, Dinant G-J, Cals JWJ, “Point-of-care testing in general practice: just what the doctor ordered?”. *Br J Gen Pract.* 2018 Aug;68(673):362-363. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp18X698033>
- Myhr K, Sandvik H, Morken T, Hunskaar S. Point-of-care ultrasonography in Norwegian out-of-hours primary health care. *Scand J Prim Health Care.* 2017;35(2):120-125.
- Sorensen B, Hunskaar S. Point-of-care ultrasound in primary care: a systematic review of generalist performed point-of-care ultrasound in unselected populations. *Ultrasound J.* 2019 Dec;11:31. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13089-019-0145-4>
- Mengel-Jørgensen T, Jensen MB. Variation in the use of point-of-care ultrasound in general practice in various European countries. Results of a survey among experts. *Eur J Gen Pract.* 2016 Dec;22(4):274-277. DOI: <https://doi.org/10.1080/13814788.2016.1211105>
- Evangelista L, Juncadella E, Copetti S, Pareja A, Torradabella J, Evangelista A. Diagnostic usefulness of pocket echography performed in hypertensive patients by a general practitioner. *Med Clin (Barc).* 2013 Jul 7;141(1):1-7.
- Mjølstad OC, Snare SR, Folkvord L, Helland F, Grimsmo A, Torp H, et al. Assessment of left ventricular function by GPs using pocket-sized ultrasound. *Fam Pract.* 2012;29(5):534-540. DOI: <https://doi.org/10.1093/fampra/cms009>
- Blois B. Office-based ultrasound screening for abdominal aortic aneurysm. *Can Fam Physician.* 2012 Mar; 58(3):e172-178.
- Bailey RP, Ault M, Greengold NL, Rosendahl T, Cossman D. Ultrasonography performed by primary care residents for abdominal aortic aneurysm screening. *J Gen Intern Med.* 2001;16(12):845-849.
- Bravo-Merino L, González-Lozano N, Maroto-Salmón R, Meijide-Santos G, Suárez-Gil P, Fañanás-Mastral A. Validez de la ecografía abdominal en Atención Primaria para detección de aneurisma de aorta abdominal en varones de entre 65 y 75 años. *Aten Primaria.* 2019 Jan;51(1):11-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2017.10.005>
- Lindgaard K, Riisgaard L. ‘Validation of ultrasound examinations performed by general practitioners’. *Scand J Prim Health Care.* 2017; 35(3):256-261. DOI: <https://doi.org/10.1080/02813432.2017.1358437>
- Mumoli N, Vitale J, Giorgi-Pierfranceschi M, Sabatini S, Tulino R, Cei M, et al. General Practitioner-Performed Compression Ultrasonography for Diagnosis of Deep Vein Thrombosis of the Leg: A Multicenter, Prospective Cohort Study. *Ann Fam Med.* 2017 Nov;15(6):535-539. DOI: <https://doi.org/10.1370/afm.2109>
- Lang A, Edwards F, Norton D, Semple L, Williams H. Using mobile ECG devices to increase detection of atrial fibrillation across a range of settings in south London. *Future Healthc J.* 2020;7(1):86-89. DOI: <https://doi.org/10.7861/fhj.2019-0033>
- Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, et al. Apple Heart Study Investigators. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;381(20):1909-1917. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901183>
- Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, Cantillon DJ, Baranowski B, Wolski K, et al. Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(21):2381-2388. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.003>
- Rajakariar K, Koshy AN, Sajeev JK, Nair S, Roberts L, Teh AW. Accuracy of a smartwatch based single-lead electrocardiogram device in detection of atrial fibrillation. *Heart.* 2020 May;106(9):665-670. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316004>

20. Benezet-Mazuecos J, García-Talavera CS, Rubio JM. Smart devices for a smart detection of atrial fibrillation. *J Thorac Dis.* 2018 Nov;10(Suppl 33):S3824-S3827. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.08.138>
21. Tarassenko L, Greenhalgh T. Question: Should smartphone apps be used as oximeters? Answer: No. CEBM [Electronic resource]. 2020 Apr. [date of access 2020 Apr 1]. Available from: <https://www.cebm.net/covid-19>
22. Car J, Sheikh A. Telephone consultations. *BMJ.* 2003 May 3;326(7396):966-969. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7396.966>
23. Online version of the NHS Long Term Plan: overview and summary [Electronic resource]. 2020 Feb. [date of access 2020 February 10]. Available from: <https://www.longtermplan.nhs.uk/online-version/overview-and-summary>
24. Farr M, Banks J, Edwards HB, Northstone K, Bernard E, Salisbury C, et al. Implementing online consultations in primary care: a mixed-method evaluation extending normalisation process theory through service co-production. *BMJ Open.* 2018 Mar 19;8(3):e019966. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019966>
25. Riel NV, Auwerx K, Debbaut P, Hees SV, Schoenmakers B. The effect of Dr Google on doctor-patient encounters in primary care: a quantitative, observational, cross-sectional study. *BJGP Open.* 2017 May 17;1(2):bjgpopen17X100833. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgpopen17X100833>
26. About the NHS website [Electronic resource]. 2020 Feb. [date of access 2020 February 10]. Available from: <https://www.nhs.uk/about-us/about-the-nhs-website/>
27. About the NHS website [Electronic resource]. 2020 Feb. [date of access 2020 February 10]. Available from: <https://www.nhs.uk/nhs-services/online-services/nhs-app/about-the-nhs-app/>
28. Gilbert S, Mehl A, Baluch A, Cawley C, Challiner J, Fraser H, et al. How accurate are digital symptom assessment apps for suggesting conditions and urgency advice? A clinical vignettes comparison to GPs. *BMJ Open.* 2020 Dec 16;10(12):e040269. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040269>
29. National Statistical Committee of the Republic of Belarus: Official statistic. [Electronic resource]. [date of access 2020 February 10]. Available from: [https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/makroekonomika-i-okruzhayushchaya-sreda/informatsionno-telekommunikatsionnye-tehnologii/graficheskiy-material-grafiki-diagrammy/dostupnaseleniya-v-vozraste-6-72-let-k-uslugam-seti-internet/\(in Russ.\)](https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/makroekonomika-i-okruzhayushchaya-sreda/informatsionno-telekommunikatsionnye-tehnologii/graficheskiy-material-grafiki-diagrammy/dostupnaseleniya-v-vozraste-6-72-let-k-uslugam-seti-internet/(in Russ.))
30. Yuen J, Xie F. Medical education during the COVID-19 pandemic: perspectives from UK trainees. *Postgrad Med J.* 2020 Jul;96(1137):432-433. DOI: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-137970>
31. Chippis J, Brysiewicz P, Mars M. A systematic review of the effectiveness of videoconference-based tele-education for medical and nursing education. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2012 Apr;9(2):78-87. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1741-6787.2012.00241.x>
32. Royal College of General Practitioners. MRCGP: Recorded Consultation Assessment (RCA) [Electronic resource]. 2020 Dec. [date of access 2020 Dec 10]. Available from: <https://www.rcgp.org.uk/training-exams/mrcgp-exam-overview/mrcgp-recorded-consultation-assessment.aspx>
33. Hobbs FDR, Bankhead C, Mukhtar T, Stevens S, Perera-Salazar R, Holt T, et al. National Institute for Health Research School for Primary Care Research. Clinical workload in UK primary care: a retrospective analysis of 100 million consultations in England 2007-14. *Lancet.* 2016 Jun 4;387(10035):2323-2330. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00620-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00620-6)
34. Hawthorne K, Jackson B, Fisher D. New teams in general practice. *Inno vAiT.* 2018;11(9):506-512. DOI: <https://doi.org/10.1177/1755738018783786>
35. Barnes DE. Social prescribing. *Inno vAiT.* 2020;13(11):638-641. DOI: <https://doi.org/10.1177/1755738020950340>
36. Health Education England. General Practice Assistants. [Electronic resource]. [date of access 2020 Dec 10]. Available from: <https://www.hee.nhs.uk/our-work/gp-assistant>

Список литературы

1. Lingervelder D, Koffijberg H, Kusters R, IJzerman MJ. Point-of-care testing in primary care: A systematic review on implementation aspects addressed in test evaluations. *Int J Clin Pract.* 2019 Oct;73(10):e13392. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.13392>
2. El-Osta A, Woringer M, Pizzo E, Verhoef T, Dickie C, Z Ni M, et al. Does use of point-of-care testing improve cost-effectiveness of the NHS Health Check programme in the primary care setting? A cost-minimisation analysis BMJ. *BMJ Open.* 2017 Aug 15;7(8):e015494. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015494>
3. Hobbs FD, Delaney BC, Fitzmaurice DA, Wilson S, Hyde CJ, Thorpe GH, et al. A review of near patient testing in primary care. *Health Technol Assess.* 1997;1(5):1-229.
4. Cooke J, Butler C, Hopstaken R, Dryden MS, McNulty C, Hurdling S, et al. Narrative review of primary care point-of-care testing (POCT) and antibacterial use in respiratory tract infection (RTI). *BMJ Open Respiratory Research.* 2015;2(1):e000086. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2015-000086>
5. Schols AMR, Dinant G-J, Cals JWJ, "Point-of-care testing in general practice: just what the doctor ordered?". *Br J Gen Pract.* 2018 Aug;68(673):362-363. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp18X698033>
6. Myhr K, Sandvik H, Morken T, Hunskaar S. Point-of-care ultrasonography in Norwegian out-of-hours primary health care. *Scand J Prim Health Care.* 2017;35(2):120-125.
7. Sorensen B, Hunskaar S. Point-of-care ultrasound in primary care: a systematic review of generalist performed point-of-care ultrasound in unselected populations. *Ultrasound J.* 2019 Dec;11:31. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13089-019-0145-4>
8. Mengel-Jørgensen T, Jensen MB. Variation in the use of point-of-care ultrasound in general practice in various European countries. Results of a survey among experts. *Eur J Gen Pract.* 2016 Dec;22(4):274-277. DOI: <https://doi.org/10.1080/13814788.2016.1211105>
9. Evangelista L, Juncadella E, Copetti S, Pareja A, Torradadella J, Evangelista A. Diagnostic usefulness of pocket echography performed in hypertensive patients by a general practitioner. *Med Clin (Barc).* 2013 Jul 7;141(1):1-7.
10. Mjølstad OC, Snare SR, Folkvord L, Helland F, Grimsmo A, Torp H, et al. Assessment of left ventricular function by GPs using pocket-sized ultrasound. *Fam Pract.* 2012;29(5):534-540. DOI: <https://doi.org/10.1093/fampra/cms009>
11. Blois B. Office-based ultrasound screening for abdominal aortic aneurysm. *Can Fam Physician.* 2012 Mar; 58(3):e172-178.
12. Bailey RP, Ault M, Greengold NL, Rosendahl T, Cossman D. Ultrasonography performed by primary care residents for abdominal aortic aneurysm screening. *J Gen Intern Med.* 2001;16(12):845-849.

13. Bravo-Merino L, González-Lozano N, Maroto-Salmón R, Meijide-Santos G, Suárez-Gil P, Fañanás-Mastral A. Validez de la ecografía abdominal en Atención Primaria para detección de aneurisma de aorta abdominal en varones de entre 65 y 75 años. *Aten Primaria*. 2019 Jan;51(1):11-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2017.10.005>
14. Lindgaard K, Riisgaard L. 'Validation of ultrasound examinations performed by general practitioners'. *Scand J Prim Health Care*. 2017; 35(3):256-261. DOI: <https://doi.org/10.1080/02813432.2017.1358437>
15. Mumoli N, Vitale J, Giorgi-Pierfranceschi M, Sabaatini S, Tulino R, Cei M, et al. General Practitioner-Performed Compression Ultrasonography for Diagnosis of Deep Vein Thrombosis of the Leg: A Multicenter, Prospective Cohort Study. *Ann Fam Med*. 2017 Nov;15(6):535-539. DOI: <https://doi.org/10.1370/afm.2109>
16. Lang A, Edwards F, Norton D, Semple L, Williams H. Using mobile ECG devices to increase detection of atrial fibrillation across a range of settings in south London. *Future Healthc J*. 2020;7(1):86-89. DOI: <https://doi.org/10.7861/fhj.2019-0033>
17. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, et al. Apple Heart Study Investigators. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;381(20):1909-1917. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901183>
18. Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, Cantillon DJ, Baranowski B, Wolski K, et al. Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(21):2381-2388. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.003>
19. Rajakariar K, Koshy AN, Sajeev JK, Nair S, Roberts L, Teh AW. Accuracy of a smartwatch based single-lead electrocardiogram device in detection of atrial fibrillation. *Heart*. 2020 May;106(9):665-670. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316004>
20. Benezet-Mazuecos J, García-Talavera CS, Rubio JM. Smart devices for a smart detection of atrial fibrillation. *J Thorac Dis*. 2018 Nov;10(Suppl 33):S3824-S3827. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.08.138>
21. Tarassenko L, Greenhalgh T. Question: Should smartphone apps be used as oximeters? Answer: No. *CEBM* [Electronic resource]. [date of access 2020 Apr 1]. Available from: <https://www.cebm.net/covid-19>
22. Car J, Sheikh A. Telephone consultations. *BMJ*. 2003 May 3;326(7396):966-969. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7396.966>
23. Online version of the NHS Long Term Plan: overview and summary [Electronic resource]. 2020 Feb. [date of access 2020 February 10]. Available from: <https://www.longtermplan.nhs.uk/online-version/overview-and-summary>
24. Farr M, Banks J, Edwards HB, Northstone K, Bernard E, Salisbury C, et al. Implementing online consultations in primary care: a mixed-method evaluation extending normalisation process theory through service co-production. *BMJ Open*. 2018 Mar 19;8(3):e019966. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019966>
25. Riel NV, Auwerx K, Debbaut P, Hees SV, Schoenmakers B. The effect of Dr Google on doctor-patient encounters in primary care: a quantitative, observational, cross-sectional study. *BJGP Open*. 2017 May 17;1(2):bjgpopen17X100833. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgpopen17X100833>
26. About the NHS website [Electronic resource]. [date of access 2020 February 10]. Available from: <https://www.nhs.uk/about-us/about-the-nhs-website/>
27. About the NHS website [Electronic resource]. [date of access 2020 February 10]. Available from: <https://www.nhs.uk/nhs-services/online-services/nhs-app/about-the-nhs-app/>
28. Gilbert S, Mehl A, Baluch A, Cawley C, Challiner J, Fraser H, et al. How accurate are digital symptom assessment apps for suggesting conditions and urgency advice? A clinical vignettes comparison to GPs. *BMJ Open*. 2020 Dec 16;10(12):e040269. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040269>
29. Национальный статистический комитет Республики Беларусь: Официальная статистика. [Электронный ресурс]. [дата обращения 2020 Февраль 10]. Режим доступа: <https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/makroekonomika-i-okruzhayushchaya-sreda/informatsionno-telekommunikatsionnye-tekhnologii/graficheskiy-material-grafiki-diagrammy/dostupnaseleniya-v-voznaste-6-72-let-k-uslugam-seti-internet/>
30. Yuen J, Xie F. Medical education during the COVID-19 pandemic: perspectives from UK trainees. *Postgrad Med J*. 2020 Jul;96(1137):432-433. DOI: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-137970>
31. Chipps J, Brysiewicz P, Mars M. A systematic review of the effectiveness of videoconference-based tele-education for medical and nursing education. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2012 Apr;9(2):78-87. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1741-6787.2012.00241.x>
32. Royal College of General Practitioners. MRCGP: Recorded Consultation Assessment (RCA) [Electronic resource]. [date of access 2020 Dec 10]. Available from: <https://www.rcgp.org.uk/training-exams/mrcgp-exam-overview/mrcgp-recorded-consultation-assessment.aspx>
33. Hobbs FDR, Bankhead C, Mukhtar T, Stevens S, Perera-Salazar R, Holt T, et al. National Institute for Health Research School for Primary Care Research. Clinical workload in UK primary care: a retrospective analysis of 100 million consultations in England 2007-14. *Lancet*. 2016 Jun 4;387(10035):2323-2330. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00620-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00620-6)
34. Hawthorne K, Jackson B, Fisher D. New teams in general practice. *Inno vAiT*. 2018;11(9):506-512. DOI: <https://doi.org/10.1177/1755738018783786>
35. Barnes DE. Social prescribing. *InnovAiT*. 2020;13(11):638-641. DOI: <https://doi.org/10.1177/1755738020950340>
36. Health Education England. General Practice Assistants. [Electronic resource]. [date of access 2020 Dec 10]. Available from: <https://www.hee.nhs.uk/our-work/gp-assistant>

Information about the authors / Информация об авторах

Eric N. Platoshkin, PHD, Head of Department of Internal Diseases No.2 with course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5803-835X>
e-mail: platoshkin@list.ru

Платошкин Эрик Николаевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5803-835X>
e-mail: platoshkin@list.ru

Yulia M. Platoshkina, anesthesiologist-resuscitator, Gomel Regional Clinical Hospital
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7156-540X>
e-mail: platoshkina.yulia@mail.ru

Sviatlana A. Shut, PhD, Associate Professor at Department of Internal Diseases No. 2 with course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0626-9142>
e-mail: shootsa@mail.ru

Georgy N. Ramanov, PhD, Associate Professor at Department of Internal Diseases No. 2 with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4881-4153>
e-mail: heorhi.ramanau@gmail.com

Anna N. Kavalchuk, Assistant Lecturer at Department of Internal Diseases No. 2 with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3351-5217>
e-mail: annanik.kovalchuk@yandex.by

Sergey P. Tishkov, Assistant Lecturer at the Department of Internal Diseases No. 2 with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1380-8311>
e-mail: sergej_doct@mail.ru

Pavel I. Bortnovski, Assistant Lecturer at Department of Internal Diseases No. 2 with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0111-4619>
e-mail: pbortnovsky@tut.by

Sviatlana H. Seifidinova, Assistant Lecturer at Department of Internal Diseases No. 2 with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4433-3515>
e-mail: ssg7453695@yandex.ru

Платошкина Юлия Михайловна, врач анестезиолог-реаниматолог, У «Гомельская областная клиническая больница»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7156-540X>
e-mail: platoshkina.yulia@mail.ru

Шут Светлана Александровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0626-9142>
e-mail: shootsa@mail.ru

Романов Георгий Никитич, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4881-4153>
e-mail: heorhi.ramanau@gmail.com

Ковальчук Анна Николаевна, старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3351-5217>
e-mail: annanik.kovalchuk@yandex.by

Тишков Сергей Петрович, ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1380-8311>
e-mail: sergej_doct@mail.ru

Бортновский Павел Иванович, ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0111-4619>
e-mail: pbortnovsky@tut.by

Сейфидинова Светлана Геннадьевна, старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4433-3515>
e-mail: ssg7453695@yandex.ru

Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Eric N. Platoshkin
e-mail: platoshkin@list.ru

Платошкин Эрик Николаевич
e-mail: platoshkin@list.ru

Received / Поступила в редакцию 09.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 12.11.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021

УДК 616–071–036.22–022:575:577.212.3/.8(048.8)
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-3>



Next-generation sequencing (NGS) methods and their application in clinical microbiology, infectology and epidemiology

© **Viktar M. Mitsura**

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ABSTRACT

This review presents basic principles and methods of next-generation sequencing (NGS) and discusses a number of the latest papers on the possibilities, principles and stages of NGS, as well as the application of NGS in medical research, particularly, clinical microbiology and infectious diseases, epidemiology. The development of NGS technologies will allow improving the results of diagnostics, treatment and prevention of infectious diseases and opens up new prospects for personalized medicine.

Keywords: *next-generation sequencing, clinical microbiology, infectology, epidemiology.*

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Mitsura VM. Next-generation sequencing (NGS) methods and their application in clinical microbiology, infectology and epidemiology. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):26–32. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-3>

Методы секвенирования нового поколения (NGS) и их использование в клинической микробиологии, инфектологии и эпидемиологии

© **В. М. Мицура**

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены сведения об основных принципах и методах генного секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS). Обсуждается ряд современных работ, касающихся возможностей, принципов и этапов NGS, а также применения NGS в медицинских исследованиях, в частности: клиническая микробиология и инфекционные болезни, эпидемиология. Развитие NGS-технологий позволит улучшить результаты диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней и открывает новые перспективы персонализированной медицины.

Ключевые слова: *секвенирование нового поколения, клиническая микробиология, инфектология, эпидемиология.*

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Мицура ВМ. Методы секвенирования нового поколения (NGS) и их использование в клинической микробиологии, инфектологии и эпидемиологии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(4):26–32. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-3>

Introduction

Sequencing methods are aimed at determining the primary structure of biomacromolecules (nucleic acids, proteins and polysaccharides). Nucleic acid sequencing (DNA and RNA) allows determining the order of nucleotides

in a nucleic acid sequence and to represent it in a text form. Thus, it is possible to study the sequences of regions of genes, whole genes, total messenger RNA (mRNA) and even complete genomes of organisms [1].

The first sequencing technologies were introduced in the late 1970s. One of the first methods was Sanger sequencing, which made it possible to determine some mutations and causes of human genetic diseases. The method allows identifying short tandem repeats and individual gene sequencing. However, it is time-consuming and allows processing only relatively short DNA sequences (up to 1,000 base pairs, bp) simultaneously. Nevertheless, the ambitious Human Genome project, completed in 2003, was carried out on the sequencers working by the Sanger method. Until now, this method is still considered the most popular and reliable [2]. Sequencing techniques have continued to progress over the past 20 years. The use of new technologies for obtaining and processing of genetic information has made it possible to significantly reduce the cost of full genome sequencing – from 10 million to 1,000 US dollars and even to 600 US dollars [3].

NGS is based on massive parallel sequencing (MPS) technology, which allows simultaneous decoding of a large number of genome regions. Up to hundreds of millions and billions of nucleotide sequences can be analyzed in one working cycle, and a distinctive feature of these methods is the multiple reading of the analyzed nucleotide sequence [1, 3].

NGS technology: general principles

New generation sequencing is used both to analyze the genomes of organisms for which a reference genome is already available (resequencing), and to decode the genome of an organism for the first time (*de novo* sequencing). These tasks are solved in different ways. For resequencing, working platforms generate a large number of short DNA fragments, which, in bioinformatic data analysis, correlate with the reference (previously sequenced) genome of a particular species. Such aligned reads can be used to search for single nucleotide polymorphisms (SNPs), small deletions and insertions, or other structural changes in the genome. Analysis of a new genome, previously unpublished (*de novo* sequencing) issues a more difficult challenge for the researcher to assemble single fragments into a contig, which requires numerous mathematical algorithms and massive computing power [1, 4, 5].

The use of NGS in medical research can be roughly divided into the following groups: 1) sequencing of the entire DNA (whole-genome sequencing, WGS); 2) sequencing of the protein-coding regions of the genome (whole-exome sequencing, WES); 3) sequencing of genes

of interest (from “clinical exomes”, CES, which include about 5000 clinically significant genes, to small target panels analyzing 1–3 genes); 4) sequencing of the transcriptome (RNA sequencing), which is often used in oncology to classify tumors, determine neoantigens, search for new chimeric genes, etc. [5, 6].

The human genome contains approximately 3.2×10^9 base pairs (bp), the exome – about 20 thousand genes. Though the exome makes up about 1.5 % of the entire genome, at least 80–90 % of known mutations that cause various diseases occur in this area. Exome sequencing is much cheaper and easier to process, but it is rather difficult to identify large gene insertions and deletions, as well as large gene rearrangements [5, 7].

The steps of NGS are generally: 1) obtaining a variety of short DNA fragments or mRNA molecules and ligating of adapters; 2) amplification (multiplication) of these short sequences; 3) obtaining a DNA library (i.e., a set of DNA fragments from a studied sample) for following sequencing; 4) high-throughput reading of nucleotide sequences in this set of gene fragments. Further, the resulting data collection is processed by a computer using mathematical algorithms and compared with reference gene sequences [1, 4, 7, 8].

Genomic sequencers (devices used for sequencing) for research and applied projects are produced by various manufacturers, of which the most widely represented are Illumina, Thermo Fisher Scientific, Oxford Nanopore Technologies, Pacific Biosciences and others [3, 4]. They differ in their technical characteristics. Conventionally, the performance of these devices can be compared in terms of the sequencing output (the total size of generated sequence data), which is measured in million or billion bp (Mb, Gb) for a certain time. It should be noted that the range of sequencing instruments is not limited to the presented instruments and is being improved rapidly. New manufacturers are currently entering the sequencer market, including BGI (China, www.bgi.com), Nebula Genomics (USA, <https://nebula.org>), Axbio (USA, China, www.axbio.cn) and others. Newly developed sequencing techniques, including those based on other technologies, make it possible to achieve miniaturization, automation, greater instrument productivity and lower cost of the process [9, 10, 11].

Clinical microbiology and infectious diseases

Globally, infectious diseases remain one of the most significant causes of morbidity and

mortality. Correct and accurate etiologic diagnosis is critical for patient management, since delayed or incorrect diagnosis can lead to many side effects, including unnecessary or inappropriate use of antibiotics, increased health care costs, and decreased patient outcomes [12].

Traditional laboratory diagnostic methods such as culture-based or PCR tests are generally reliable and cost-effective for common pathogens; nevertheless, NGS can be of great importance in cases where a priori information about the pathogen is not available. In many cases, rapid detection of the pathogen and associated markers of resistance or virulence is extremely important for proper and timely treatment [12, 13].

There are three main types of NGS techniques used in clinical microbiology [3]. The first type includes targeted NGS panels, which are designed to screen clinical isolates for a known set of possible pathogens. The panels can be specific or target several types of pathogens, including bacteria, viruses, and even eukaryotic organisms. These panels can also be optimized for use with specific sample types such as cerebrospinal fluid. The advantages of these panels are their high specificity, sensitivity, fast processing times, and the ability to sequence directly from a clinical sample. However, the disadvantages include their limited assortment and inability to identify new pathogens or markers of antibiotic resistance [3, 14].

The second type of methods is genome-wide sequencing of bacterial samples, which allows examining the entire genome of a pathogen, including plasmids. This broad sequencing allows the identification of antibiotic resistance profiles that can be used to make decisions about the use of first-line drugs. The disadvantage of this approach is that a separate culture step is usually required to ensure that the sample does not contain other contaminating or commensal bacteria. However, sequencing directly from a clinical isolate without a culture step is possible if targeted enrichment is applied. Moreover, although genome-wide sequencing datasets accurately identify known markers of drug resistance, the discovery of new mutations and their effect on the phenotype add additional uncertainty into the test [15].

The third type of method is metagenomic NGS (mNGS), which can use samples obtained directly from the patient and amplify the nucleotide sequences of all organisms in the sample, including the host cells. This approach allows the detection of several types of pathogens in a single sample (and even the body's response to

them) and can be especially useful when targeted or less comprehensive tests are not diagnostic. In addition, mNGS can detect pathogen sequences that represent a very small fraction of all sequenced reads; such low-level sequences can be easily missed by other methods. mNGS had a higher sensitivity than culturing while studying blood, bronchoalveolar lavage and sputum samples, as was shown for *Klebsiella*, CMV and EBV [16]. However, using the mNGS approach has significant limitations: the cost and complexity of the process, as well as the need to optimize and standardize each step in the test, from sample preparation to data analysis. Results can be skewed by the presence of host DNA / RNA, and commensal bacteria in samples and contaminated laboratory reagents can also make testing difficult leading to incorrect results [3, 17].

NGS is particularly useful in situations where results are delayed or the culture method is not diagnostic, and can detect markers of antimicrobial resistance or virulence at a low frequency, while exhibiting sensitivity and specificity comparable to standard practice. NGS can also bridge the gap between culture-based and molecular-based diagnostic routine and identify multiple co-infections that can skew routine test results [8, 13]. In addition, culturing may be less effective as a diagnostic test when used to detect pathogens in patients who have already received antibiotics. In one study, NGS showed significantly higher sensitivity than culture methods in patients previously exposed to antibiotics [18]. Finally, NGS using extracellular DNA in the urine or blood has been shown to be effective in diagnosing additional pathogens when culture-based methods have failed [19].

Public health and epidemiology

NGS has shown its effectiveness in the identification of the etiology of infectious disease outbreaks. In particular, in 2015, during the outbreak of Ebola fever in West Africa, a field laboratory equipped with a MinION sequencer was able to process more than 140 virus samples, and the time to obtain the result did not exceed a day [3]. Just several days after the outbreak of new coronavirus-related pneumonia in Wuhan, China, the new coronavirus, SARS-CoV-2, was sequenced using mNGS, which has served to diagnose and monitor the spread of the disease, and to develop effective antiviral drugs and preventive vaccines [20]. In addition, NGS has proven its value in monitoring the most common influenza strains, which

has an important impact on the development of annual vaccines [21].

NGS has also helped to track disease outbreaks in the clinical setting, especially in cases of health-care acquired infections. WGS allows microbial typing, which is used for epidemiological investigations. This is especially important for identifying outbreaks and monitoring the evolution of multidrug-resistant pathogens. For example, the study of multidrug-resistant strains of *K. pneumoniae*, using genomic phylogenetic analysis, made it possible to trace the transmission of bacteria between patients treated in the same center in the Netherlands, and the subsequent spread in the hospital [13].

Molecular epidemiology is now an established branch of epidemiology developed by merging molecular biology into epidemiological studies. It is a discipline that uses molecular microbiology principles to study the distribution and determining factors of infectious diseases in human populations. Molecular epidemiology, by definition, is laboratory-based, and the NGS technology is now the main tool for molecular epidemiologic investigations [22, 23].

More and more attention is being paid to the microbiome of the human body; its relationship with various somatic and even mental disorders has been proven. Using datasets about the host's microbiome, as well as changes in host gene expression, can significantly increase the predictive value of testing [24]. One study on lower respiratory tract infections showed that an approach combining the expression signature of the patient's immune response genes as measured by profiling the host transcriptome through RNA sequencing, along with mNGS to identify and distinguish between the patient's own commensal flora and the genomes of pathogens, was useful for accurate identification of the pathogen and achievement of high sensitivity and specificity with a truly negative predictive value of 100% [25]. Virome sequencing in immunocompromised patients

after organ or stem cell transplantation can assess the competence of the host's immune system, since viral load may increase with the use of immunosuppressive drugs [26]. Changes in the diversity of the commensal bacterial flora may indicate the onset or progression of the disease [27]. The increase in this diversity in patients with *Clostridium difficile* infections who received substitution treatment (fecal transplant) also was controlled by NGS [28].

The method of the characterization of bacterial communities in terms of species composition with the use of NGS was proposed recently by A. Rapin et al. The method allows predicting the composition of the entire bacterial community and includes extracting the entire DNA content of a microbiota sample and performing a targeted high-throughput sequencing of the 16S rRNA gene [29].

Conclusion

It is assumed that genomic sequencing will play an increasingly important role in clinical medicine, solving an increasing number of diagnostic and therapeutic problems. However, there are still unresolved issues in the analysis, interpretation and data storage. The implementation of NGS tests in clinical diagnostic laboratories requires significant resources, which is often expensive for most small laboratories.

NGS is a revolutionary technology that opens up new possibilities for molecular diagnostics. Many clinical laboratories have already implemented NGS methods to detect pathogens and their drug resistance in infectious diseases, to control the host's immune response to infection and to study microbiome changes in different conditions.

Overall, further advances in sequencing technologies will boost new opportunities for integrating sequencing data from both host and pathogens in order to provide a more personalized and holistic approach to clinical patient management.

References

1. Yohe S, Thyagarajan B. Review of clinical next-generation sequencing. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(11):1544-1557. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0501-RA>
2. Heather JM, Chain B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics.* 2016;107(1):1-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2015.11.003>
3. Zhong Y, Xu F, Wu J, Schubert J, Li MM. Application of next generation sequencing in laboratory medicine. *Ann Lab Med.* 2021;41(1):25-43. DOI: <https://doi.org/10.3343/alm.2021.41.1.25>
4. McCombie WR, McPherson JD, Mardis ER. Next-Generation Sequencing Technologies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9(11):a036798. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036798>
5. Petersen BS, Fredrich B, Hoepfner MP, Ellinghaus D, Franke A. Opportunities and challenges of whole-genome and -exome sequencing. *BMC Genet.* 2017;18(1):14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12863-017-0479-5>
6. Hayeems RZ, Dimmock D, Bick D, Belmont JW, Green RC, Lanpher B, Jobanputra V, Mendoza R, Kulkarni Sh, Grove ME, Taylor SL, Ashley E, Medical

- Genome Initiative. Clinical utility of genomic sequencing: a measurement toolkit. *Genomic Medicine*. 2020;5:56.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41525-020-00164-7>
7. Prokop JW, May T, Strong K, Bilinovich SM, Bupp C, Rajasekaran S, Worthey EA, Lazar J. Genome sequencing in the clinic: the past, present, and future of genomic medicine. *Physiol Genomics*. 2018 Aug 1;50(8):563-579.
DOI: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00046.2018>
8. Vincent AT, Derome N, Boyle B, Culley AI, Charette SJ. Next-generation sequencing (NGS) in the microbiological world: How to make the most of your money. *J Microbiol Methods*. 2017;138:60-71.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2016.02.016>
9. Besser J, Carleton HA, Gerner-Smidt P, Lindsey RL, Trees E. Next-generation sequencing technologies and their application to the study and control of bacterial infections. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(4):335-341.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.10.013>
10. Xu Y, Lin Z, Tang C, Tang Y, Cai Y, Zhong H, Wang X, Zhang W, Xu C, Wang J, Wang J, Yang H, Yang L, Gao Q. A new massively parallel nanoball sequencing platform for whole exome research. *BMC Bioinformatics*. 2019;20(1):153.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12859-019-2751-3>
11. Natarajan KN, Miao Zh, Jiang M, Huang X, Zhou H, Xie J, Wang Ch, et al. Comparative analysis of sequencing technologies for single-cell transcriptomics. *Genome Biol*. 2019;20:70.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1676-5>
12. Esposito S. Infectious Diseases: Pathophysiology, Diagnostics and Prevention. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1464.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17091464>
13. Deurenberg RH, Bathoorn E, Chlebowicz MA, Couto N, Ferdous M, Garcia-Cobos S, Kooistra-Smid AM, Raangs EC, Rosema S, Veloo AC, Zhou K, Friedrich AW, Rossen JW. Application of next generation sequencing in clinical microbiology and infection prevention. *J Biotechnol*. 2017;243:16-24.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2016.12.022>
14. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, Cullison J, Daly J, Holt S, Lephart P, Salimnia H, Schreckenberger PC, DesJarlais S, Reed SL, Chapin KC, LeBlanc L, Johnson JK, Soliven NL, Carroll KC, Miller JA, Dien Bard J, Mestas J, Bankowski M, Enomoto T, Hemmert AC, Bourzac KM. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol*. 2016;54(9):2251-2261.
DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00730-16>
15. Ellington MJ, Ekelund O, Aarestrup FM, Canton R, Doumith M, Giske C, Grundman H, Hasman H, Holden MTG, Hopkins KL, Iredell J, Kahlmeter G, Köser CU, MacGowan A, Mevius D, Mulvey M, Naas T, Peto T, Rolain JM, Samuelsen Ø, Woodford N. The role of whole genome sequencing in antimicrobial susceptibility testing of bacteria: report from the EUCAST Subcommittee. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(1):2-22.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.11.012>
16. Duan H, Li X, Mei A, Li P, Liu Y, Li X, Li W, Wang C, Xie S. The diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing in infectious diseases. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):62.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05746-5>
17. Chiu CY, Miller SA. Clinical metagenomics. *Nature Rev Genetics*. 2019;20(6):341-355.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0113-7>
18. Miao Q, Ma Y, Wang Q, Pan J, Zhang Y, Jin W, Yao Y, Su Y, Huang Y, Wang M, Li B, Li H, Zhou C, Li C, Ye M, Xu X, Li Y, Hu B. Microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing when applied to clinical practice. *Clin Infect Dis*. 2018;67:S231-40.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy693>
19. Yu X, Jiang W, Shi Y, Ye H, Lin J. Application of sequencing technology in clinical microbial infection. *J Cell Mol Med*. 2019;23(11):7143-7150.
DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.14624>
20. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
21. Gwinn M, MacCannell DR, Khabbaz RF. Integrating advanced molecular technologies into public health. *J Clin Microbiol*. 2017;55(3):703-714.
DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.01967-16>
22. Riley LW, Blanton RE. Advances in Molecular Epidemiology of Infectious Diseases: Definitions, Approaches, and Scope of the Field. *Microbiol Spectr*. 2018;6(6):10.1128/microbiolspec.AME-0001-2018.
DOI: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.AME-0001-2018>
23. Eybpoosh S, Haghdoost AA, Mostafavi E, Bahrampour A, Azadmanesh K, Zolala F. Molecular epidemiology of infectious diseases. *Electron Physician*. 2017;9(8):5149-5158.
DOI: <https://doi.org/10.19082/5149>
24. Stoma IO, Karpov IA. Human microbiome. Minsk, Doctor-Design; 2018. 120 p. (In Russ.).
25. Langelier C, Kalantar KL, Moazed F, Wilson MR, Crawford ED, Deiss T, et al. Integrating host response and unbiased microbe detection for lower respiratory tract infection diagnosis in critically ill adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:E12353-E62.
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1809700115>
26. De Vlaminck I, Khush KK, Strehl C, Kohli B, Neff NF, Okamoto J, Snyder TM, Weill D, Bernstein D, Valentine HA, Quake SR. Temporal response of the human virome to immunosuppression and antiviral therapy. *Cell* 2013;155(5):1178-1187.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.034>
27. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes JA, Shah SA, LeLeiko N, Snapper SB, Bousvaros A, Korzenik J, Sands BE, Xavier RJ, Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012;13:R79.
DOI: <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-9-r79>
28. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Joep Bartelsman FWM, Tijssen JGP, Speelman P, Dijkgraaf MGW, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368:407-15.
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037>
29. Rapin A, Pattaroni C, Marsland BJ, Harris NL. Microbiota Analysis Using an Illumina MiSeq Platform to Sequence 16S rRNA Genes. *Curr Protoc Mouse Biol*. 2017;7(2):100-129.
DOI: <https://doi.org/10.1002/cpmo.29>

Список литературы

1. Yohe S, Thyagarajan B. Review of clinical next-generation sequencing. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(11):1544-1557.
DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0501-RA>
2. Heather JM, Chain B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics*. 2016;107(1):1-8.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2015.11.003>

3. Zhong Y, Xu F, Wu J, Schubert J, Li MM. Application of next generation sequencing in laboratory medicine. *Ann Lab Med.* 2021;41(1):25-43.
DOI: <https://doi.org/10.3343/alm.2021.41.1.25>
4. McCombie WR, McPherson JD, Mardis ER. Next-Generation Sequencing Technologies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9(11):a036798.
DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036798>
5. Petersen BS, Fredrich B, Hoepfner MP, Ellinghaus D, Franke A. Opportunities and challenges of whole-genome and -exome sequencing. *BMC Genet.* 2017;18(1):14.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12863-017-0479-5>
6. Hayeems RZ, Dimmock D, Bick D, Belmont JW, Green RC, Lanpher B, Jobanputra V, Mendoza R, Kulkarni Sh, Grove ME, Taylor SL, Ashley E, Medical Genome Initiative. Clinical utility of genomic sequencing: a measurement toolkit. *Genomic Medicine.* 2020;5:56.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41525-020-00164-7>
7. Prokop JW, May T, Strong K, Bilinovich SM, Bupp C, Rajasekaran S, Worthey EA, Lazar J. Genome sequencing in the clinic: the past, present, and future of genomic medicine. *Physiol Genomics.* 2018 Aug 1;50(8):563-579.
DOI: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00046.2018>
8. Vincent AT, Derome N, Boyle B, Culley AI, Charette SJ. Next-generation sequencing (NGS) in the microbiological world: How to make the most of your money. *J Microbiol Methods.* 2017;138:60-71.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2016.02.016>
9. Besser J, Carleton HA, Gerner-Smidt P, Lindsey RL, Trees E. Next-generation sequencing technologies and their application to the study and control of bacterial infections. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(4):335-341.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.10.013>
10. Xu Y, Lin Z, Tang C, Tang Y, Cai Y, Zhong H, Wang X, Zhang W, Xu C, Wang J, Wang J, Yang H, Yang L, Gao Q. A new massively parallel nanoball sequencing platform for whole exome research. *BMC Bioinformatics.* 2019;20(1):153.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12859-019-2751-3>
11. Natarajan KN, Miao Zh, Jiang M, Huang X, Zhou H, Xie J, Wang Ch, et al. Comparative analysis of sequencing technologies for single-cell transcriptomics. *Genome Biol.* 2019;20:70.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1676-5>
12. Esposito S. Infectious Diseases: Pathophysiology, Diagnostics and Prevention. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1464.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17091464>
13. Deurenberg RH, Bathoorn E, Chlebowicz MA, Couto N, Ferdous M, Garcia-Cobos S, Kooistra-Smid AM, Raangs EC, Rosema S, Veloo AC, Zhou K, Friedrich AW, Rossen JW. Application of next generation sequencing in clinical microbiology and infection prevention. *J Biotechnol.* 2017;243:16-24.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2016.12.022>
14. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, Cullison J, Daly J, Holt S, Lephart P, Salimnia H, Schreckenberger PC, DesJarlais S, Reed SL, Chapin KC, LeBlanc L, Johnson JK, Soliven NL, Carroll KC, Miller JA, Dien Bard J, Mestas J, Bankowski M, Enomoto T, Hemmert AC, Bourzac KM. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol.* 2016;54(9):2251-2261.
DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00730-16>
15. Ellington MJ, Ekelund O, Aarestrup FM, Canton R, Doumith M, Giske C, Grundman H, Hasman H, Holden MTG, Hopkins KL, Iredell J, Kahlmeter G, Köser CU, MacGowan A, Mevius D, Mulvey M, Naas T, Peto T, Rolain JM, Samuelsen Ø, Woodford N. The role of whole genome sequencing in antimicrobial susceptibility testing of bacteria: report from the EUCAST Subcommittee. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(1):2-22.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.11.012>
16. Duan H, Li X, Mei A, Li P, Liu Y, Li X, Li W, Wang C, Xie S. The diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing in infectious diseases. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):62.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05746-5>
17. Chiu CY, Miller SA. Clinical metagenomics. *Nature Rev Genetics.* 2019;20(6):341-355.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0113-7>
18. Miao Q, Ma Y, Wang Q, Pan J, Zhang Y, Jin W, Yao Y, Su Y, Huang Y, Wang M, Li B, Li H, Zhou C, Li C, Ye M, Xu X, Li Y, Hu B. Microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing when applied to clinical practice. *Clin Infect Dis.* 2018;67:S231-240.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy693>
19. Yu X, Jiang W, Shi Y, Ye H, Lin J. Application of sequencing technology in clinical microbial infection. *J Cell Mol Med.* 2019;23(11):7143-7150.
DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.14624>
20. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
21. Gwinn M, MacCannell DR, Khabbaz RF. Integrating advanced molecular technologies into public health. *J Clin Microbiol.* 2017;55(3):703-714.
DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.01967-16>
22. Riley LW, Blanton RE. Advances in Molecular Epidemiology of Infectious Diseases: Definitions, Approaches, and Scope of the Field. *Microbiol Spectr.* 2018;6(6):10.1128/microbiolspec.AME-0001-2018.
DOI: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.AME-0001-2018>
23. Eybpoosh S, Haghdoost AA, Mostafavi E, Bahrampour A, Azadmanesh K, Zolala F. Molecular epidemiology of infectious diseases. *Electron Physician.* 2017;9(8):5149-5158.
DOI: <https://doi.org/10.19082/5149>
24. Стома ИО, Карпов ИА. Микробиом человека. Минск: Доктор-Дизайн, 2018. 120 с.
25. Langelier C, Kalantar KL, Moazed F, Wilson MR, Crawford ED, Deiss T, et al. Integrating host response and unbiased microbe detection for lower respiratory tract infection diagnosis in critically ill adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:E12353-E62.
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1809700115>
26. De Vlaminc I, Khush KK, Strehl C, Kohli B, Neff NF, Okamoto J, Snyder TM, Weill D, Bernstein D, Valantine HA, Quake SR. Temporal response of the human virome to immunosuppression and antiviral therapy. *Cell* 2013;155(5):1178-1187.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.034>
27. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes JA, Shah SA, LeLeiko N, Snapper SB, Bousvaros A, Korzenik J, Sands BE, Xavier RJ, Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol.* 2012;13:R79.
DOI: <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-9-r79>
28. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Joep Bartelsman FWM, Tijssen JGP, Speelman P, Dijkgraaf MGW, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013;368:407-415.
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037>
29. Rapin A, Pattaroni C, Marsland BJ, Harris NL. Microbiota Analysis Using an Illumina MiSeq Platform to Sequence 16S rRNA Genes. *Curr Protoc Mouse Biol.* 2017;7(2):100-129.
DOI: <https://doi.org/10.1002/cpmo.29>

Information about the author / Информация об авторе

Viktar M. Mitsura, DMedSc, Associate Professor, Deputy Director for Research, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus; Professor at the Department of Infectious Diseases, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0449-5026>
e-mail: mitsura_victor@tut.by

Мицура Виктор Михайлович, д.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; профессор кафедры инфекционных болезней, УО «Гомельский государственный медицинский университет»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0449-5026>
e-mail: mitsura_victor@tut.by

Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Viktar M. Mitsura
e-mail: mitsura_victor@tut.by

Мицура Виктор Михайлович
e-mail: mitsura_victor@tut.by

Received / Поступила в редакцию 18.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 05.10.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021

УДК 579.84:[615.33:615.015.8]:[616.98:578.834.1]
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-4>



Чувствительность к комбинациям антибиотиков штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, выделенных от пациентов с инфекцией COVID-19

© Д. В. Тапальский, Е. В. Карпова

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить чувствительность к антибиотикам и их комбинациям штаммов *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, выделенных от госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. Для 47 штаммов *A. baumannii* и 51 штамма *K. pneumoniae*, выделенных от госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19, методом микроразведений в бульоне определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) меропенема и колистина. Чувствительность к 11 комбинациям антибиотиков оценена с помощью модифицированного метода тестирования бактерицидности различных комбинаций.

Результаты. Устойчивость к колистину выявлена у 31,9 % штаммов *A. baumannii* (МПК₅₀ — 0,5 мг/л, МПК₉₀ — 16 мг/л) и у 80,4 % штаммов *K. pneumoniae* (МПК₅₀ — 16 мг/л, МПК₉₀ — 256 мг/л). Показано, что двойные комбинации антибиотиков с включением колистина проявляют бактерицидную либо бактериостатическую активности в отношении 76,6–87,2 % штаммов *A. baumannii*. Комбинации с включением меропенема, колистина и макролидов проявляли бактерицидную активность в отношении 78,4–80,4 % штаммов *K. pneumoniae*. Комбинации из двух карбапенемов были не активны, комбинация «меропенем-колистин» оказывала бактерицидное действие только на 13,7 % штаммов *K. pneumoniae*.

Заключение. Выявлено широкое распространение устойчивости к колистину у карбапенеморезистентных штаммов *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, выделенных от госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19. Определены комбинации антибиотиков, оказывающих синергидный антибактериальный эффект в своих фармакокинетических (фармакодинамических) концентрациях.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, антибиотикорезистентность, комбинации антибиотиков, COVID-19.

Вклад авторов. Тапальский Д.В., Карпова Е.В.: концепция и дизайн исследования, выполнение микробиологических исследований, обсуждение полученных данных, подготовка и редактирование рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Тапальский ДВ, Карпова ЕВ. Чувствительность к комбинациям антибиотиков штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, выделенных от пациентов с инфекцией COVID-19. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(4):33–40. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-4>

Susceptibility to antibiotic combinations of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from COVID-19 patients

© Dmitry V. Tapalski, Elena V. Karpova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective. To assess the susceptibility of *K. pneumoniae* and *A. baumannii* strains isolated from hospitalized COVID-19 patients to antibiotics and their combinations.

Materials and methods. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of meropenem and colistin were determined for 47 *A. baumannii* and 51 *K. pneumoniae* strains isolated from the hospitalized COVID-19

patients by the broth microdilution method. The susceptibility to 11 antibiotic combinations was assessed using the method of multiple combination bactericidal testing.

Results. Colistin resistance was detected in 31.9 % of *A.baumannii* strains (MIC₅₀ — 0.5 mg/l, MIC₉₀ — 16 mg/l) and in 80.4 % of *K.pneumoniae* strains (MIC₅₀ — 16 mg/l, MIC₉₀ — 256 mg/l). It has been shown that double antibiotic combinations with the inclusion of colistin exhibit bactericidal or bacteriostatic activity against 76.6–87.2 % of *A.baumannii* strains. Combinations with the addition of meropenem, colistin and macrolides exhibited bactericidal activity against 78.4–80.4 % of *K.pneumoniae* strains. Combinations of two carbapenems were not active, the combination of meropenem-colistin had a bactericidal effect only in 13.7 % of *K.pneumoniae* strains.

Conclusion. Widespread colistin resistance was found in carbapenem-resistant *K.pneumoniae* and *A.baumannii* strains isolated from the hospitalized COVID-19 patients. The combinations of antibiotics that have a synergistic antibacterial effect in their pharmacokinetic/pharmacodynamic concentrations have been determined.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, antibiotic resistance, antibiotic combinations, COVID-19.

Author contributions. Tapalski D.V., Karpova E.V.: concept and design of the study, performing microbiological studies, discussion of the obtained data, preparation and editing of the manuscript.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Tapalski DV, Karpova EV. Susceptibility to antibiotic combinations of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from COVID-19 patients. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):33–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-4>

Введение

Временные рекомендации по ведению пациентов с инфекцией COVID-19, созданные в различных странах в первую волну пандемии, привели к значительному росту потребления антибиотиков, что потенциально может способствовать увеличению антибиотикорезистентности [1]. Развитие бактериальных ко-инфекций отмечалось только у 7–8 % пациентов с COVID-19, вместе с тем получали антибактериальную терапию 72 % пациентов [2,3]. Тяжелобольные пациенты с вирусными поражениями дыхательной системы, госпитализированные в отделения реанимации и интенсивной терапии, подвержены повышенному риску вторичных бактериальных инфекций, вызванных экстремально-антибиотикорезистентными госпитальными штаммами [4].

В условиях экстремальной и полной антибиотикорезистентности бактериальных патогенов использование комбинаций антибиотиков является предпочтительной стратегией этиотропной терапии [5]. Показано, что комбинированная антибиотикотерапия, назначаемая с учетом результатов определения чувствительности к комбинациям *in vitro*, имеет преимущества (увеличение частоты эрадикации возбудителя, снижение летальности) как в сравнении с монотерапией, так и с эмпирически назначаемой комбинированной антибиотикотерапией [6, 7].

Цель исследования

Оценить чувствительность к антибиотикам и их комбинациям штаммов *K.pneumoniae* и *A.baumannii*, выделенных от госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19.

Материалы и методы

На протяжении 16 месяцев (апрель 2020 – июнь 2021 г.) было отобрано 98 штаммов множественно-антибиотикорезистентных и экстремально-антибиотикорезистентных микроорганизмов, выделенных от госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19, среди них 47 штаммов *A.baumannii* и 51 штамм *K.pneumoniae*. Все штаммы были выделены в диагностически значимых количествах из мокроты (20 штаммов *A.baumannii* и 40 штаммов *K.pneumoniae*), крови (по 9 штаммов *A.baumannii* и *K.pneumoniae*), мочи (4 штамма *A.baumannii* и 2 штамма *K.pneumoniae*) в девяти организациях здравоохранения трех регионов Беларуси (Могилевская больница № 1 — 25 штаммов *A.baumannii* и 11 штаммов *K.pneumoniae*, Витебская областная клиническая больница — 15 штаммов *A.baumannii* и 31 штамм *K.pneumoniae*, стационары Гомеля и Гомельской области — 7 штаммов *A.baumannii* и 9 штаммов *K.pneumoniae*). Большинство штаммов (91,5 % *A.baumannii* и 74,5 % *K.pneumoniae*)

выделены от пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. При наличии нескольких штаммов, выделенных от одного пациента, в исследование включался только один из них. Дополнительным критерием включения являлась устойчивость к карбапенемам (меропенему и (или) имипенему) как маркер множественной и экстремальной антибиотикорезистентности [8]. Первичная идентификация и определение чувствительности к антибиотикам были выполнены в локальных микробиологических лабораториях с использованием автоматических микробиологических анализаторов. Сразу после поступления штаммов в научно-исследовательскую лабораторию Гомельского государственного медицинского университета выполнялось их криоконсервирование в бульоне с сердечно-мозговой вытяжкой и 30 % глицерина, до проведения исследований штаммы хранились в рабочей коллекции при температуре $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Минимальные подавляющие концентрации меропенема определяли методом микроразведений в бульоне Мюллера — Хинтона (Oxoid, Великобритания) в соответствии с ISO 20776-1:2006 [9]. Для определения МПК колистина использовали планшеты Sensititre FRCOL (Thermo Fisher Scientific, США). Интерпретацию результатов (определение категории чувствительности/устойчи-

вости к антибиотикам) проводили в соответствии с критериями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным лекарственным средствам EUCAST [10], качество исследований контролировали при помощи штаммов *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 с известными референсными значениями МПК антибиотиков.

Для определения чувствительности к комбинациям из двух и трех антибиотиков использовали модифицированный нами метод тестирования бактерицидности различных комбинаций (Multiple combination bactericidal testing, MCBT) [11]. Все базовые растворы антибиотиков готовили из порошкообразных чистых субстанций в день выполнения эксперимента, в качестве растворителя использовали стерильную дистиллированную воду. Выполняли стерилизующую фильтрацию базовых растворов (фильтры Filtropur S 0.2, Sarstedt, Германия). Исследования выполняли в бульоне Мюллера — Хинтона в стерильных 96-луночных круглодонных полистироловых планшетах, для каждого штамма проводили определение чувствительности к 11 комбинациям. Тестировали антибиотики в их фармакокинетических/ фармакодинамических (ФК/ФД) концентрациях (таблица 1), приведенных в EUCAST [10].

Таблица 1. Концентрации антибиотиков для тестирования в составе комбинаций
Table 1. Concentrations of antibiotics for multiple combination testing

Антибиотик	Краткое обозначение	Тестируемая концентрация, мг/л
Меропенем	МЕР	8
Дорипенем	ДОР	2
Эртапенем	ЭРТ	1
Сульбактам	СУЛ	4
Амикацин	АМК	16
Левифлоксацин	ЛЕВ	1
Тигециклин	ТИГ	0,5
Азитромицин	АЗИ	1
Кларитромицин	КЛР	1
Колистин	КОЛ	2

После инкубации планшетов (48 ч при $35\text{ }^{\circ}\text{C}$) оценивали наличие видимого роста в лунках и делали высев 10 мкл содержимого каждой лунки на сектор питательного агара (Nutrientagar, HiMedia, Индия), разлитого в 90-миллиметровые чашки Петри. Чашки инкубировали 24 ч при $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ и делали заключение об активности комбинаций антибиотиков. При отсутствии роста в высеве на

плотной питательной среде эффект комбинации считали бактерицидным. При наличии роста в высеве на плотной питательной среде и отсутствии видимого роста в лунке планшета эффект комбинации учитывали как бактериостатический. При наличии роста и в высеве, и в лунке планшета микроорганизм считали устойчивым к данной комбинации антибиотиков.

Результаты и обсуждение

Все штаммы были устойчивы к меропенему, что может быть связано с их преселекцией на этапе включения в исследование. Для *A.baumannii* МПК₅₀ — 128 мг/л, МПК₉₀ — 256 мг/л, для *K.pneumoniae* МПК₅₀ — 64 мг/л, МПК₉₀ — 256 мг/л (рисунок 1). Устойчивость к колистину выявлена у 31,9 % штаммов *A.baumannii* (МПК₅₀ — 0,5 мг/л, МПК₉₀ — 16 мг/л) и у 80,4% штаммов *K.pneumoniae* (МПК₅₀ — 16 мг/л, МПК₉₀ — 256 мг/л).

Широкое распространение устойчивых к колистину штаммов может быть обусловлено его частым использованием в качестве ан-

тибиотика «последнего резерва» для лечения инфекций, вызванных экстремально-антибиотикорезистентными бактериями. Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) рекомендует проводить чувствительность к полимиксинам только методом последовательных разведений в бульоне [10]. Большинство лабораторий не используют его в своей повседневной практике, поэтому данные о распространенности устойчивости грамотрицательных бактерий к колистину крайне ограничены.

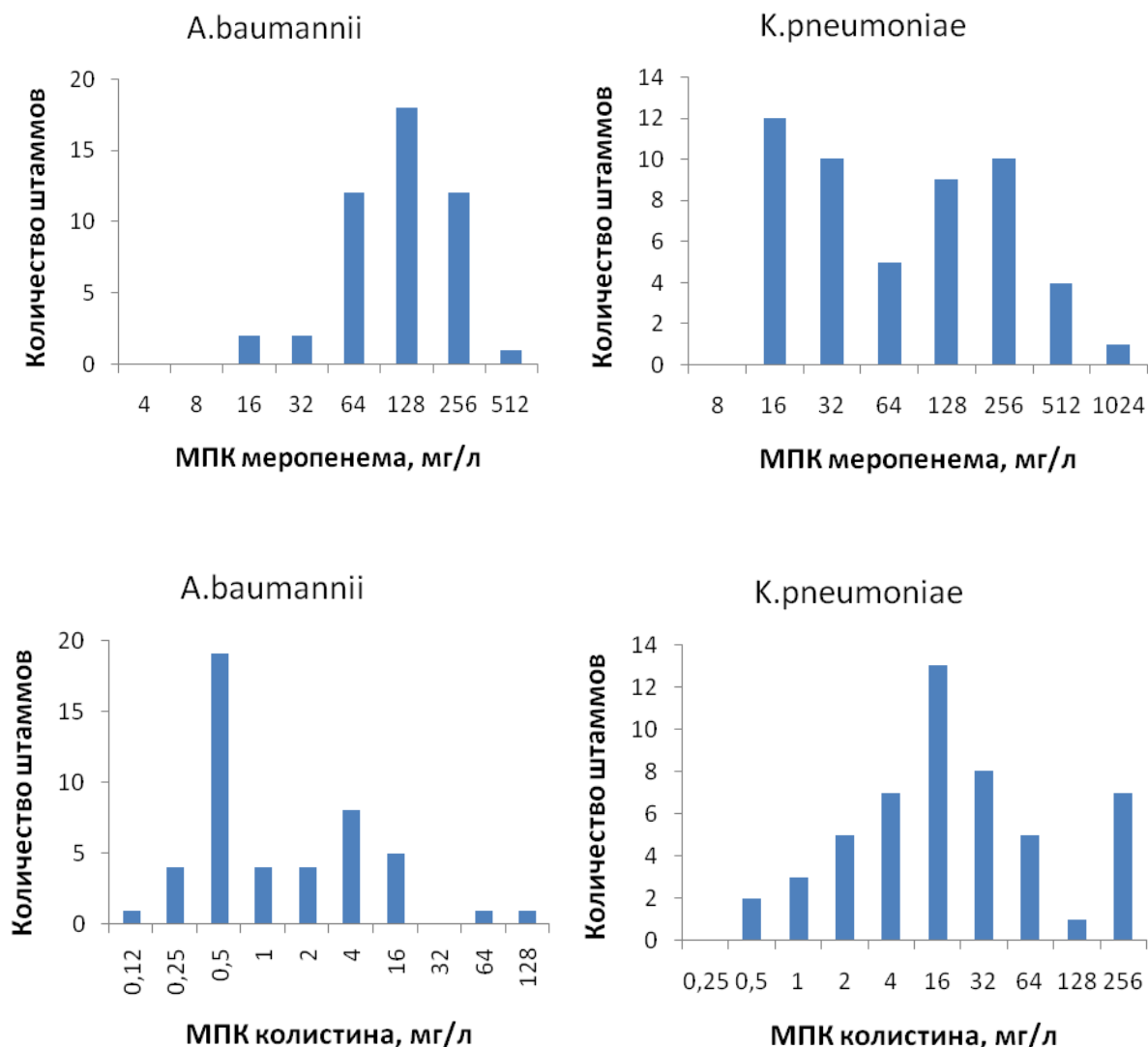
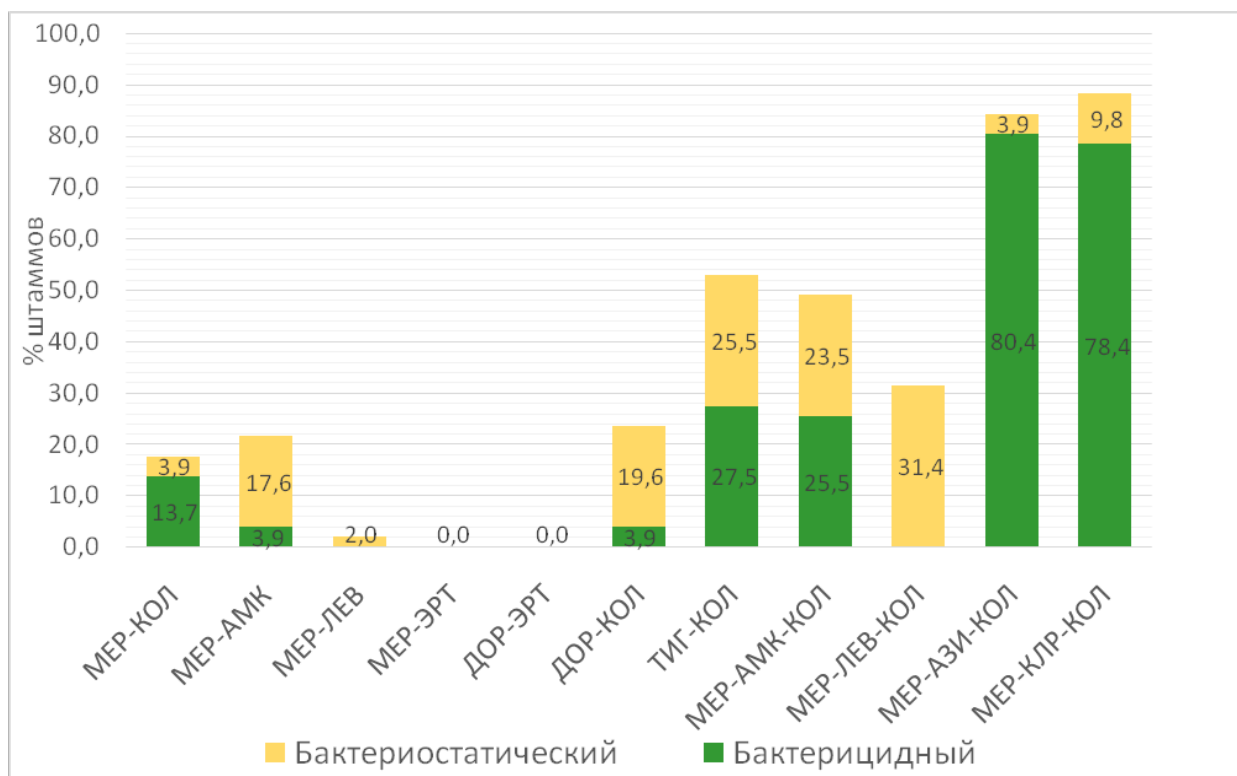


Рисунок 1. Распределение МПК меропенема и колистина для штаммов *A.baumannii* и *K.pneumoniae*
 Figure 1. Distribution of meropenem and colistin MICs for *A.baumannii* and *K.pneumoniae* strains

В исследованиях, выполненных в рамках программ микробиологического мониторинга в Гомельской области в 2016–2017 гг., колистинорезистентные штаммы *K.pneumoniae* и *A.baumannii* не обнаруживались, МПК колистина всех исследованных штаммов не превышала 2 мг/л [12]. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН», в Российской Федерации наблюдается увеличение доли устойчивых к полимиксинам нозокомиальных штаммов *K.pneumoniae* с 4,5 % в 2011–2012 гг. до 9,4 % в 2015–2016 гг. [13].

Выявлена низкая эффективность традиционно применяемых комбинаций карбапенемов с полимиксинами в отношении штаммов *K.pneumoniae*. Бактерицидный эффект комбинации меропенема с колистином отмечен в отношении 13,7 % штаммов, дорипе-

нема с колистином — 3,9 % штаммов (рисунок 2). Меньшая бактерицидная активность комбинации с включением дорипенема может быть связана с меньшей по сравнению с меропенемом его ФК/ФД концентрацией, используемой для тестирования. Комбинации из двух карбапенемов («меропенем-эртапенем» и «дорипенем-эртапенем») не проявляли ни бактерицидной, ни бактериостатической активности. В предыдущих исследованиях, выполненных для выделенных в Беларуси в 2016–2019 гг. штаммов *K.pneumoniae*, синергидный эффект комбинации дорипенема с эртапенемом в ФК/ФД концентрациях наблюдался в отношении 20,0 % штаммов, продуцирующих карбапенемазу КРС, и 29,0 % штаммов, продуцирующих карбапенемазу ОХА-48 [14].



MER — меропенем, ДОР — дорипенем, ЭРТ — эртапенем, AMK — амикацин, ЛЕВ — левофлоксацин, ТИГ — тигециклин, КОЛ — колистин, АЗИ — азитромицин, КЛР — кларитромицин

Рисунок 2. Эффективность комбинаций из двух и трех антибиотиков в отношении штаммов *K.Pneumoniae*
 Figure 2. Efficacy of combinations of two and three antibiotics against *K. Pneumoniae* strains

Из двойных комбинаций антибиотиков только комбинация тигециклина с колистином была активной в отношении более половины исследуемых штаммов *K.pneumoniae* (бактерицидный эффект для 27,5 % штаммов, бактериостатический эффект — для 25,5 % штаммов). При добавлении в комбина-

цию меропенема с колистином третьего антибиотика эффективность комбинаций увеличивалась. Наибольшая активность отмечена для комбинаций с включением макролидов (бактерицидный эффект комбинации «меропенем-азитромицин-колистин» в отношении 80,4 % штаммов, комбинации «меропенем-кларитроми-

цин-колистин» в отношении 78,7 % штаммов). Потенцирование антимикробной активности колистина антибиотиками, не имеющими собственной антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий, была показана нами ранее. Для колистинорезистентных штаммов *K.pneumoniae* в присутствии фиксированных концентраций азитромицина (2 мкг/мл) или кларитромицина (1 мкг/мл) происходило снижение МПК колистина в 64–512 раз. Эффект снижения МПК колистина в присутствии 1 мкг/мл кларитромицина был отмечен для 85,2 % штаммов [15]. Имеются данные об эффективности *in vivo* комбинированной терапии колистином и кларитромицином инфекций, вызванных колистинорезистентными *mecA*-1-позитив-

ными штаммами *K.pneumoniae* в модели бактериемии у мышей [16].

В отношении *A.baumannii* все комбинации с включением колистина оказывали бактерицидный либо бактериостатический эффект на большую часть штаммов (рисунок 3). Другие комбинации проявляли активность в отношении только 6,4–17,0 % штаммов. Похожие результаты были получены в 2016–2017 гг. в рамках программы микробиологического мониторинга в Гомельской области [12]. Но если прежде бактерицидный эффект комбинаций «меропенем-колистин», «сульбактам-колистин» и «тигециклин-колистин» проявлялся в отношении всех штаммов *A.baumannii*, то в настоящем исследовании выявлено 14,9–19,1 % штаммов, устойчивых к указанным комбинациям.

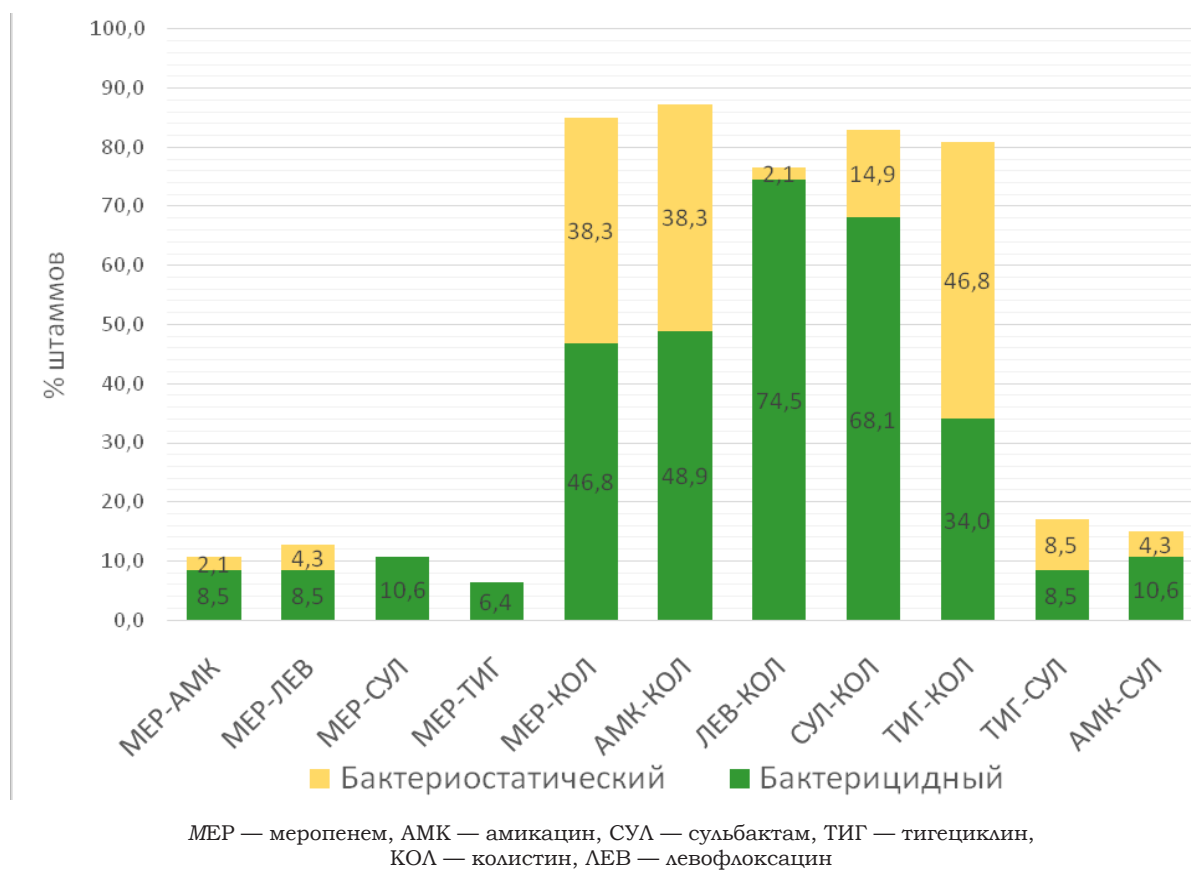


Рисунок 3. Эффективность комбинаций из двух антибиотиков в отношении штаммов *A. baumannii*
 Figure 3. Efficacy of combinations of two and three antibiotics against *A. baumannii* strains

Заключение

Выявлено широкое распространение устойчивости к колистину у карбапенморезистентных штаммов *K.pneumoniae* и *A.baumannii*, выделенных от госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19. Показано, что двойные комбинации антибиотиков с включением колистина проявля-

ют бактерицидную либо бактериостатическую активности в отношении 76,6–87,2 % штаммов *A.baumannii*. На фоне выраженной устойчивости к колистину отмечена низкая эффективность комбинаций антибиотиков, эмпирически назначаемых для лечения госпитальных инфекций, вызванных *K.pneumoniae* («меропенем-колистин», «меро-

пенем-амикацин», комбинации из двух карбапенемов). Тройные комбинации с включением меропенема, колистина и макролидов

демонстрировали бактерицидную активность в отношении 78,4–80,4% штаммов *K.pneumoniae*.

Список литературы

1. Синопальников АИ. Пандемия COVID19 — «пандемия» антибактериальной терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(1):5-15.
DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.1.5-15>
2. Rawson MT, Moore L, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459-2468.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
3. He Y, Li W, Wang Z, Chen H, Tian L, Liu D. Nosocomial infection among patients with COVID-19: A retrospective data analysis of 918 cases from a single center in Wuhan, China. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(8):982-983.
DOI: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.126>
4. Montrucchio G, Corcione S, Sales G, Curtoni A, De Rosa FG, Brazzi L. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in ICU-admitted COVID-19 patients: Keep an eye on the ball. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;23:398-400.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.11.004>
5. Karaikos I, Antoniadou A, Giamarellou H. Combination therapy for extensively-drug resistant gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(12):1123-1140.
DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1410434>
6. Cai B, Cai Y, Liew Y, Chua NG, Teo J, Lim TP, et al. Clinical efficacy of polymyxin monotherapy versus nonvalidated polymyxin combination therapy versus validated polymyxin combination therapy in extensively drug-resistant Gram-negative bacillus infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(7):4013-4022.
DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.03064-15>
7. Vardakas KZ, Athanassaki F, Pitiriga V, Falagas ME. Clinical relevance of in vitro synergistic activity of antibiotics for multidrug-resistant Gram-negative infections: a systematic review. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;17:250-259.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.01.004>
8. Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *J Intensive Care*. 2020;13.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s40560-020-0429-6>
9. ISO 20776-1:2006. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices.
10. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver 11.0, 2021.[Electronic resource].
11. Тапальский ДВ. Чувствительность к комбинациям антибиотиков продуцирующих карбапенемазы нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных в Беларуси. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(3):182-191.
DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2018.3.182-191>
12. Тапальский ДВ, Бонда НА, Лагун АВ. Система микробиологического мониторинга экстремально-антибиотикорезистентных и панрезистентных бактериальных патогенов с определением чувствительности к комбинациям антибиотиков. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2018;17(1):50-58.
DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.1.50>
13. Сухорукова МВ, Эйдельштейн МВ, Иванчик НВ, Склеенова ЕЮ, Шайдуллина ЭР, Азизов ИС и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015–2016. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):147-159.
DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.147-159>
14. Тапальский ДВ, Тимошкова ЕВ, Петровская ТА, Осипкина ОВ, Карпов ИА. Микробиологическая эффективность комбинаций из двух карбапенемов в отношении антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021;66(5):304-309.
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-5-304-309>
15. Тапальский ДВ, Петровская ТА, Козлова АИ, Эйдельштейн МВ. Потенцирование антибактериальной активности колистина в отношении множественно- и экстремально-резистентных клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* антибиотиками разных групп. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020; 22(2):128-136.
DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.2.128-136>
16. MacNair CR, Stokes JM, Carfrae LA, Fiebig-Comyn AA, Coombes BK, Mulvey MR, et al. Overcoming mcr-1 mediated colistin resistance with colistin in combination with other antibiotics. *Nat Commun*. 2018;9(1):458.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-02875-z>

References

1. Synopalnikov AI. COVID19 pandemic is a «pandemic» of antimicrobial therapy. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(1):5-15 (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.1.5-15>
2. Rawson MT, Moore L, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459-2468.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
3. Rawson MT, Moore L, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459-2468.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
4. Montrucchio G, Corcione S, Sales G, Curtoni A, De Rosa FG, Brazzi L. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in ICU-admitted COVID-19 patients: Keep an eye on the ball. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;23:398-400.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.11.004>

5. Karaiskos I, Antoniadou A, Giamarellou H. Combination therapy for extensively-drug resistant gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(12):1123-1140. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1410434>
6. Cai B, Cai Y, Liew Y, Chua NG, Teo J, Lim TP, et al. Clinical efficacy of polymyxin monotherapy versus non-validated polymyxin combination therapy versus validated polymyxin combination therapy in extensively drug-resistant Gram-negative bacillus infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(7):4013-4022. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.03064-15>
7. Vardakas KZ, Athanassaki F, Pitiriga V, Falagas ME. Clinical relevance of in vitro synergistic activity of antibiotics for multidrug-resistant Gram-negative infections: a systematic review. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;17:250-259. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.01.004>
8. Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *J Intensive Care.* 2020;13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40560-020-0429-6>
9. ISO 20776-1:2006. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices.
10. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver 11.0, 2021. [Electronic resource]. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). [date of access 2021 September 28]. Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
11. Tapalski DV. Susceptibility to antibiotic combinations among nosocomial carbapenemase-producing Gram-negative bacteria isolated in Belarus. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2018;20(3):182-191. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36488/cm.2018.3.182-191>
12. Tapalski DV, Bonda NA, Lagun LV. Microbiological monitoring system for extensively-drug resistant and pan-drug resistant bacterial pathogens with determination of seceptibility to antibiotic combinations. *Vestnik of Vitebsk State Medical University.* 2018;17(1):50-58. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.1.50>
13. Sukhorukova MV, Edelstein MV, Ivanchik NV, Skleenova EYu, Shajdullina ER, Azyzov IS, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacterales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015-2016" *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019;21(2):147-159. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36488/cm.2019.2.147-159>
14. Tapalski DV, Timoshkova EV, Petrovskaya TA, Osipkina OV, Karpov I.A. Microbiological efficiency of the combinations of two carbapenems against antibiotic resistant Klebsiella pneumoniae strains *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2021;66(5):304-309. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-5-304-309>
15. Tapalski DV, Petrovskaya TA, Kozlova AI, Edelstein MV. Potentiation of antimicrobial activity of colistin with antibiotics of different groups against multidrug and extensively drugresistant strains of Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2020; 22(2):128-136. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36488/cm.2020.2.128-136>
16. MacNair CR, Stokes JM, Carfrae LA, Fiebig-Cormyn AA, Coombes BK, Mulvey MR. et al. Overcoming mcr-1 mediated colistin resistance with colistin in combination with other antibiotics. *Nat Commun.* 2018;9(1):458. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-02875-z>

Информация об авторах / Information about the authors

Тапальский Дмитрий Викторович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9484-7848>
e-mail: tapalskiy@gsmu.by

Карпова Елена Васильевна, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6187>
e-mail: Lena_2007_23@mail.ru

Dmitry V. Tapalski, DMedSc, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9484-7848>
e-mail: tapalskiy@gsmu.by

Elena V. Karpova, Assistant Lecturer at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6187>
e-mail: Lena_2007_23@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Тапальский Дмитрий Викторович
e-mail: tapalskiy@gsmu.by

Dmitry V. Tapalski
e-mail: tapalskiy@gsmu.by

Received / Поступила в редакцию 01.11.2021
Revised / Поступила после рецензирования 03.11.2021
Accepted / Принята к публикации 29.12.2021

УДК 616.61-036.12+617.55-007.43]:577.152.34
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-5>



Сравнительная характеристика уровня матриксной металлопротеиназы-1 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 у пациентов с хронической болезнью почек в стадии 5Д и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки

© В. В. Берещенко, А. Н. Лызикив, А. Н. Кондрачук

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить уровни матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) в плазме пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в 5Д стадии и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты в терминальной стадии хронической болезни почек и пациенты с первичными грыжами передней брюшной стенки. Концентрации ММП-1 и ТИМП-1 определяли в плазме с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. В плазме пациентов с ХБП в терминальной стадии заболевания и с грыжами передней брюшной стенки отмечается статистически значимое повышение уровня ММП-1 при соотношении с пациентами из группы сравнения — 7,98 нг/мл и 8,35 нг/мл соответственно ($p < 0,0001$). Уровень ТИМП-1 (158,85 нг/мл) в плазме статистически был значимо выше у пациентов с ХБП в стадии 5Д, чем у пациентов с грыжами передней брюшной стенки — 33,16 нг/мл и группой сравнения — 73,46 нг/мл ($p < 0,001$). В то же время уровень ТИМП-1 определялся статистически значимо выше в группе сравнения, чем у пациентов с грыжами передней брюшной стенки ($p < 0,001$).

Заключение. Полученные закономерности могут указывать на повышенный распад коллагена первого типа и межтучного вещества у пациентов в терминальной стадии ХБП и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки.

Ключевые слова: матриксная металлопротеиназа-1, тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, N-телопептид, C-телопептид, коллаген первого типа.

Вклад авторов. Берещенко В.В.: разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала и создание образцов, анализ полученных данных, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Лызикив А.Н.: обсуждение данных, утверждение рукописи для публикации; Кондрачук А.Н.: анализ полученных данных, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено в рамках выполнения НИОК(Т)Р «Разработать методы диагностики и патогенетического лечения хронических прогрессирующих заболеваний паренхиматозных органов и связанных с ними состояний, сопровождающихся нарушением процессов регенерации», № госрегистрации 20190387 от 29.03.2019 г.

Для цитирования: Берещенко ВВ, Лызикив АН, Кондрачук АН. Сравнительная характеристика уровня матриксной металлопротеиназы-1 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 у пациентов с хронической болезнью почек в стадии 5Д и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(4):41–47. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-5>

Comparative description of the levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in patients with 5D stage chronic kidney disease and in patients with anterior abdominal wall hernias

© Valentin V. Bereshchenko, Anatoly N. Lyzikov, Alexey N. Kondrachuk

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective. To determine the levels of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) in the plasma of patients with 5D stage chronic kidney disease (CKD) and in patients with anterior abdominal wall hernias.

Materials and methods. Patients with end-stage chronic kidney disease and patients with anterior abdominal wall hernias were included into the study. MMP-1 and TIMP-1 plasma concentrations were determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The analysis of the plasma of the patients with end-stage CKD and with anterior abdominal wall hernias shows a statistically significant increase in the level of MMP-1 when compared to that of the patients of the comparison group: 7.98 ng / ml and 8.35 ng / ml, respectively ($p < 0.0001$). The plasma level of TIMP-1 (158.85 ng / ml) was statistically significantly higher in the patients with 5D CKD than in the patients with anterior abdominal wall hernias — 33.16 ng / ml and in the comparison group — 73.46 ng / ml ($p < 0.001$). At the same time, the TIMP-1 level was determined statistically significantly higher in the comparison group than in the patients with anterior abdominal wall hernias ($p < 0.001$).

Conclusion. The obtained patterns may indicate an increased breakdown of type I collagen and interstitial substance in patients in the end-stage of CKD and in patients with anterior abdominal wall hernias.

Keywords: *matrix metalloproteinase-1, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, N-telopeptide, C-telopeptide, collagen type 1.*

Author contributions. Bereshchenko V.V.: research concept and design, collection of material and creation of a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approval of the manuscript for publication; Lyzikov A.N.: discussing data, approval of the manuscript for publication; Kondrachuk A.N.: analysis of the obtained data, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out within the framework of the R&D project “To develop methods for the diagnosis and pathogenetic treatment of chronic progressive diseases of the parenchymal organs and related conditions accompanied by failed regeneration processes” under State Registration No.20190387 dated 29.03.2019.

For citation: Bereshchenko VV, Lyzikov AN, Kondrachuk AN. Comparative description of the levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in patients with 5D stage chronic kidney disease and in patients with anterior abdominal wall hernias. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):41–47. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-5>

Введение

Коллаген является основным структурным белком человека. На его долю приходится до 90 % межклеточного белка мышц, костей, кожи, паренхиматозных органов. В организме человека различают до 28 типов коллагена. При этом основными представителями, определяющими структуру и функцию экстрацеллюлярного матрикса, являются коллагены 1, 2, 3-го типов. Изменение типового и количественного соотношения коллагенов имеет важное значение в развитии многих заболеваний [1].

Синтез и разрушение коллагена является сложным биохимическим процессом и зависит от ряда ферментов, ведущими из которых являются матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП). Известно, что при снижении уровня последних повышается скорость разрушения коллагеновых волокон [2]. ММП обладают многочисленными биологическими эффектами, такими как регуляция роста клеток и апоптоза; они влияют на ангиогенез, изменяют хемотаксис клеток и оказывают влияние на иммунную систему.

Кроме того, ММП принадлежит важная роль в деградации внеклеточного матрикса. ММП секретируются воспалительными и мезенхимальными клетками, такими как макрофаги, нейтрофилы, фибробласты и хондроциты. Их синтез регулируется факторами роста, цитокинами, интерлейкинами и гормонами [3].

Активность ММП регулируется многими факторами, такими как регуляторы экспрессии генов ММП, специфическими ТИМП, $\alpha 2$ -макроглобулином плазмы, ингибитором пути тканевого фактора-2, гликопротеином RECK, матрикинами и матрикриптинами, продуктами расщепления коллагена и др. [4, 5]. В последние годы отмечается усиленное изучение ММП и их регуляторов. Это приводит к изменению взглядов на патогенез ряда заболеваний (остеопороз, остеоартриты, крипторхизм, диспластические синдромы, грыжи, пролапсы тканей и органов и др.). Уровень экспрессии ММП повышается при различных злокачественных новообразованиях и их метастазах. Отдельные ММП (ММП-2, ММП-13, ММП-9 и др.) могут являться маркерами прогрессии онкологических заболеваний [6, 7].

Известно, что снижение уровня образования коллагена первого типа или его усиленная деполимеризация и преобладание коллагена третьего типа приводит к образованию грыжевых дефектов в организме человека [8]. Ежегодно в нашей стране проводится более трехсот операций по трансплантации почек пациентам с ХБП в 5Д стадии [9]. Данная операция традиционно предусматривает широкие оперативные доступы. Частота послеоперационных грыж после трансплантации почки составляет от 1,1 до 7,0 % [10, 11]. В этой связи интерес представляет изучение биохимических маркеров разрушения коллагеновых волокон и их соотношений у пациентов в терминальной стадии ХБП и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки.

Цель исследования

Изучить показатели метаболизма коллагеновых волокон у пациентов с ХБП в 5Д стадии и пациентов с грыжами передней брюшной стенки путем определения в плазме уровней ММП-1 и ТИМП-1.

Материалы и методы

Изучена плазма пациентов, находящихся на лечении в областном отделении нефрологии и программного гемодиализа

учреждения «Гомельская областная специализированная клиническая больница» (ГОСКБ), — первая основная группа. Вторую основную группу составили пациенты, находящиеся на лечении в хирургических отделениях ГОСКБ и государственном учреждении здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 4» (ГГКБ № 4) с грыжами передней брюшной стенки. Группу сравнения составили пациенты без визуальных признаков дисплазии соединительной ткани, которые проходили лечение в ГГКБ № 4.

Первую основную группу составили 39 пациентов с ХБП в стадии 5Д, находящихся на лечении в областном отделении нефрологии и программного гемодиализа ГОСКБ. Медиана возраста пациентов составила 60,00 (48,00; 67,00) лет. Мужчин было 21 (53,85 %), женщин — 18 (46,15 %). Девять (23,08 %) пациентов находились на перитонеальном диализе, 30 (76,92 %) — на гемодиализе.

Вторую основную группу составили 24 пациента, находящихся на лечении в хирургических отделениях ГОСКБ и ГГКБ № 4 с грыжами передней брюшной стенки. Медиана возраста пациентов составила 51,00 (40,50; 61,50) год. Мужчин было 14 (58,33 %), женщин — 10 (41,67 %). В этой группе пациентов преобладали первичные паховые, бедренные и пупочные грыжи — 23 (95,83 %). Грыжа белой линии живота была у одного пациента (4,17 %).

Группу сравнения составили 25 пациентов, находившихся на лечении в УГГКБ № 4 по поводу других заболеваний без визуальных признаков патологии соединительной ткани. Медиана возраста в этой группе пациентов составила 49,00 (38,00; 56,00) лет. Мужчин было 12 (48,00 %), женщин — 13 (52,00 %).

С целью исключения на момент исследования явлений резорбции костной ткани нами определялись продукты деградации коллагена первого типа — концевые N-телопептиды (NTX-N) и C-телопептиды (CTX-C) в плазме крови пациентов основных сравнимых групп и группы сравнения [12, 13].

Анализ указанных маркеров и ММП-1, ТИМП-1 проводился на базе научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (ГомГМУ) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Были использованы диагностикумы Elabscience Biotechnology Inc для определения человеческого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 ELISA Kit и человеческой матриксной

металлопротеиназы-1 ELISA Kit с чувствительностью 0,1 нг/мл. Учет результатов проводили с помощью микропланшетного спектрофотометра Sunrise (Tecan Austria GmbH) при длине волны 450 нм. В качестве образцов использовали плазму крови пациентов, полученную при центрифугировании смеси цельной крови с антикоагулянтом ЭДТА (6 %). Подготовку реакционных смесей проводили согласно инструкции производителя тест-систем.

Обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica», 13.0 (Trial-версия). Нормальность распределения числовых признаков определялась с помощью теста Шапиро — Уилка (W). Учитывая, что распределение числовых признаков отличалось от нормального, данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q¹; Q³]. Сравнительный анализ числовых данных прово-

дили с использованием тестов Краскела — Уоллиса (H) и Манна — Уитни (U). Различия между изучаемыми показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе был проведен анализ теста Краскела — Уоллиса для трех независимых групп. Для СТХ-С данный показатель составил $H = 11,09333$, $p = 0,0039$. В дальнейшем был проведен анализ с использованием критерия Манна — Уитни. Уровни СТХ-С у пациентов группы сравнения и основной группы были в пределах общепринятой нормы резорбции костной ткани [14]. Однако этот показатель был статистически значимо выше у пациентов группы сравнения в сравнении с пациентами с ХБП ($p < 0,0017$) (таблица 1).

Таблица 1. Биохимические показатели резорбции костной ткани
Table 1. Biochemical parameters of bone resorption

Показатель	Первая основная группа	Вторая основная группа	Группа сравнения
СТХ-С, нг/мл	0,2918 (0,1936; 0,6014)	0,436020 (0,231110; 1,701050)	0,5335 (0,3976; 1,3523)*
НТХ-Н, нг/мл	1,0385 (0,8221; 1,8049)	0,829330 (0,591635; 0,829330)	0,8221 (0,6587; 1,1683)

*Различия статистически значимы в сравнении между группами

На следующем этапе был проведен анализ уровней НТХ-Н с помощью теста Краскела — Уоллиса. Тест показал отсутствие значимости для НТХ-Н, поэтому сравнительный анализ по Манну — Уитни не проводился. Уровень НТХ-Н у пациентов с ХБП оставался в пределах нормальных значений для метаболизма костной ткани и составлял 1,0385 (0,8221; 1,8049) нг/мл, хотя и был выше, чем у пациентов второй основной группы — 0,829330 (0,591635; 0,829330) нг/мл, и выше, чем у пациентов группы сравнения — 0,8221 (0,6587; 1,1683) нг/мл.

Полученные данные могут указывать на низкий метаболизм костной ткани у пациентов с ХБП в терминальной стадии. Таким образом, на момент исследования у пациентов сравниваемых групп отсутствовали признаки резорбции костной ткани, которая могла бы повлиять на показатели ММП-1 и ТИМП-1.

При проведении анализа показателя ММП-1 с использованием теста Краскела — Уоллиса показана значимость для этого показателя — $H = 20,20923$, $p < 0,0001$. Уровень ММП-1 у пациентов с ХБП 5Д составил

7,98 (7,33; 8,59) нг/мл, у пациентов с грыжами передней брюшной стенки — 8,35 (6,87; 9,46) нг/мл, и эти показатели были статистически значимо выше, чем у пациентов группы сравнения — 5,53 (4,75; 6,87) нг/мл, ($p < 0,0001$) (рисунок 1).

Для показателя ТИМП-1 тест Краскела — Уоллиса показал статистическую значимость в группах сравнения — $H = 37,31897$, $p < 0,0001$. Сравнительный анализ с использованием критерия Манна — Уитни показал, что уровень ТИМП-1 у пациентов с терминальной стадией ХБП составлял 158,85 (110,81; 193,23) нг/мл и также был статистически значимо выше, чем у пациентов группы сравнения — 73,46 (43,11; 116,04) нг/мл и второй сравниваемой группы — 33,16 (2,80; 61,64) нг/мл ($p < 0,001$). В это же время у пациентов с грыжами передней брюшной стенки отмечались статистически значимо низкие показатели ТИМП-1 — 33,16 (2,80; 61,64) нг/мл в сравнении с пациентами из группы сравнения — 73,46 (43,11; 116,04) нг/мл ($p < 0,001$) (рисунок 2).

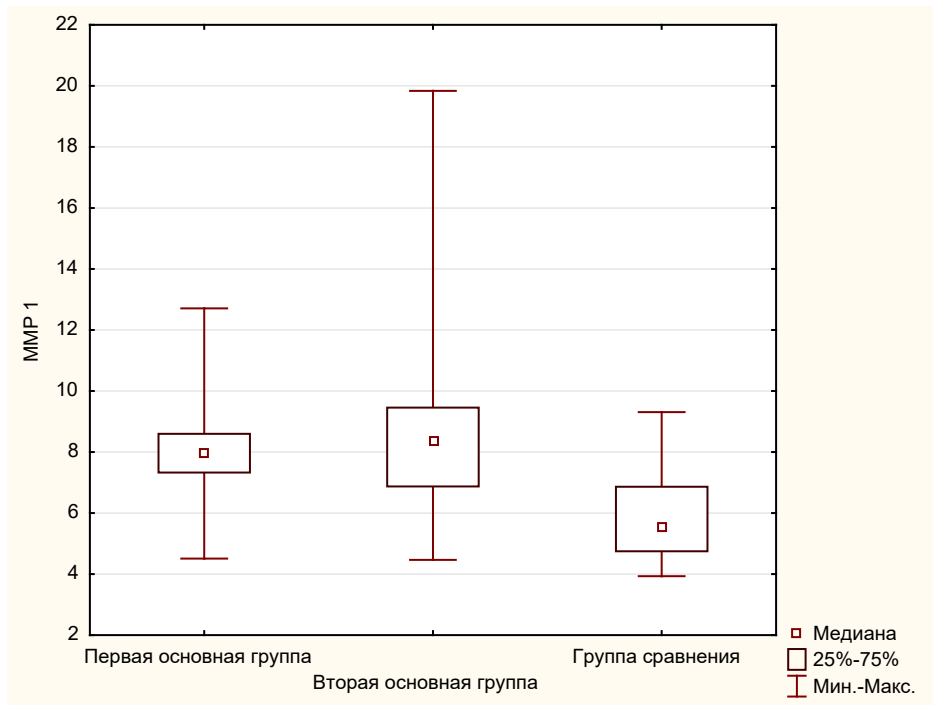


Рисунок 1. Уровень ММП-1 в сравниваемых группах
 Figure 1. MMP-1 level in the compared groups

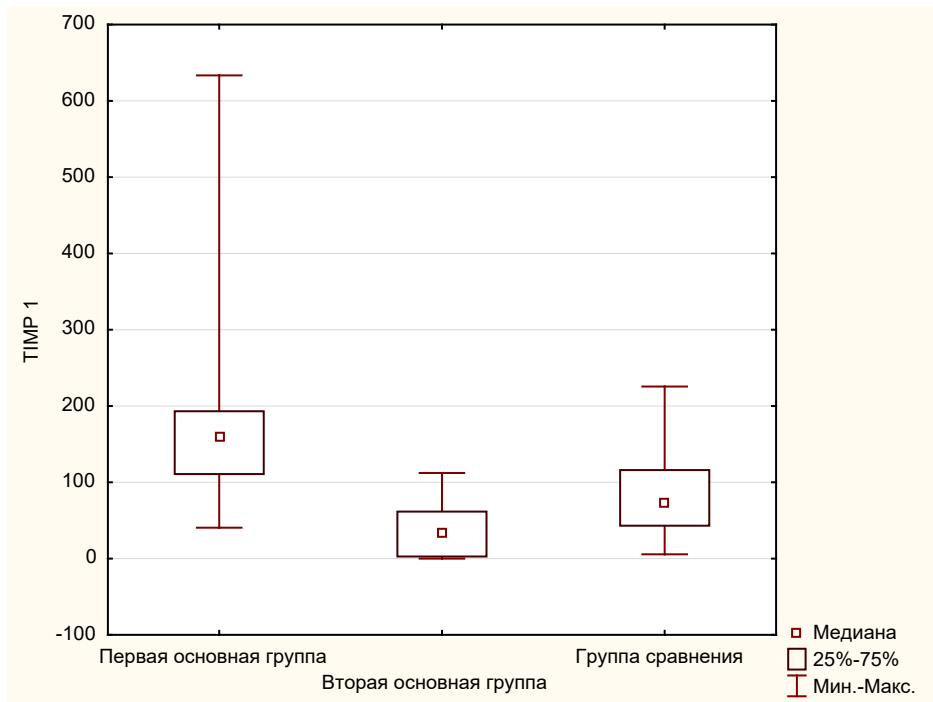


Рисунок 2. Уровень ТИМП-1 в сравниваемых группах
 Figure 2. TIMP-1 level in the compared groups

Заключение

У пациентов с ХБП в 5Д стадии и пациентов с грыжами передней брюшной стенки отсутствовали статистически значимые раз-

личия лабораторных признаков деструкции костной ткани по уровням концевых телопептидов NTX-N и CTX-C. В то же время у пациентов с ХБП 5Д отмечается снижение

уровня концевой С-телопептидазы, что может быть свидетельством низкого метаболизма костной ткани у данной категории пациентов.

В нашем исследовании полученные закономерности метаболизма коллагена первого типа могут указывать на его повышенный распад у пациентов в терминальной стадии ХБП и у пациентов с грыжами передней брюшной стенки. Об этом свидетельствует статистически значимое повышение ММП-1 у пациентов с ХБП 5Д — 7,98 нг/мл и с грыжами передней брюшной стенки — 8,35 нг/мл в сравнении с группой пациентов без визуальных признаков патологии соединительной ткани ($p < 0,001$).

Кроме того, уровень ТИМП-1 (158,85 нг/мл) был статистически значимо выше в группе у пациентов с ХБП в стадии 5Д в сравнении с пациентами с грыжами передней брюшной стенки (33,16 нг/мл) и группой сравнения (73,46 нг/мл) ($p < 0,001$), что требует дополнительного изучения.

Таким образом, выявленные количественные различия уровней ММП-1 и ТИМП-1 у пациентов в терминальной стадии ХБП и пациентов с грыжами передней брюшной стенки могут указывать на риск возможных осложнений, характерных для заболеваний с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Список литературы

1. Потехина ЮП. Структура и функции коллагена. *Российский остеопатический журнал*. 2016;(1-2):87-99. DOI: <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2016-1-2-87-99>
2. Antoniou SA, Antoniou GA, Granderath FA, Simopoulos C. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of abdominal wall hernias. *Eur J Clin Invest*. 2009 Nov;39(11):953-959. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02199.x>
3. Маркелова ЕВ, Здор ВВ, Романчук АА, Бирко ОН. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016;(2):11-22. DOI: <https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.11>
4. Lee MH, Murphy G. Matrix metalloproteinases at a glance. *J Cell Sci*. 2004 Aug 15;117(Pt 18):4015-4016. DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.01223>
5. Шадрина АС, Плиева ЯЗ, Кушлинский ДН, Морозов АА, Филипенко МЛ, Чанг ВА, Кушлинский НЕ. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины*. 2017 Июнь;45(4):266-279. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279>
6. Герштейн ЕС, Муштенько ВВ, Короткова ЕА, Бежанова СД, Морозов АА, Алфоров АА, Казанцева ИА, Кушлинский НЕ. Матриксные металлопротеиназы-2, 7, 8, 9 и их тканевый ингибитор 1-го типа в сыворотке крови больных раком почки: клинко-морфологические корреляции. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(2):94-101. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-2-94-101>
7. Ганусевич ИИ. Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях. I. характеристика ММП, регуляция их активности, прогностическое значение. *Онкология*. 2010;12(1):10-16.
8. Henriksen NA, Yadete DH, Sorensen LT, Agren MS, Jorgensen LN. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia. *Br J Surg*. 2011 Feb;98(2):210-219. DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.7339>
9. Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронный ресурс]: офиц. стат. сб. за 2018 г. Минск: ГУ РНПЦ МТ; 2019. 261 с. [дата обращения 2021 июнь 23]. Режим доступа: https://belcmt.by/docs/Stat/Healthcare_in_RB_2018.pdf
10. Smith CT, Katz MG, Foley D, Welch B, Levenson GE, Funk LM, Greenberg JA. Incidence and risk factors of incisional hernia formation following abdominal organ transplantation. *Surg Endosc*. 2015 Feb;29(2):398-404. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3682-8>
11. Varga M, Matia I, Kucera M, Oliverius M, Adamec M. Polypropylene mesh repair of incisional hernia after kidney transplantation: single-center experience and review of the literature. *Ann Transplant*. 2011 Jul-Sep;16(3):121-125. DOI: <https://doi.org/10.12659/aot.882004>
12. Nitta K, Yajima A, Tsuchiya K. Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Intern Med*. 2017 Dec 15;56(24):3271-3276. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8618-16>
13. Любимова НВ, Кушлинский НЕ. Биохимические маркеры метастазирования в кости. *Успехи молекулярной онкологии*. 2015;2(1):061-075. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X.2015.2.1.061-075>
14. Петрова АД, Стенина МБ, Манзюк АВ, Любимова НВ, Тюлядин СА. Динамика маркеров костной резорбции на фоне терапии памидронатом больных раком молочной железы с костными метастазами. *Онкология женской репродуктивной системы*. 2013;(1-2):23-27. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2013-0-1-2-23-27>

References

1. Potekhina YuP. Collagen Structure and Function. *Russian Osteopathic Journal*. 2016;(1-2):87-99. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2016-1-2-87-99>
2. Antoniou SA, Antoniou GA, Granderath FA, Simopoulos C. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of abdominal wall hernias. *Eur J Clin Invest*. 2009 Nov;39(11):953-959. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02199.x>
3. Markelova EV, Zdor VV, Romanchuk AL, Birko ON. Matrix metalloproteinases: their relationship with the cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2016;(2):11-22. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.11>
4. Lee MH, Murphy G. Matrix metalloproteinases at a glance. *J Cell Sci*. 2004 Aug 15;117(Pt 18):4015-4016. DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.01223>
5. Shadrina AS, Plieva YaZ, Kushlinskiy DN, Morozov AA., Filipenko ML, Chang VL, Kushlinskii NE. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(4):266-279. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279>

6. Gershtein ES, Mushtenko VV, Korotkova EA, Bezhanova SD, Morozov AA, Alferov AA, Kazantseva IA, Kushlinskii NE. Matrix metalloproteinases 2, 7, 8, 9 and their type 1 tissue inhibitor in serum of renal cancer patients: clinical and pathologic correlations. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(2):94-101. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-2-94-101>
7. Ganusevich AI. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in malignant neoplasms. I. Characteristics of MMPs, regulation of their activity, prognostic value. *Oncology*. 2010;12(1):10-16. (In Russ.).
8. Henriksen NA, Yadete DH, Sorensen LT, Agren MS, Jorgensen LN. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia. *Br J Surg*. 2011 Feb;98(2):210-219.
DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.7339>
9. Healthcare in the Republic of Belarus [Electronic resource]: official. stat. sat. for 2018. Minsk: GU RSPC MT, 2019: 261 p. [date of access 2021 June 23]. Available from: https://belcmt.by/docs/Stat/Healthcare_in_RB_2018.pdf (In Russ.).
10. Smith CT, Katz MG, Foley D, Welch B, Levenson GE, Funk LM, Greenberg JA. Incidence and risk factors of incisional hernia formation following abdominal organ transplantation. *Surg Endosc*. 2015 Feb;29(2):398-404.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3682-8>
11. Varga M, Matia I, Kucera M, Oliverius M, Adamec M. Polypropylene mesh repair of incisional hernia after kidney transplantation: single-center experience and review of the literature. *Ann Transplant*. 2011 Jul-Sep;16(3):121-125.
DOI: <https://doi.org/10.12659/aot.882004>
12. Nitta K, Yajima A, Tsuchiya K. Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Intern Med*. 2017 Dec 15;56(24):3271-3276.
DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8618-16>
13. Lyubimova NV, Kushlinskiy NE. Biochemical markers of bone metastasis. *Advances in Molecular Oncology*. 2015;2(1):061-075. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X.2015.2.1.061-075>
14. Petrova AD, Stenina MB, Manzyuk LV, Lyubimova NV, Tyulyandin SA. Time course of changes in bone resorption markers during pamidronate therapy in breast cancer patients with bone metastases. *Tumors of female reproductive system*. 2013;(1-2):23-27. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2013-0-1-2-23-27>

Информация об авторах / Information about the authors

Берещенко Валентин Владимирович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней № 3, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8269-8075>

e-mail: val_71@inbox.ru

Лызык Анатолій Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4668-6007>

Кондрачук Алексей Николаевич, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1546-3772>

Valentin V. Bereshchenko, PhD (Med), Associate Professor, Head of Department of Surgical Diseases No.3, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8269-8075>

e-mail: val_71@inbox.ru

Anatoly N. Lyzykov, DMedSc, Professor, Professor at Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4668-6007>

Alexey N. Kondrachuk, senior researcher at the Research Laboratory, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1546-3772>

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Берещенко Валентин Владимирович

e-mail: val_71@inbox.ru

Valentin V. Bereshchenko

e-mail: val_71@inbox.ru

Received / Поступила в редакцию 29.06.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.07.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021

УДК 616-002.5-036

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-6>

Внелегочный туберкулез: факторы риска

© М. А. Юденко¹, И. В. Буйневич¹, Д. Ю. Рузанов², С. В. Гопоняко¹

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, г. Минск, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выявить основные демографические и клинические факторы риска развития внелегочного туберкулеза (ВЛТБ).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное изучение случаев заболевания туберкулезом, зарегистрированных в период с 2016 по 2020 г. в Гомельской области (330 пациентов с ВЛТБ и 2505 пациентов с туберкулезом легких). Для оценки факторов риска развития ВЛТБ были рассчитаны отношения шансов.

Результаты. Изучена распространенность ВЛТБ за 5 лет. Выявлены наиболее значимые факторы риска развития туберкулеза внелегочных локализаций.

Заключение. Факторами риска развития ВЛТБ являются возраст (ВЛТБ чаще развивается у детей и людей старшего возраста), женский пол, предыдущий эпизод туберкулеза. Осведомленность о предрасполагающих факторах поможет врачам разных специальностей поддерживать высокий индекс подозрения в отношении развития ВЛТБ.

Ключевые слова: внелегочный туберкулез, факторы риска.

Вклад авторов. Юденко М.А., Гопоняко С.В.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, создание базы данных, статистическая обработка; Буйневич И.В.: обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Рузанов Д.Ю.: проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Юденко МА, Буйневич ИВ, Рузанов ДЮ, Гопоняко СВ. Внелегочный туберкулез: факторы риска. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(4):48–54. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-6>

Extrapulmonary tuberculosis: risk factors

© Marina A. Yudenko¹, Irina V. Buinevich¹,
Dmitry Y. Rusanau², Svetlana V. Goponiako¹

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Republican Research and Practical Centre for Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Public Health, Minsk, Belarus

ABSTRACT

Objective. To identify the main demographic and clinical risk factors for the development of extrapulmonary tuberculosis (EPTB).

Materials and methods. A retrospective study of tuberculosis cases registered from 2016 to 2020 in the Gomel region was conducted (330 patients with EPTB and 2,505 patients with pulmonary tuberculosis). The odds ratios were calculated to assess the risk factors for the development of EPTB.

Results. The prevalence of EPTB was studied over the course of five years. The most significant risk factors for the development of tuberculosis in extrapulmonary localizations have been identified.

Conclusion. The risk factors for the development of EPTB are age (EPTB often develops in children and older persons), females, and in those who have had an episode of tuberculosis previously. Awareness of the predisposing factors may help physicians maintain a high index of suspicion regarding the development of EPTB.

Keywords: extrapulmonary tuberculosis, risk factors.

Author contributions. Yudenko M.A., Goponiako S.V.: research concept and design, collecting material, statistical data processing; Buinevich I.V.: discussing data, reviewing publications on the topic of the arti-

cle, editing, approving the manuscript for publication; Rusanov D.Y.: checking critical content, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Yudenko MA, Buinevich IV, Rusanov DY, Goponiako SV. Extrapulmonary tuberculosis: risk factors. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):48–54. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-6>

Введение

Туберкулез является мультисистемным заболеванием с поражением различных органов и систем. Преимущественная локализация туберкулеза — легкие. Именно эти пациенты в ракурсе эпидемического процесса являются основными источниками инфекции. Сегодня врачи располагают быстрыми и эффективными методами диагностики туберкулезного процесса с легочной локализацией. В то же время внелегочные поражения туберкулезом нередко остаются нераспознанными длительное время. Поскольку ВАТБ может поражать практически любой орган, кроме волос и ногтей, он вызывает широкий спектр клинических проявлений, которые создают проблемы для своевременной диагностики и лечения заболевания. И если эти пациенты не представляют опасности с точки зрения заражения других людей, не надо забывать о том, что прогрессирование туберкулеза приводит к нарушению функции задействованного в процессе органа, снижению качества жизни пациента, инвалидности и, в конечном итоге, смерти человека.

Внелегочный туберкулез вносит определенный вклад в бремя болезни. По данным ВОЗ, в 2020 г. из всех зарегистрированных случаев туберкулеза 15 % приходилось на ВАТБ [1]. Частота выявления ВАТБ варьирует в зависимости от географических, социальных и экономических параметров [2, 3]. Ряд исследований, проведенных в последние годы, продемонстрировал более высокий уровень зарегистрированных случаев ВАТБ в странах с высоким уровнем доходов [4]. В Республике Беларусь показатель заболеваемости в 2016 г. составил 2,5 на 100 тыс. населения, доля лиц с ВАТБ среди впервые выявленных пациентов — 8,9 %, что значительно ниже среднего уровня в Европейском регионе [5]. Клиническая структура ВАТБ также сильно различается в разных странах [5, 6, 7].

ВАТБ — это понятие, объединяющее формы туберкулеза различной локализации,

кроме туберкулеза легких. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и туберкулезный плеврит относятся также к случаям ВАТБ [8]. Учитывая многообразие локализаций ВАТБ, неоднородные клинические проявления, диагностикой заболевания нередко занимаются специалисты, не имеющие большого опыта работы с пациентами, страдающими туберкулезом [9]. Получение диагностических образцов также может быть препятствием на пути диагностики ВАТБ, поскольку зачастую необходимо использовать инвазивные методы для получения материала, а лабораторные диагностические тесты, используемые при подозрении на легочный туберкулез (ЛТБ), имеют низкое диагностическое значение при ВАТБ.

Не вызывает сомнения тот факт, что клиницисты должны знать о факторах риска этого заболевания, поскольку одно только предположение о туберкулезе является первым и наиболее важным шагом на пути диагностики ВАТБ [7, 8, 9, 10].

Цель исследования

Выявить основные демографические и клинические факторы риска развития ВАТБ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное изучение случаев заболевания туберкулезом, зарегистрированных в период с 2016 по 2020 г. в Гомельской области. Для сравнения сформированы 2 группы пациентов: 330 пациентов с ВАТБ и 2505 пациентов с ЛТБ. Средний возраст в группе ВАТБ составил $56 \pm 8,5$ года, в группе ЛТБ — $41,2 \pm 7,4$ года ($p < 0,001$).

Индивидуальные данные о пациентах с ВАТБ и ЛТБ были собраны из учетных форм пациентов с впервые выявленным туберкулезом 089/1-у, медицинских карт стационарных пациентов, государственного регистра «Туберкулез» в анкету исследования.

Статистический анализ проведен при помощи программного пакета SPSS версии 17.0 для Microsoft Windows с использованием методов описательной статистики,

критерия χ^2 . Для относительных значений определяли 95 % доверительный интервал (95 % ДИ min-max) методом Клоппера — Пирсона. Для оценки факторов риска развития ВЛТБ были рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительными интервалами (95 % ДИ min-max). Для сравнения количественных данных двух независимых групп использован U-критерий Манна — Уитни. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В последние годы в Гомельской области, как и во всей Республике Беларусь, наблю-

дается неуклонное снижение показателей, характеризующих уровень распространенности туберкулеза, в том числе снижается заболеваемость. В 2020 г. этот показатель составил 18,4 на 100 тыс. населения (рисунок 1). Таким образом, уровень заболеваемости за последние 5 лет снизился на 53,8 %. Что касается ВЛТБ, то тенденции к снижению не прослеживается: на протяжении 5 лет заболеваемость находится почти на одном уровне. Снижение в 2020 г. нельзя рассматривать как тренд, это может быть связано с изменением работы организаций здравоохранения из-за пандемии COVID-19 и невыявлением пациентов.

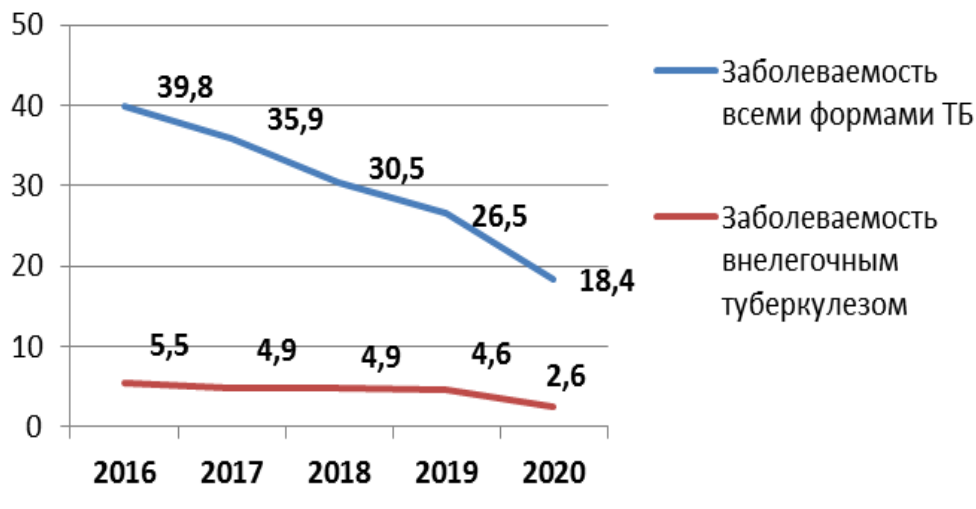


Рисунок 1. Заболеваемость туберкулезом (Гомельская область, 2016–2020 гг.)
Figure 1. Tuberculosis incidence (Gomel region, 2016–2020)

При выраженной тенденции к снижению числа впервые выявленных пациентов с туберкулезом доля ВЛТБ почти не изменяется и колеблется около 10 % (таблица 1).

Даже в 2020 г. при резком снижении уровня заболеваемости доля ВЛТБ составила как и в предыдущие годы 10,3 % (6,6–15,2).

Таблица 1. Доля пациентов с ВЛТБ, выявленных в 2016–2020 гг.
Table 1. Proportion of the patients with EPTB detected within 2016–2020

Годы	Все формы туберкулеза	ВЛТБ		
		абс.	%	95 % ДИ
2016	790	74	9,3	6,9–12,4
2017	661	72	10,8	8,0–14,4
2018	545	78	14,3	10,7–18,6
2019	483	69	14,2	10,5–18,8
2020	356	37	10,3	6,6–15,2
Всего	2835	330	11,6	10,1–13,3

Еще одним показателем, характеризующим бремя туберкулеза в регионе, является показатель смертности от туберкулеза. Мы

сравнили структуру смертности у пациентов с ВЛТБ и ЛТБ (таблица 2).

Таблица 2. Структура смертности пациентов с ВЛТБ и ЛТБ
Table 2. Structure of mortality in the patients with EPTB and PTB

Годы	ВЛТБ		ЛТБ	
	смерть от ТБ	смерть от др. причин	смерть от ТБ	смерть от др. причин
2016	—	5,4 % (4/74)	1,8 % (13/716)	2,6 % (19/716)
2017	—	2,8 % (2/72)	1,2 % (7/589)	3,7 % (22/589)
2018	2,6 % (2/78)	8,9 % (7/78)	1,9 % (9/467)	2,1 % (10/467)
2019	2,9 % (2/69)	11,5 % (8/64)	1,5 % (6/414)	1,7 % (7/414)
2020	—	18,9 % (7/37)	1,3 % (6/319)	2,5 % (8/319)
Всего	1,2 % (4/330)	8,5 % (28/330)	1,6 % (39/2505)	2,6 % (66/2505)

Как следует из данных таблицы 2, ВЛТБ как причина смерти определяется не каждый год. В 2016, 2017, 2020 гг. не было зарегистрировано случаев смерти от ВЛТБ. В большей степени на показатель смертности оказывают влияние другие причины: в течение 5 лет случаи смерти от причин, не связанных с заболеванием туберкулезом, составили 8,5 % (5,7–12,0) среди всех впервые выявленных пациентов с ВЛТБ в сравнении с группой ЛТБ — 2,6 % (2,0–3,3) ($p < 0,01$). Смертность от туберкулеза в группе ЛТБ составила 1,6 % (1,1–2,1), в группе ВЛТБ — 1,2 % (0,3–3,0). Статистической разницы не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, пациенты с ВЛТБ и ЛТБ имеют одинаковый риск смерти от туберкулеза, но для пациентов с ВЛТБ гораздо выше риск смерти от других причин (ОШ = 3,4; 95 % ДИ 2,2–5,4; $p < 0,01$).

При изучении возрастного состава пациентов нами установлено, что пациенты до 18 лет (ОШ = 3,7; 95 % ДИ 1,7–7,9; $p < 0,01$) и старше 60 лет (ОШ = 1,64; 95 % ДИ 1,11–2,40) оказались подвержены более высокому риску развития ВЛТБ в сравнении с ЛТБ (таблица 3). С возрастом этот риск только увеличивается: у пациентов старше 65 лет ОШ = 4,34; (95 % ДИ 3,35–5,63).

Таблица 3. Характеристика пациентов с туберкулезом
Table 3. Characteristics of the patients with tuberculosis

Показатель	ВЛТБ	ЛТБ	Всего	Значение p	ОШ (95 % ДИ)
Возраст					
0–17 лет	10	21	31	< 0,01	3,696 (1,72–7,92)
18–24 года	10	112	122	> 0,05	
25–34 года	24	464	488	> 0,05	
35–44 года	53	641	694	> 0,05	
45–54 года	50	555	605	> 0,05	
55–59 лет	35	275	310	> 0,05	
60–64 года	35	169	204	< 0,01	1,64 (1,11–2,407)
старше 65 лет	113	268	381	< 0,01	4,34 (3,35–5,63)
Пол					
мужской	187	1843	2030		
женский	143	662	805	< 0,01	2,1 (1,68–2,69)
Место жительства					
город	246	1483	1729	< 0,01	1,94 (1,50–2,52)
село	84	1022	1106		
ВИЧ-статус					
ВИЧ-отрицательный	288	2128	2416		
ВИЧ-положительный	42	377	419	> 0,05	
Предыдущий эпизод ТБ					
Впервые выявленный ТБ	303	1840	2143		
Рецидив ТБ	27	665	692	< 0,01	0,226 (0,151–0,38)

Неоспоримым фактом является более частое заболевание туберкулезом мужчин, чем женщин. Мужчины в группе ВЛТБ составили 56,7 % (51,1–62,1), в группе ЛТБ — 73,4 % (71,8–75,3). В то же время доля женщин в группе ВЛТБ значительно выше, чем среди пациентов с ЛТБ: 43,3 % (37,9; 48,9) и 26,4 % (24,7; 28,2), $p < 0,01$. Таким образом, для женщин выше риск развития ВЛТБ, чем ЛТБ (ОШ = 2,1; 95 % ДИ 1,68–2,69; $p < 0,01$).

Более высокому риску развития ВЛТБ подвержены городские жители (ОШ = 1,946; 95 % ДИ 1,50–2,52; $p < 0,01$). Этот факт может быть связан с более высокой доступностью специализированной медицинской помощи в городе, чем в сельской местности.

Частота встречаемости пациентов с положительным ВИЧ-статусом не имела статистически достоверных отличий в обеих груп-

пах ($p > 0,05$). У пациентов с ВЛТБ в 4,5 раза выше вероятность предыдущего эпизода ТБ, чем у пациентов с ЛТБ (ОШ = 0,226; 95 % ДИ 0,151–0,38).

В клинической структуре заболеваемости ВЛТБ (рисунок 2) преобладал туберкулез костей и суставов, который составил более половины случаев — 61,5 % (56,0–66,8). На втором месте по анатомической локализации — внутригрудные лимфатические узлы (20,0 %; 15,8–24,7). Третье место занято туберкулезным поражением плевры (10,0 %; 7,0–13,8). Туберкулез периферических лимфатических узлов диагностирован у 4,5 % (2,6–7,4). Другие формы ВЛТБ (туберкулез нервной системы, урогенитальный, поражение кожи) были выявлены у 4,0 % (2,1–6,6) пациентов.

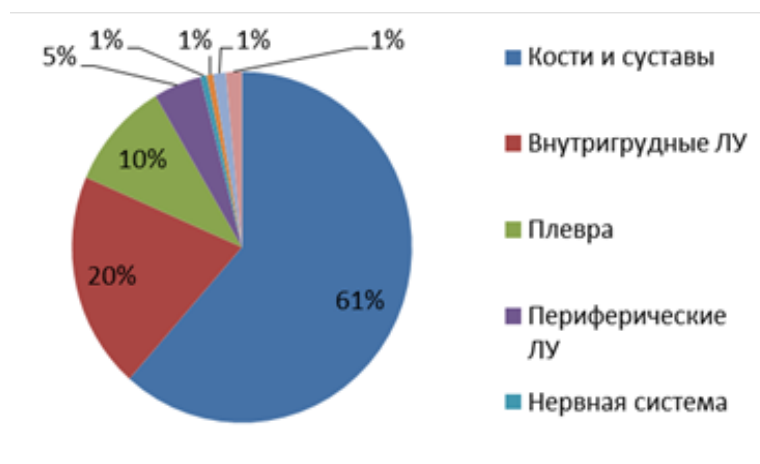


Рисунок 2. Клиническая структура внелегочного туберкулеза
Figure 2. Clinical structure of extrapulmonary tuberculosis

Из 330 случаев внелегочного туберкулеза, включенных в наше исследование, мужчины чаще, чем женщины, имели туберкулез плевры (ОШ = 2,554; 95 % ДИ 1,11–5,83) и туберкулез костей (ОШ = 1,8474; 95 % ДИ 1,178–2,89), но у них реже развивался туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ОШ = 0,292; 95 % ДИ 0,16–0,51). Следует отметить, что сопутствующая ВИЧ-инфекция повышает риск развития туберкулезного бронхоаденита (ОШ = 5,434; 95 % ДИ 2,74–10,77).

Заключение

Клиническое многообразие внелегочного туберкулеза и неспецифичность проявлений

часто препятствуют точному и своевременному диагнозу. Доля ВЛТБ в структуре заболеваемости туберкулезом в Гомельской области составляет около 10–11 %. Факторами риска развития внелегочного туберкулеза являются возраст (ВЛТБ чаще развивается у детей и людей старшего возраста), женский пол, предыдущий эпизод туберкулеза. Хотя точные механизмы, которые приводят к таким различиям, пока неизвестны, наши результаты дают основу для дальнейших исследований. Осведомленность о predisposing факторах поможет врачам разных специальностей поддерживать высокий индекс подозрения в отношении развития ВЛТБ.

Список литературы

1. Global tuberculosis report 2020. [Electronic resource]. Geneva: World Health Organization 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [date of access 2021 June 28]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>
2. Pang Y, An J, Shu W, Huo F, Chu N, Gao M, et al. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis among Inpatients, China, 2008–2017. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(3):457-464. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2503.180572>
3. Kang W, Yu J, Du J, Yang S, Chen H, Liu J, et al. The epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in China: A large-scale multi-center observational study. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237753. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237753>
4. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Euro Surveill.* 2013;18(12):20431. DOI: <https://doi.org/10.2807/ese.18.12.20431-en>
5. Солонко ЛИ, Гуревич ГЛ, Скрягина ЕМ, Дюсмиева МИ. Внелегочный туберкулез: клинико-эпидемиологическая характеристика и диагностика. *Туберкулёз и болезни лёгких.* 2018;96(6):22-28. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-22-28>
6. Кульчавеня ЕВ, Жукова ИИ. Внелегочный туберкулез – вопросов больше, чем ответов. *Туберкулёз и болезни лёгких.* 2017;95(2):59-63. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63>
7. Ben AH, Koubaa M, Marrakchi C, Rekik K, Hammami F, et al. Extrapulmonary Tuberculosis: Update on the Epidemiology, Risk Factors and Prevention Strategies. *Int J Trop Dis.* 2018;1:006. DOI: <https://doi.org/10.23937/IJTD-2017/1710006>
8. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с туберкулезом (взрослое, детское население)», утв. постановлением Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, № 26 от 04.04.2019 [Дата обращения 2021 июнь 28]. Режим доступа: <http://www.rnrcpf.by/ru/organizacionno-metodicheskaya-rabota/normativno-pravovye-akty-po-službe.html?start=15>
9. Solovic I, Jonsson J, Korzeniewska-Kosela M, Chiotan DI, Pace-Asciak A, Slump E, et al. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011. *Euro Surveill.* 2013;18(12):pii=20432. DOI: <https://doi.org/10.2807/ese.18.12.20432-en>
10. Delphine N, Georges C, Christian B, Pierre V, Alain F, Jean-Pierre M, et al. What pulmonologists need to know about extrapulmonary tuberculosis. *Breathe.* 2020;16(4):200216. DOI: <https://doi.org/10.1183/20734735.0216-2020>
11. Khan AH, Sulaiman SAS, Laghari M, et al. Treatment outcomes and risk factors of extra-pulmonary tuberculosis in patients with co-morbidities. *BMC Infect Dis.* 2019;691(19). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4312-9>

References

1. Global tuberculosis report 2020.[Electronic resource]. Geneva: World Health Organization 2020.Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [date of access 2021 June 28]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>
2. Pang Y, An J, Shu W, Huo F, Chu N, Gao M, et al. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis among Inpatients, China, 2008–2017. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(3):457-464. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2503.180572>
3. Kang W, Yu J, Du J, Yang S, Chen H, Liu J, et al. The epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in China: A large-scale multi-center observational study. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237753. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237753>
4. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Euro Surveill.* 2013;18(12):20431. DOI: <https://doi.org/10.2807/ese.18.12.20431-en>
5. Solonko II, Gurevich GL, Skryagina EM, Dyusmikeeva MI. Extrapulmonary tuberculosis: clinical epidemiological characteristics and diagnostics. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2018;96(6):22-28. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-22-28>
6. Kulchavenya EV, Zhukova II. Extrapulmonary tuberculosis – more questions than answers. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2017;95(2):59-63. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63>
7. Ben AH, Koubaa M, Marrakchi C, Rekik K, Hammami F, et al. Extrapulmonary Tuberculosis: Update on the Epidemiology, Risk Factors and Prevention Strategies. *Int J Trop Dis.* 2018;1:006. DOI: <https://doi.org/10.23937/IJTD-2017/1710006>
8. Clinical protocol «Diagnosis and treatment of patients with tuberculosis (adults, children)»: decree of the Ministry of Health of Republic of Belarus, 2019 April 04, № 26. [date of access 2021 June 28]. Available from: <http://www.rnrcpf.by/ru/organizacionno-metodicheskaya-rabota/normativno-pravovye-akty-po-službe.html?start=15> (In Russ.).
9. Solovic I, Jonsson J, Korzeniewska-Kosela M, Chiotan DI, Pace-Asciak A, Slump E, et al. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011. *Euro Surveill.* 2013;18(12):pii=20432. DOI: <https://doi.org/10.2807/ese.18.12.20432-en>
10. Delphine N, Georges C, Christian B, Pierre V, Alain F, Jean-Pierre M, et al. What pulmonologists need to know about extrapulmonary tuberculosis. *Breathe.* 2020;16(4):200216. DOI: <https://doi.org/10.1183/20734735.0216-2020>
11. Khan AH, Sulaiman SAS, Laghari M, et al. Treatment outcomes and risk factors of extra-pulmonary tuberculosis in patients with co-morbidities. *BMC Infect Dis.* 2019;691(19). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4312-9>

Информация об авторах / Information about the authors

Юденко Марина Александровна, ассистент кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5695-8822>
e-mail: myuranova@mail.ru

Буйневич Ирина Викторовна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3241-4182>
e-mail: bryllina@mail.ru

Рузанов Дмитрий Юрьевич, к.м.н., доцент, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5291-4937>
e-mail: druzanoff@mail.ru

Гопоняко Светлана Владимировна, старший преподаватель кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9965-7755>
e-mail: indigomind@mail.ru

Marina A. Yudenko, Assistant Lecturer at the Department of Phthisiopulmonology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5695-8822>
e-mail: myuranova@mail.ru

Irina V. Buinevich, PhD (Med), Associate Professor, Head of the Department of Phthisiopulmonology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3241-4182>
e-mail: bryllina@mail.ru

Dmitry Y. Rusanau, PhD (Med), Associate Professor, Head of the Republican Research and Practical Centre for Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Public Health
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5291-4937>
e-mail: druzanoff@mail.ru

Svetlana V. Goponiako, Assistant Lecturer at the Department of Phthisiopulmonology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9965-7755>
e-mail: indigomind@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Буйневич Ирина Викторовна
e-mail: bryllina@mail.ru

Irina V. Buinevich
e-mail: bryllina@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 12.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 12.10.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021

УДК: 616.5-004.1-052:[159.91:572.5]
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-7>



Психосоматическая симптоматика у пациентов, страдающих ограниченной склеродермией

© Л. А. Порошина

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить особенности психосоматической патологии у пациентов с ограниченной склеродермией.

Материалы и методы. Использовался опросник выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R для определения оценки паттернов психологических признаков у 95 пациентов, страдающих ограниченной склеродермией. Группу контроля составили 30 респондентов без патологии кожи.

Результаты. У пациентов с ограниченной склеродермией были выявлены более высокие показатели по общему индексу тяжести симптомов (GSI), индексу наличного симптоматического дистресса (PTSD), общему числу утвердительных ответов опросника (PST). В группе пациентов с ограниченной склеродермией определялись более высокие показатели уровня дистресса по шкалам соматизации, обсессивно-компульсивных расстройств, депрессии, тревожности.

Заключение. Пациенты с ограниченной склеродермией имеют более широкий диапазон психосоматической симптоматики. Преобладающими характеристиками психосоматических изменений являются соматизация, обсессивно-компульсивные расстройства, депрессия, тревожность.

Ключевые слова: опросник выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R, уровень дистресса, соматизация, депрессия, тревожность.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено в рамках работы по теме, выполняемой за счет средств инновационного фонда ГОИК, № 20201769 от 09.11.2020 г. «Разработать и внедрить алгоритм диагностики и лечения ограниченной склеродермии у пациентов, страдающих метаболическим синдромом».

Для цитирования: Порошина ЛА. Психосоматическая симптоматика у пациентов, страдающих ограниченной склеродермией. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(4):55–60. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-7>

Psychosomatic symptoms in patients suffering from morphea

© Larysa A. Paroshyna

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective. To study the features of psychosomatic pathology in patients with morphea.

Materials and methods. We used the Symptom Check List-90 Revised (SCL-90-R) to assess patterns of psychological signs in 95 patients suffering from morphea. The control group included 30 respondents without the skin pathology.

Results. The patients with morphea revealed higher values in the Global Severity Index (GSI), Positive Symptom Distress Index (PSDI), Positive Symptoms Total (PST). The group of the patients with morphea showed higher distress levels according to the somatization, obsessive and compulsive disorders, depression, anxiety scales.

Conclusion. Patients with morphea have a wider range of psychosomatic symptoms. The prevalent characteristics of psychosomatic changes are somatization, obsessive and compulsive disorders, depression, anxiety.

Keywords: Symptom Check List-90 Revised SCL-90-R, distress level, somatization, depression, anxiety.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

Funding. The study was carried out as part of the work on the topic sponsored by the Gomel Regional Executive Committee Innovation Fund No.20201769 dated 09.11.2020 “To develop and implement an algorithm for the diagnosis and treatment of morphea in patients suffering from metabolic syndrome”.

For citation: Paroshyna LA. Psychosomatic symptoms in patients suffering from morphea. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):55–60. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-7>

Введение

В практике дерматовенеролога особенно велик удельный вес заболеваний с хроническим рецидивирующим течением с недостаточно изученным этиопатогенезом [1]. Несмотря на то, что абсолютное большинство дерматологических заболеваний не представляет непосредственной угрозы для жизни, хронический, торпидный и неизлечимый характер многих дерматозов является своеобразным стрессорным стимулом. Кожные заболевания оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов, дезадаптируют их в социальном плане, ведут к формированию разной степени выраженности психопатологической симптоматики [1, 2]. Пациентов с заболеваниями кожи беспокоят косметические дефекты, боязнь прогрессирования заболевания и поражения внутренних органов, они тревожатся о возможности наследования дерматоза или его заразности. Все это ведет к ухудшению качества жизни пациента, его соматизации.

Наиболее частыми аффективными нарушениями, сопровождающими течение кожных заболеваний, являются тревожные, фобические (чаще — социофобические), депрессивные переживания. В их основе лежат соматические проявления, имеющие актуальный и постоянно фрустрирующий характер (деформация кожи, зуд, жжение, чувство стягивания, шелушение, изменение цвета и структуры кожи) [3, 4]. Депрессия при дерматологических нарушениях также часто связана с идеями физического недостатка, неполноценности, страха пожизненной деформации или уродства, опасениями по поводу прогноза и исхода заболевания, сопряженными с ощущением безнадежности, бесперспективности, ущербности, пессимистической оценкой будущего. В переживаниях и поведении пациентов дерматологического профиля характерны повышенная стеснительность, связанная с опасениями негативного отношения окружающих, переживаниями об утрате привлекательности, избегающее или зависимое поведение, стремление скрыть имеющиеся изъяны кожных покровов [5].

Имеется множество данных об ухудшении качества жизни пациентов с хрониче-

скими дерматозами, такими как псориаз [1, 2, 6, 7], угревая болезнь [3, 6, 8], аллергодерматозы [6, 7], витилиго [2]. Ряд авторов отмечает, что ограниченная склеродермия, которая сопровождается воспалительными и атрофическими изменениями на коже и характеризуется хроническим течением [9], также может серьезно повлиять на качество жизни пациентов, вызывая косметические, а иногда функциональные проблемы [10, 11]. При этом в доступных нам литературных источниках мы не нашли данных об особенностях психосоматических нарушений у пациентов с ограниченной склеродермией, уровне ее выраженности, преобладающих симптомах.

Цель исследования

Изучить особенности психосоматической патологии у пациентов с ограниченной склеродермией.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Гомельского областного клинического кожно-венерологического диспансера в 2019–2020 гг. Для анкетирования респондентов использовался валидизированный опросник выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R (symptom check list-90-revised), предназначенный для оценки паттернов психологических признаков у психиатрических пациентов и здоровых лиц [12]. Основную группу составили 95 пациентов (91 женщина и 4 мужчин), страдающих ограниченной склеродермией, группу контроля составили 30 человек (28 женщин и 2 мужчин) без заболеваний кожи. Средний возраст пациентов основной группы составил $55,89 \pm 12,93$ года, группы контроля — $56,26 \pm 8,88$ года ($p=0,88$). У пациентов обеих групп имелись сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, атеросклеротический кардиосклероз, узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит, желчекаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа.

Шкала опросника SCL-90-R содержит 90 пунктов, каждый из которых оценивается по пятибалльной шкале (от 0 до 4), и позволяет оценить симптоматику как у психиатрических пациентов, так и у здоровых лиц

[13]. Ответы подсчитываются и интерпретируются по 9 основным шкалам симптоматических расстройств: соматизация (SOM), обсессивно-компульсивные расстройства (OC), межличностная сензитивность (INT), депрессия (DEP), тревожность (ANX), враждебность (HOS), фобическая тревожность (PHOB), паранойяльные тенденции (PAR), психотизм (PSY) [13]. Выраженность симптомокомплекса, оцененного каждой из шкал, дополнялась подсчетом обобщенных индексов второго порядка: обобщенного индекса тяжести симптомов (GSI), индекса наличного симптоматического дистресса (PTSD), общего числа утвердительных ответов (PST).

Критериями включения в группу исследования было наличие у пациентов ограниченной склеродермии, добровольное согласие пациента на участие в проводимых исследованиях. Критериями исключения из группы были детский возраст, беременность, наличие сопутствующей патологии в виде онкологических заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, наличие признаков деменции и явно психотических состояний, отказ пациента от участия в исследовании.

Статистический анализ проводился при помощи пакета прикладного программного

обеспечения StatSoft «Statistica», 10.0 (USA). Оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Шапиро — Уилка. При нормальном распределении признаков данные представлялись в виде среднего арифметического и стандартного отклонения среднего арифметического ($M \pm SD$). Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для выявления уровня дистресса у пациентов с ограниченной склеродермией из существующих на сегодняшний день методов оценки психопатологии нами был выбран опросник SCL-90-R, поскольку он позволяет определить не только общий уровень симптоматики, но и выявить ее характер.

Общий индекс тяжести симптомов (GSI) у пациентов, страдающих ограниченной склеродермией, который является индикатором текущего состояния и глубины расстройства и характеризует интенсивность переживаемого дистресса, был на уровне 0,54 (0,41; 0,79). Его показатели у пациентов контрольной группы составили 0,44 (0,14; 0,61) $p = 0,001$ (таблица 1).

Таблица 1. Выраженность психопатологической симптоматики у пациентов с ограниченной склеродермией по данным опросника SCL-90-R

Table 1. Severity of psychopathological symptoms in the patients with morphea according to the SCL-90-R data

Шкала симптоматических расстройств	Пациенты с ограниченной склеродермией	Контрольная группа	Уровень значимости
SOM	1,17 (0,75; 1,54)	0,5 (0,33; 1,00)	$p < 0,001$
OC	0,55 (0,20; 0,70)	0,7 (0,35; 0,95)	$p = 0,007$
INT	0,67 (0,28; 0,94)	0,56 (0,11; 0,89)	$p = 0,175$
DEP	0,54 (0,31; 0,92)	0,38 (0,08; 0,62)	$p = 0,016$
ANX	0,50 (0,25; 0,90)	0,30 (0,10; 0,50)	$p = 0,002$
HOS	0,33 (0,17; 0,7)	0,33 (0,00; 0,33)	$p = 0,052$
PHOB	0,14 (0,00; 0,43)	0,00 (0,00; 0,14)	$p = 0,057$
PAR	0,33 (0,17; 0,55)	0,17 (0,00; 0,50)	$p = 0,256$
PSY	0,2 (0,00; 0,40)	0,10 (0,00; 0,10)	$p = 0,052$
GSI	0,54 (0,41; 0,79)	0,44 (0,14; 0,61)	$p = 0,001$
PST	37 (27,50; 50,00)	31 (13,75; 36,75)	$p < 0,001$
PSDI	1,32 (1,17; 1,53)	1,17 (1,00; 1,32)	$p = 0,013$

Индекс наличного симптоматического дистресса (PSDI), являющийся мерой интенсивности психопатологического расстройства, был выше в группе пациентов с ограниченной склеродермией по сравнению с

группой контроля и составил соответственно 1,32 (1,17: 1,53) и 1,17 (1,00; 1,32), $p = 0,013$ (таблица 1). Отмечается также, что этот индекс возможно использовать как индикатор типа реагирования на взаимодействие, т. е.

он может показывать, усиливает или преуменьшает обследуемый свои ощущения при ответах [8].

Общее число утвердительных ответов (PST) у пациентов группы исследования находилось в пределах 37 (27,50; 50,00), у группы контроля — 31 (13,75; 36,75), $p < 0,001$ (таблица 1). Это отражает большую широту симптоматики у пациентов, страдающих ограниченной склеродермией.

Таким образом, по всем трем обобщенным индексам (общему индексу тяжести симптомов (GSI), индексу наличного симптоматического дистресса (PSDI), общему числу утвердительных ответов (PST)) у пациентов со склеродермией определялись более высокие показатели, статистически значимо отличающиеся от показателей группы контроля. Это может свидетельствовать о том, что эти пациенты испытывают более выраженный дистресс с более широким диапазоном симптоматики.

Для уточнения характера проявлений дистресса мы оценивали показатели выраженности психосоматической симптоматики по отдельным шкалам, предусмотренным данной методикой. Для оценки уровня переживания психопатологических расстройств (соматизация, обсессивно-компульсивные расстройства, межличностная сензитивность, депрессия, тревожность, враждебность, фобическая тревожность, паранойяльные тенденции, психотизм) мы использовали следующую шкалу интерпретации результатов: за очень низкий уровень нарушений принимался результат 0,1–0,4; низкий уровень — 0,5–1,4; результат 1,5–2,4 оценивался как средний уровень; 2,5–3,4 — повышенный уровень; 3,5–4,0 — высокий уровень [12].

У большинства респондентов как основной, так и контрольной группы показатели по всем шкалам соответствовали очень низкому и низкому уровню дистресса и находились на уровне 0–1,4. При этом наиболее высокие показатели определялись по шкале «соматизация» как в основной, так и контрольной группе и составили 1,17 (0,75; 1,54) и 0,5 (0,33; 1,00) соответственно, $p < 0,001$. По шкале «соматизация» средний уровень переживания симптомов определялся у 26 пациентов (27,37 %) со склеродермией и у 3 (10,00 %) — из группы контроля. Более высокие показатели по шкале «соматизация» у пациентов с ограниченной склеродермией, с нашей точки зрения, можно объяснить тем фактом, что они

беспокоятся о возможном вовлечении в патологический процесс внутренних органов, возможности развития у них системного склероза и серьезных осложнений. При работе с данными пациентами обращает на себя внимание то, что многие изучают доступную широкому кругу информацию о заболевании. Они пытаются обнаружить у себя признаки системности, уточняют у врача вероятность развития у них системного склероза. Такие пациенты могут быть фиксированы на симптомах со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и других систем. Компонентами расстройства у них могут являться головные боли, общий мышечный дискомфорт. Все эти симптомы и признаки могут указывать как на наличие психосоматических расстройств, так и быть проявлением реальных соматических заболеваний.

Показатель «обсессивно-компульсивные расстройства» (мысли, импульсы и действия, воспринимаемые как постоянные и непреодолимой силы, но чуждые) у преобладающего большинства респондентов как основной, так и контрольной групп находился на очень низком и низком уровне переживания симптомов. При этом у пациентов основной группы среднее значение по данной шкале превышало значение в группе контроля (таблица 1). Наличие обсессивно-компульсивных расстройств у пациентов дерматологического профиля описывались и другими авторами. Это, как правило, было связано с субъективными ощущениями, которые нередко при заболеваниях кожи и ведут к появлению невротических расчесов [14]. Следует отметить, что у пациентов с ограниченной склеродермией мы не отмечали обсессивно-компульсивных расстройств, сопровождающихся самоповреждением кожи.

По шкале «депрессия» у респондентов обеих групп определялись показатели очень низкого и низкого уровня дистресса. Лишь у 5 пациентов с ограниченной склеродермией и у 1 респондента контрольной группы был выявлен средний уровень дистресса по данной шкале. При этом был выявлен статистически более высокий уровень страдания у пациентов группы исследования по сравнению с контрольной группой, $p = 0,016$ (таблица 1). По литературным данным, депрессия является одним из наиболее частых синдромов аффективной патологии и наблюдается у трети пациентов кожно-венерологического диспансера [15]. Ряд авторов отмечает, что трофические и пигментные изменения кожи

происходят за счет накопления свободных радикалов и могут, в том числе, являться отражением депрессии [15, 16, 17].

Также у пациентов с ограниченной склеродермией был выявлен более высокий уровень тревожности по сравнению с контрольной группой, при этом значения данного показателя находились на очень низком и низком уровне у всех респондентов (таблица 1). В число признаков тревожности можно отнести нервозность, напряжение, тремор, приступы паники, чувство ужаса. Увеличение уровня тревожности и депрессии у пациентов с патологией кожи, в том числе при ограниченной склеродермии, можно объяснить формированием вторичных переживаний, связанных с тем, что кожные заболевания заметны окружающим, склонны к рецидивам, что влияет на эмоциональное состояние пациентов. Также пациенты беспокоятся о возможности прогрессирования заболевания, развития осложнений, вовлечения внутренних органов. По нашему мнению и по данным ряда авторов, формирование вторичных переживаний способствует хронизации заболевания [15, 18].

По шкалам «межличностная сензитивность», «враждебность», «фобическая трево-

жность», «паранойяльные тенденции», «психотизм» уровень дистресса у подавляющего большинства респондентов обеих групп находился на очень низком или низком уровне и статистически не различался (таблица 1).

Заключение

Наиболее высокий показатель уровня психосоматической симптоматики у пациентов, страдающих ограниченной склеродермией, определялся по шкале «соматизация» и статистически значимо отличался от такового в группе контроля. Уровень дистресса по шкалам обсессивно-компульсивных расстройств, депрессии, тревожности у пациентов с ограниченной склеродермией превышал таковые в контрольной группе. Пациенты, страдающие ограниченной склеродермией, имели более высокие показатели по всем трем обобщенным индексам (общему индексу тяжести симптомов (GSI), индексу наличного симптоматического дистресса (PTSD), общему числу утвердительных ответов (PST)), что может свидетельствовать о более выраженном дистрессе и более широком диапазоне психосоматической симптоматики у данной группы пациентов.

Список литературы

1. Новицкая НН, Якубович АИ. Качество жизни и псориаз: психологические аспекты. *Сибирский медицинский журнал* (Иркутск). 2008;77(2):8-12.
2. Потекаев НН, Львов АН, Жукова ОВ, Хлыстова ЕА, Кочетков МА, Игошина АВ. Психосоматические расстройства и качество жизни при хронических дерматозах фациальной локализации и их динамика на фоне применения медицинского камуфляжа. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(5):58-72. DOI: <https://doi.org/10.17116/klinderma201716558-71>
3. Романов ДВ. Психические расстройства, реализующиеся в пространстве кожного покрова: обзор литературы (часть 1). *Психические расстройства в общей медицине*. 2014;1:37-45.
4. Шавловская ОА. Тревожные расстройства в дерматологической практике. *Дерматология*. 2014;3:33-35.
5. Смулевич АБ, Дороженко ИЮ, Романов ДВ, Львов АН. Ипохондрия sinemateria как психосоматическая проблема (на модели ипохондрических расстройств, реализующихся в пространстве кожного покрова). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;1:14-25.
6. Ефанова ЕН, Васильева ЕА, Кобылянская НВ, Калинин МА. Анализ индекса качества жизни DLQI (thedermatologylifequalityindex) у пациентов с различными дерматологическими нозологиями. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2019;1(6):22-26.
7. Баткаева НВ, Баткаев ЭА, Гитинова ММ. Сравнительная оценка дерматологического индекса качества жизни у больных хроническими воспалительными дерматозами. *РМЖ*. 2018;8(III):68-71.
8. Польшин ИВ, Порошина ЛА, Цитко НС. Оценка психопатологических признаков у молодых людей с вульгарным акне. *Дерматовенерология. Косметология*. 2019;5(1):30-36.
9. Бакалец НФ, Порошина ЛА. Метаболический синдром как фактор риска кожной патологии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2018;(4):9-15. [дата обращения 2021 август 18]. Режим доступа: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/67>
10. Muazzez Çiğdem Oba, Özge Aşkın, Burhan Engin. Morphea: Clinical Considerations and Management. *J Turk Acad Dermatol*. 2020;14(1):1-5. DOI: <https://doi.org/10.4274/jtad.galenos.2020.70299>
11. Kafaja S, Clements P. Management of widespread skin thickening in diffuse systemic sclerosis. *Curr. Treatm. Opt. Rheumatol*. 2016;2(1):49-60. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40674-016-0040-0>
12. Методика: Опросник выраженности психопатологической симптоматики (SYMPTOMCHECKLIST-90-REVISED - SCL-90-R). Психологическая диагностика. [дата обращения: 2021 Июнь 15]. Режим доступа: <https://www.sites.google.com/site/test300m/>
13. Derogatis LR, Unger R. Symptom Checklist-90-Revised [дата обращения: 2021 Июнь 15]. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/228040890_Symptom_Checklist-90
14. Юсупова ЛА, Абдрахманов РМ. Психодиагностика и психокоррекция в дерматокосметологии. Учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования. Москва: КГМУ; 2011. 64 с.
15. Дороженко ИЮ. Психические расстройства, коморбидные хроническим дерматозам. *Обзорные*

психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2009;3:18-25.

16. Караваева ТА, Королькова ТН. Психологические механизмы и психосоматические соотношения при различных дерматозах. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(5):7-16.
DOI: <https://doi.org/10.17116/klinderma2018170517>

17. Ткаченко СБ, Потехаев НН. Старение кожи. Теория свободных радикалов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2003;4:85-88.

18. Jafferany M. Psychodermatol: A Guide to Understanding Common Psychocutaneous Disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiat*. 2007;9(3):203-213.
DOI: <https://doi.org/10.4088/pcc.v09n0306>

References

1. Novickaya NN, YAKubovich AI. Quality of life and psoriasis: psychological aspects. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2008;77(2):8-12. (In Russ.).

2. Potekaev NN, L'vov AN, Zhukova OV, Hlystova EA, Kochetkov MA, Igoshina AV. Psychosomatic disorders and quality of life in chronic dermatoses of facial localization and their dynamics against the background of the use of medical camouflage. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2017;16(5):58-72. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17116/klinderma201716558-71>

3. Romanov DV. Mental disorders that occur in the space of the skin: a literature review (part 1). *Psih rasstrojstva v obshchej medicine*. 2014;1:37-45. (In Russ.)

4. Shavlovskaya OA. Anxiety disorders in dermatological practice. *Dermatologiya*. 2014;3:33-35. (In Russ.)

5. Smulevich AB, Dorozhenok IYU, Romanov DV, L'vov AN. Hypochondria sine materia as a psychosomatic problem (based on the model of hypochondriacal disorders that are realized in the space of the skin). *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;1:14-25. (In Russ.).

6. Efanova EN, Vasil'eva EA, Kobylanskaya NV, Kalinin MA. Analysis of the dermatology life quality index DLQI (the dermatology life quality index) in patients with various dermatological nosologies. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal "Pul's"*. 2019;1(6):22-26. (In Russ.).

7. Batkaeva NV, Batkaev EA, Gitinova MM. Comparative assessment of the dermatological index of quality of life in patients with chronic inflammatory dermatoses. *RMZH*. 2018;8(II):68-71. (In Russ.).

8. Polyn IV, Poroshina LA, Tsitko NS. Assessment of psychopathological signs in young people with acne vulgaris. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya*. 2019;5(1):30-36. (In Russ.).

9. Bakalets NF, Poroshina LA. Metabolic syndrome as a risk factor for skin pathology. *Health and Ecology Issues*. 2018;58(4):9-15. [Date of access 2021 June 15]. Available from: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/67> (In Russ.).

10. Muazzez Çiğdem Oba, Özge Aşkın, Burhan Engin. Morphea: Clinical Considerations and Management. *J Turk Acad Dermatol*. 2020;14(1):1-5.
DOI: <https://doi.org/10.4274/jtad.galenos.2020.70299>

11. Kafaja S, Clements P. Management of widespread skin thickening in diffuse systemic sclerosis. *Curr. Treatm. Opt. Rheumatol*. 2016;2(1):49-60.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s40674-016-0040-0>

12. Methodology: Questionnaire of the severity of psychopathological symptoms (SYMPTOM CHECK LIST-90-REVISED - SCL-90-R). Psychological diagnostics. [date of access 2021 June 15]. Available from: <https://www.sites.google.com/site/test300m/>

13. Derogatis LR, Unger R. Symptom Checklist-90-Revised [date of access 2021 June 15]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/228040890_Symptom_Checklist-90-

14. Yusupova LA, Abdrahmanov RM. Psychodiagnostics and psychocorrection in dermatocosmetology. Study guide for students of postgraduate and additional professional education. Moscow, KSMU; 2011: 64 p. (In Russ.)

15. Dorozhenok IYU. Mental disorders comorbid with chronic dermatoses. *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psichologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2009;3:18-25. (In Russ.)

16. Karavaeva TA, Korol'kova TN. Psychological mechanisms and psychosomatic relationships in various dermatoses. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2018;17(5):7-16.
DOI: <https://doi.org/10.17116/klinderma2018170517> (In Russ.)

17. Tkachenko SB, Potekaev NN. Aging of the skin. Free radical theory. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2003;4:85-88. (In Russ.)

18. Jafferany M. Psychodermatol: A Guide to Understanding Common Psychocutaneous Disorders. *Prim Care Companion. J Clin Psychiat*. 2007;9(3):203-213.
DOI: <https://doi.org/10.4088/pcc.v09n0306>

Информация об авторе / Information about the author

Порошина Лариса Александровна, старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1897-3575>

e-mail: plary@mail.ru

Larysa A. Paroshyna, Senior Lecturer at Department of Internal Medicine No.2 with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1897-3575>

e-mail: plary@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Порошина Лариса Александровна

e-mail: plary@mail.ru

Larysa A. Paroshyna

e-mail: plary@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 28.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 20.10.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021

УДК 616.6-018.1-7

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-8>

Жидкостная технология в цитологической диагностике патологии мочевого пузыря

© А. П. Зайцева¹, Д. М. Лось¹, В. Н. Беяковский², В. В. Похожай²,
Э. А. Надыров²

¹Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить эффективность жидкостной цитологической диагностики рака мочевого пузыря (РМП) и его местных рецидивов на примере технологии Cellprep Plus.

Материалы и методы. Проанализированы амбулаторные карты пациентов с уротелиальной патологией (n = 806), которым проводилось цитологическое исследование мочи методами жидкостной (n = 383) и традиционной (n = 423) цитологии.

Результаты. Установлено, что диагностическая чувствительность и специфичность цитологического метода исследования для диагностики уротелиальной карциномы при использовании метода жидкостной цитологии составляет 93,4 и 95,4 % соответственно, что значительно превышает аналогичные показатели при использовании метода традиционной цитологии — 42,4 и 93,6 % соответственно. Использование метода жидкостной цитологии в значительной степени повышает точность цитологического исследования патологии мочевого пузыря и позволяет получить заключения, которые в 94,0 % случаев совпадают с гистологическим заключением. При использовании традиционной цитологии совпадение с данными гистологического исследования составляет всего 44,6 % ($\chi^2 = 25,08$, $p < 0,001$).

Заключение. Жидкостная технология Cellprep Plus стандартизирует преаналитический этап и повышает эффективность цитологического метода в первичной диагностике и мониторинге пациентов с уротелиальной патологией. Перспективным направлением метода жидкостной цитологии в диагностике уротелиальной карциномы является разработка и внедрение цитологических критериев дифференциальной диагностики между реактивной атипией клеток и атипией, характерной для злокачественной опухоли.

Ключевые слова: жидкостная цитология, традиционная цитология, цитологическое исследование, мочевого пузыря.

Вклад авторов. Зайцева А.П., Лось Д.М., Похожай В.В.: обзор литературы по теме исследования, сбор материала, подбор иллюстраций, составление базы данных, анализ и статистическая обработка полученных данных; Беяковский В.Н.: обсуждение данных, интерпретация полученных данных; Надыров Э.А.: редактирование, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Зайцева АП, Лось ДМ, Беяковский ВН, Похожай ВВ, Надыров ЭА. Жидкостная технология в цитологической диагностике патологии мочевого пузыря. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(4):61–68. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-8>

Liquid technology in the cytological diagnosis of bladder pathology

© Larysa P. Zaitsava¹, Dmitry M. Los¹,
Vasily N. Beliakovski², Vladimir V. Pohozhay², Eldar A. Nadyrov²

¹Gomel Regional Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective. To study the effectiveness of liquid cytological diagnosis of bladder cancer and its local relapses using the Cellprep Plus technology as an example.

Materials and methods. We analyzed outpatient records of patients with urothelial pathology (n = 806) who underwent a urine cytology exam by the methods of liquid (n = 383) and conventional (n = 423) cytology.

Results. The diagnostic sensitivity and specificity of the cytological examination method for diagnosing urothelial carcinoma using the method of liquid cytology have been found to be 93.4 % and 95.4 % respectively, which significantly exceeds the similar indices in the use of the method of conventional cytology – 42.4 % and 93.6 % respectively.

The use of the method of liquid cytology considerably increases the accuracy of the cytological examination of bladder pathology and allows obtaining conclusions that coincide with the histological conclusion in 94.0 % of cases. In the use of the method of conventional cytology, the coincidence with histological findings is only 44.6 % ($\chi^2 = 25.08$, $p < 0.001$).

Conclusion. The Cellprep Plus liquid technology standardizes the pre-analytical stage and increases the efficiency of the cytological method in the primary diagnosis and monitoring of patients with urothelial pathology. A promising direction of using the method of liquid cytology in the diagnosis of urothelial carcinoma is the development and implementation of the cytological criteria of differential diagnosis between reactive cell atypia and atypia characteristic of a malignant tumor.

Keywords: liquid cytology, traditional cytology, cytological examination, bladder.

Author contributions. Zaitsava L.P., Los D.M., Pochozhay V.V.: literature review on the topic of the study, collection of material, selection of illustrations, compilation of the database, analysis and statistical processing of the data; Belyakovski V.N.: discussion of the data, interpretation of the data; Nadyrov E.A.: editing, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Zaitsava LP, Los DM, Belyakovski VN, Pokhozhay VV, Nadyrov EA. Liquid technology in the cytological diagnosis of bladder pathology. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):61–68. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-8>

Введение

Рак мочевого пузыря — злокачественное новообразование, приводящее к инвалидизации и значительному ухудшению качества жизни, занимает 11-е место по распространенности в мире. Ежегодно диагностируется более 430 тыс. новых случаев РМП [1]. По данным Белорусского канцер-регистра, в структуре онкологической заболеваемости населения Беларуси РМП составляет 2,4 %. За 2018 г. зарегистрировано 1309 случаев впервые выявленного РМП [2].

Цитологическое исследование клеточного осадка мочи является основным ранним неинвазивным методом диагностики злокачественных опухолей мочевого пузыря (МП). Цитологические препараты осадка мочи могут быть приготовлены различными технологиями концентрирования клеток в зависимости от ресурсов лаборатории: мембранная фильтрация, центрифугирование и тонкослойные методы приготовления препаратов [3].

Традиционный метод диагностики и мониторинга лечения поверхностных доброкачественных и злокачественных опухолей МП — это изучение спонтанно эксфолированного клеточного материала (обычное центрифугирование, удаление супернатанта после осаждения, перенос осадка на стекло с последующим окрашиванием препарата и микроскопией). Данный метод позволяет

получить представление о состоянии всей уротелиальной выстилки. Однако не всегда представляется возможным уточнить информацию о тканевой принадлежности и степени дифференцировки опухоли [4].

При приготовлении препаратов традиционным методом имеется ряд недостатков:

- малоклеточный материал (осадок) наносится на предметные стекла в количестве от 4 до 10, увеличивая время просмотра препаратов;
- плохая сохранность и повреждение клеток при нанесении осадка на стекло;
- загрязнение фона исследуемого препарата воспалительным инфильтратом, кристаллами мочевых солей, слизью, эритроцитами, бактериями;
- клеточный материал на стекле располагается неравномерно, имеются участки многослойности при вторичных изменениях (например, при метастазах аденокарциномы кишечного типа в мочевой пузырь), что создает трудности в дифференцировке и тканевой принадлежности опухоли.

Чувствительность традиционного цитологического исследования в среднем составляет 40–53 % и возрастает с повышением степени злокачественности опухоли [5, 6].

Цель исследования

Изучить эффективность жидкостной цитологической диагностики РМП и его

местных рецидивов на примере технологии Cellprep Plus.

Материалы и методы

Ретро- и проспективно проанализированы 806 карт амбулаторного наблюдения пациентов с установленным диагнозом уротелиальной карциномы (УТК) ($n = 672$) и подозрением на данную патологию ($n = 134$), проходивших обследование на базе У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер». В их числе было 618 мужчин, средний возраст которых составил $69,63 \pm 12,22$ года, и 188 женщин, средний возраст — $68,06 \pm 10,58$ года.

Всем пациентам был проведен комплекс диагностических мероприятий согласно алгоритмам диагностики и лечения злокачественных опухолей МП, в том числе и микроскопия клеточного осадка мочи [7].

По типу цитологического метода исследования все пациенты были разделены на две группы:

1-я группа — пациенты, обследованные за период с апреля 2020 по февраль 2021 г. с применением метода жидкостной цитологии (ЖЦ) ($n = 383$);

2-я группа — пациенты, обследованные методом традиционной цитологии (ТЦ) в период с апреля 2019 по февраль 2020 г. ($n = 423$).

Изучаемые группы были сопоставимы по полу ($\chi^2 = 0,309$; $p = 0,578$) и возрасту: медиана возраста мужчин в 1-й группе составила $67,56 [60,00; 72,00]$ года, мужчин во 2-й группе — $69,41 [61,00; 74,00]$ ($p = 0,053$), медиана возраста женщин в 1-й группе составила $68,46 [63,00; 74,00]$ года, женщин во 2-й группе — $69,29 [63,00; 75,00]$ ($p = 0,095$). В 1-й группе количество собранных у женщин образцов мочи составило 86 (22,5 %), у мужчин — 297 (77,5 %). Соответственно, во 2-й группе: у женщин — 102 (24,1 %) образца, у мужчин — 321 (75,9 %).

Для минимизации числа ошибок и уменьшения субъективности цитологического исследования строго регламентировали преаналитический этап диагностики осадка мочи. Учитывали:

- изменение клеточного состава мочи при хранении (лизирование клеточных элементов в утренней порции мочи и в течение 2–3 часов после взятия материала);
- объем исследуемой мочи (не менее 100–300 мл);
- перемешивание каждого образца мочи перед центрифугированием путем осторожного переворачивания емкости;

- время и скорость центрифугирования (2500 об/5 мин).

Полученный осадок мочи помещали в виалу Cellprep, предназначенную для исследования органов мочевыделительной системы.

Монослой клеток формировали с помощью процессора Cellprep Plus (Корея), который предназначен как для приготовления гинекологического материала (с целью скрининга рака шейки матки), так и для негинекологического (исследование мочи, спинномозговой жидкости, материала, полученного при проведении тонкоигольных аспирационных биопсий, а также эндоскопического материала — браш-биопсии).

Процесс создания одного монослойного цитологического препарата занимал всего 26 с. Работа Cellprep Plus полностью автоматизирована и включает следующие этапы: открытие крышки виалы с фиксирующим раствором, подача фильтра, забор материала с автоматической регулировкой необходимого количества раствора в соответствии с количеством клеток, перенос клеток на стекло со специальным адгезивным покрытием и погружение стекла в емкость с этанолом для фиксации. Оборудование позволило в зависимости от макроскопической оценки количества материала в виале выбрать программу концентрирования либо разведения клеточного материала (для каждого протокола установлена оптимальная величина давления, и на стекло переносится оптимальное количество клеток в соответствии с количеством материала в виале с фиксирующим раствором).

Полученные монослойные препараты фиксировались на воздухе и окрашивались по Романовскому — Гимзе, часть фиксировали в 96 % спирте и окрашивали в автоматическом стейнере MYREVA SS-30H (Испания) по Папаниколау (красители BIOGNOST). Микроскопию полученных цитологических препаратов проводили с применением микроскопов Leica DM1000 LED.

Полученные числовые данные обработаны с использованием пакета статистических программ Statsoft (USA) «Statistica», 13.0 (trial-версия). Нормальность распределения полученных данных определяли, используя тест Колмогорова — Смирнова. Если распределение числовых признаков по возрасту не отличалось от нормального, количественные параметры были представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), если распределение числовых признаков отличалось от нормального, коли-

качественные параметры были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильных размахов (Q^1 ; Q^2). Анализ качественных различий между группами проводили с использованием критерия χ^2 . Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Анализ диагностической чувствительности (ДЧ) и диагностической специфичности (ДС) цитологического исследования осадка мочи методами ТЦ и ЖЦ проводили после

сопоставления цитологического заключения с результатами гистологической верификации.

Результаты и обсуждение

Образцы цитологических препаратов, полученные методами ТЦ и ЖЦ, представлены на рисунке 1.

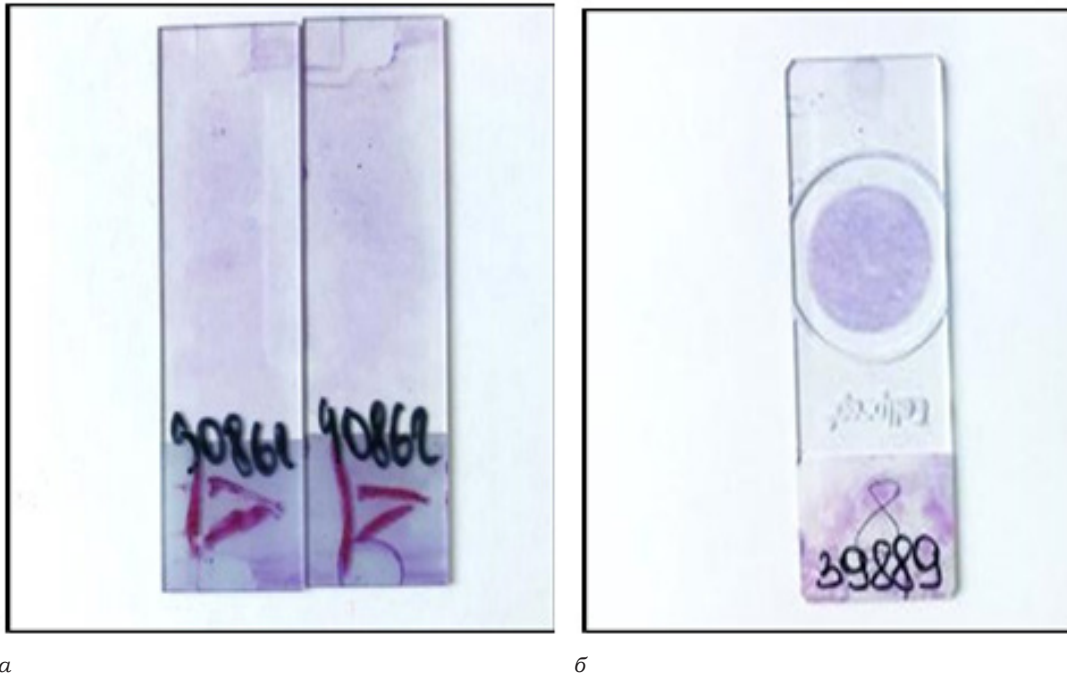


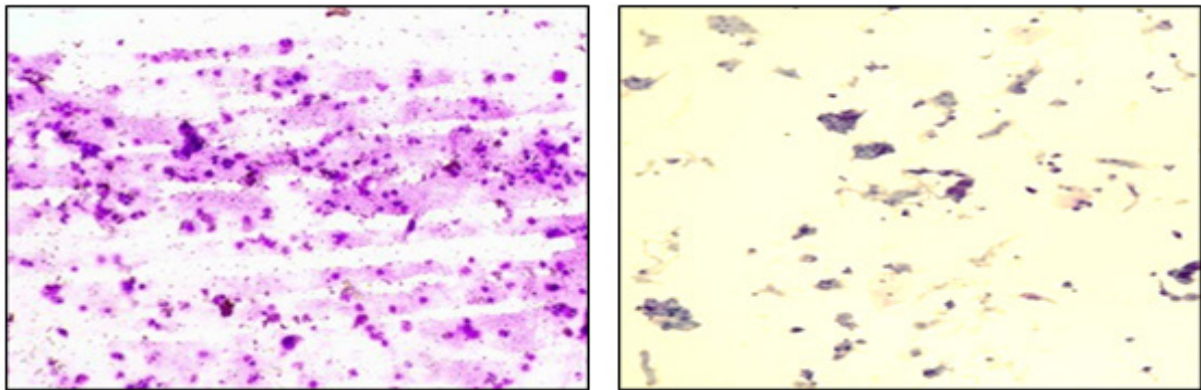
Рисунок 1. Цитологические препараты осадка мочи:
 а — метод традиционной цитологии; б — метод жидкостной цитологии
 Figure. 1. Cytological preparations of urine sediment.
 a — method of conventional cytology; b — method of liquid cytology

Как видно на рисунке 1а, цитологические препараты, приготовленные методом ТЦ, представляют собой предметные стекла, на поверхность которых по всей площади (исключая полосу для маркировки стекла) распределен клеточный осадок мочи. В препаратах, приготовленных методом ЖЦ, лимитированный для исследования диаметр анализируемого клеточного материала составил 20 мм, что значительно сокращает время просмотра цитологического препарата (рисунок 1б).

На рисунке 2 представлены микрофотографии, выполненные на малом увеличении микроскопа при различных цитологических окрасках. Как видно на рисунке 2а, клетки УТК располагаются разрозненно и в мелких комплексах, диагностику которых затрудняет фон препарата, представленный кле-

точным детритом и элементами воспаления, слизью и смешанной флорой. В то же время в препаратах, приготовленных методом ЖЦ, отмечается чистый фон, на котором четко просматриваются клетки УТК, расположенные концентрированно в одном поле зрения (рисунок 2б). Оборудование позволило сохранить минимальное количество элементов воспаления, эритроцитов и бактерий в препаратах ЖЦ, что дало возможность учитывать фон в дифференцировке реактивных изменений и истинной атипии эпителия МП.

На рисунке 3 представлены микрофотографии цитологических препаратов при различных цитологических окрасках, приготовленные различными методами и исследованные при увеличении $\times 1000$.



a

б

Рисунок 2. Уротелиальная карцинома:

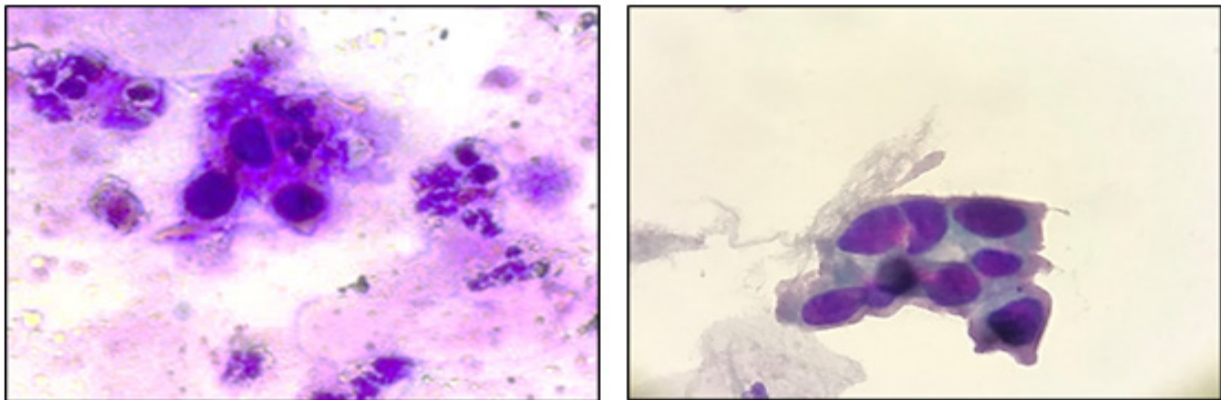
a — метод традиционной цитологии. Окраска: по Романовскому — Гимза. Увеличение: × 100;

б — метод жидкостной цитологии. Окраска: по Папаниколау. Увеличение: × 100

Figure 2. Urothelial carcinoma.

a — method of conventional cytology. Staining: by Romanovsky-Giemsa. Magnification: × 100;

b — method of liquid cytology. Staining: by Papanicolaou. Magnification: × 100



a

б

Рисунок 3. Уротелиальная карцинома:

a — цитологический препарат, приготовленный методом ТЦ. Окраска: по Романовскому — Гимза.

Увеличение: ×1000;

б — цитологический препарат, приготовленный методом ЖЦ. Окраска: по Папаниколау. Увеличение: ×1 000

Figure 3. Urothelial carcinoma.

a — cytological preparation by the method of conventional cytology. Staining: by Romanovsky-Giemsa.

Magnification: × 1000.

b — method of liquid cytology. Staining: by Papanicolaou. Magnification: × 1000

Как видно на рисунке 3, для цитологических препаратов, приготовленных методом ТЦ, характерен сопутствующий фон из опухолевого микроокружения (клеточного детрита, флоры, нитей фибрина), на котором в виде скоплений располагаются клетки злокачественной опухоли с гиперхромными ядрами и неровными контурами.

При этом препараты, приготовленные методом ЖЦ, отличаются чистым фоном, расположением клеток и комплексов в виде монослоя, что позволило получить четкую морфологическую картину и определить характер изменений ядра клетки (состояние

хроматина, наличие ядрышек), оценить наличие атипии, тканевую дифференцировку и степень злокачественности.

С целью изучения диагностической точности исследуемых методов была выделена группа пациентов с имеющейся гистологической верификацией патологии МП, в которую вошли 148 человек. В 83 случаях (56,1 %) пациентам было выполнено цитологическое исследование осадка мочи методом ЖЦ, а в 65 (43,9 %) — ТЦ.

В общей выборке преобладала инвазивная УТК — 135 исследований (91,2 %), в 11 случаях (7,45 %) — доброкачественная

патология в виде воспалительных изменений МП, в 2 случаях (1,35 %) — метастатическое поражение МП.

Выполнялся анализ различий между совпадением цитологического заключения с гистологическим в исследуемых группах,

и была выявлена статистически значимая разница для ЖЦ и ТЦ ($\chi^2 = 25,08$, $p < 0,001$). Показатели совпадений цитологического и гистологического заключений для различной патологии МП представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сопоставление результатов цитологического и гистологического заключений в исследуемых группах

Table 1. Comparison of the cytological and histological findings in the study groups

Гистологическая верификация	Метод						p
	ЖЦ			ТЦ			
	всего (n)	совпад., n (%)	несовп., n (%)	всего (n)	совпад., n (%)	несовп., n (%)	
Доброкачественная патология	5	5 (100,0)	0 (0)	6	4 (66,7)	2 (33,3)	0,670
УТК	76	71 (93,4)	5 (6,6)	59	25 (42,4)	34 (57,6)	< 0,001
Метастатические поражения МП	2	2 (100,0)	0 (0)	0	0	0	—
Всего случаев	83	78 (94,0)	5 (6,0)	65	29 (44,6)	36 (55,4)	< 0,001

Как видно из данных таблицы 1, при использовании метода ЖЦ доброкачественная патология МП была выявлена в 5 случаях из 5, что составило 100 %, а при использовании ТЦ из 6 случаев анализируемой патологии гистологически были подтверждены 4 случая, что составило 66,7 %. При проведении сравнительного анализа статистически значимых различий установить не удалось ($p = 0,670$). Подобный результат связан, прежде всего, с малым количеством наблюдений в выборках.

При использовании метода ЖЦ УТК была диагностирована в 71 случае из 76, что составило 93,4 %, а при использовании ТЦ — всего в 25 случаях из 59 исследований, что составило 42,4 % и было статистически значимо ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ диагностической точности методов ЖЦ и ТЦ для диагностики метастатических поражений МП не проводился из-за малого количества наблюдений в группах.

На заключительном этапе мы провели сравнительный анализ диагностической точности используемых методов для всех видов патологии МП и установили, что при использовании метода ЖЦ совпадение с гистологическим заключением было в 78 случаях из 83 исследований, что составило 94,0 %, в то же время при использовании ТЦ совпадение составило только 29 случаев из 65 исследо-

ваний (44,6 %) и было статистически значимо ($\chi^2 = 25,08$, $p < 0,001$).

В дальнейшем нами был проведен анализ ДЧ и ДС методов ЖЦ и ТЦ. Так, ДЧ и ДС метода ЖЦ в диагностике УТК составила 93,4 и 95,4 % соответственно, что является очень высоким показателем, в то время как ДЧ и ДС метода ТЦ — 42,4 и 93,6 % соответственно, что в целом соответствует литературным данным [8].

Принимая во внимание, что количество случаев доброкачественной патологии и метастатических поражений МП было небольшим, рассчитать ДС и ДЧ в исследуемых группах не удалось.

Выводы

1. Метод ЖЦ с применением автоматизированной системы приготовления цитологического препарата Cellprep Plus значительно повышает диагностическую чувствительность (93,4 %) и специфичность (95,4 %) цитологического метода исследования в диагностике УТК за счет получения стандартизованных монослойных препаратов. В то же время показатели диагностической чувствительности и специфичности метода ТЦ составляют лишь 42,4 и 93,6 % соответственно.

2. Использование метода ЖЦ в значительной степени повышает диагностическую

точность цитологического исследования и позволяет получить заключения, которые в 94,0 % случаев совпадают с результатами гистологического исследования. При использовании ТЦ совпадение с данными гистологического заключения составляет всего 44,6 % ($\chi^2 = 25,08$, $p < 0,001$).

3. Существующие ограничения традиционного метода приготовления цитологических препаратов осадка мочи определяют необходимость внедрения в работу цитоло-

гических лабораторий более эффективного метода, которым на сегодняшний день является ЖЦ.

4. Перспективным направлением использования метода ЖЦ в исследовании патологии МП является разработка и внедрение цитологических критериев дифференциальной диагностики между реактивной атипией клеток и атипией, характерной для злокачественной опухоли.

Список литературы

1. Зуков РА, Слепов ЕВ, Семёнов ЭВ, Куртасова ЛМ. Фенотипические особенности клеток осадка мочи больных неинвазивным раком мочевого пузыря. *Siberian journal of oncology*. 2017;16(3):52-56. DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-3-52-56>
2. Океанов АЕ. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2009-2018. 2019. 422 с.
3. Савостикова МВ, Кудайбергенова АГ, Федосеева ЕС, Козорезова ЕС, Воробьев СЛ, Горбань НА. Проект рекомендаций по цитоморфологической диагностике патологии мочевого тракта. *Онкопатология*. 2019; (1-2):52-67. DOI: <http://10.17650/2618-7019-2019-2-1-2-52-67>
4. Gill GW. Cytopreparation: principles & practice. *Essentials in cytopathology*. New York: Springer; 2013. p. 73-100.
5. Леонов МГ, Шелякина ТВ, Тхагапсо АА, Беляева СА. Возможности жидкостной цитологии в диагностике

- рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли. 2014;(3):88-90. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2014-3-88-90>
6. Зимичев АА, Климентьева МС, Корабельников АС. Возможности ранней диагностики рака мочевого пузыря и ее влияние на прогноз заболевания. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2015;3(5):780-785.
 7. Клинический протокол «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных заболеваний», утв. постановлением Министерства Здравоохранения Республики Беларусь, №60 от 06.07.2018.
 8. Аль-Шукри СХ, Эмануэль ВА, Корнеев ИА, Соколова НМ, Агеев МН. Прогностическая ценность цитологического исследования осадка мочи у больных раком мочевого пузыря. *Нефрология*. 2006;10(2):101-104. DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2006-10-2-101-104>

References

1. Sukov RA, Slepov EV, Semyonov EV, Kurtasov LM. The phenotypic features of urine sediment cells of patients with non-invasive bladder cancer. *Siberian journal of oncology*. 2017;16(3):52-56. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-3-52-56>
2. Okeanov AE. *Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of data from the Belarusian Cancer Registry for 2009-2018*. 2019. 422 p. (In Russ.).
3. Savostikova MV, Kudaibergenova AG, Fedoseyeva EU, Kozorezova EU, Vorobyov SL, Gorban NA. The draft of references on cytomorphological diagnosis of the urinary tract pathology. *Oncopathology*. 2019;(1-2):52-67. (In Russ.). DOI: <http://10.17650/2618-7019-2019-2-1-2-52-67>
4. Gill GW. Cytopreparation: principles & practice. *Essentials in cytopathology*. New York: Springer; 2013. p. 73-100.
5. Leonov MG, Shelyakina TV, Thagapso AA, Belyaeva SA. The possibilities of liquid cytology in diagnosing bladder

- cancer. *Malignant tumors*. 2014;(3):88-90. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2014-3-88-90>
6. Simichev AA, Klimentyeva MS, Korabelnikov AU. The possibility of early diagnosis of bladder cancer and its effect on the prognosis of the disease. *News of the Samara Research Center of the Russian Academy of Sciences*. 2015;3(5):780-785. (In Russ.).
 7. Clinical protocol "Algorithms of diagnosis and treatment of malignant diseases", Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus N60, 06.07.2018. (In Russ.).
 8. Al-Shukri SH, Emanuel VL, Korneev IA, Sokolova NM, Ageev MN. Prognostic value of cytological study of urine sediment in patients with bladder cancer. *Nephrology. (Saint-Petersburg)*. 2006;10(2):101-104. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2006-10-2-101-104>

Информация об авторах / Information about the authors

Зайцева Лариса Петровна, заведующий централизованной цитологической лабораторией, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7638-9364>
e-mail: larysazaitsava2802@gmail.com

Лось Дмитрий Михайлович, главный врач, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-4592>
e-mail: gokod@mail.gomel.by

Larysa P. Zaitsava, Head of the Centralized Cytological Laboratory, Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7638-9364>
e-mail: larysazaitsava2802@gmail.com

Dmitry M. Los, Chief Medical Officer of Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-4592>
e-mail: gokod@mail.gomel.by

Беляковский Василий Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3112-2142>

e-mail: vnbel55@mail.ru

Похожай Владимир Владимирович, к.м.н., доцент, доцент кафедры онкологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6866-547X>

e-mail: universum1988@yandex.ru

Надьров Эльдар Аркадьевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2795-9006>

e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Vasily N. Beliakovski, DMedSc, Professor, Professor at the Department of Oncology, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3112-2142>

e-mail: vnbel55@mail.ru

Vladimir V. Pohozhay, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Oncology, Gomel State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6866-547X>

e-mail: universum1988@yandex.ru

Eldar A. Nadyrov, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Gomel State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2795-9006>

e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Надьров Эльдар Аркадьевич

e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Eldar A. Nadyrov

e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Received / Поступила в редакцию 29.08.2021

Revised / Поступила после рецензирования 20.10.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021

УДК616.36+616.61]-07

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-9>

Предикторы развития гепаторенального синдрома

© Е. А. Козич, Е. Л. Красавцев

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить предикторы развития гепаторенального синдрома (ГРС) у пациентов с циррозом печени.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинской документации 79 пациентов с диагнозом «Цирроз печени». Лабораторное исследование включало общий и биохимический анализ крови. В общем анализе крови исследовано количество эритроцитов и лейкоцитов. В биохимическом анализе крови определено содержание АЛТ (Е/л), АСТ (Е/л), общего билирубина (мкмоль/л), прямого билирубина (мкмоль/л), непрямого билирубина (мкмоль/л), щелочной фосфатазы (Е/л), альбумина (г/л), мочевины (ммоль/л), креатинина (мкмоль/л), холестерина (ммоль/л). У всех пациентов определялись маркеры вирусных гепатитов.

Результаты. Определены предикторы развития гепаторенального синдрома: увеличение количества лейкоцитов, общего и непрямого билирубина, мочевины и уменьшение количества эритроцитов и альбумина. Наиболее специфичными предикторами были количество непрямого билирубина (98 %) и содержание альбумина в сыворотке крови (89,8 %), а наиболее чувствительными — АСТ (96,7 %) и содержание эритроцитов и креатинина (73,3 %).

Заключение. Полученные наиболее значимые предикторы развития помогут в диагностике развития гепаторенального синдрома у пациентов с циррозом печени.

Ключевые слова: цирроз печени, гепаторенальный синдром, предикторы, ROC-анализ.

Вклад авторов. Козич Е.А., Красавцев Е.Л.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, создание базы данных, статистическая обработка; Козич Е.А.: обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Красавцев Е.Л.: проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Козич ЕА, Красавцев ЕЛ. Предикторы развития гепаторенального синдрома. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(4):69–73. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-9>

Predictors of the development of hepatorenal syndrome

© Elena A. Kozich, Evgene L. Krasavtsev

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective. To identify the predictors of the development of hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis.

Materials and methods. We analyzed the medical records of 79 patients diagnosed with liver cirrhosis. The laboratory research included general and biochemical blood tests. The general blood test measured erythrocyte and leukocyte counts. The biochemical blood test measured the content of ALT (U/L), AST (E/L), total bilirubin ($\mu\text{mol/L}$), direct bilirubin ($\mu\text{mol/L}$), indirect bilirubin ($\mu\text{mol/L}$), alkaline phosphatase (U/L), albumin (g/L), urea (mmol/L), creatinine (mmol/L), cholesterol (mmol/L). Viral hepatitis markers were determined for all the patients.

Results. The predictors of the development of hepatorenal syndrome were identified: increased leukocyte count, increased total and indirect bilirubin levels, urea level and decreased erythrocyte count and albumin level. The most specific predictors were the amount of indirect bilirubin (98 %) and the content of albumin in the serum (89.8 %), and the most sensitive predictors were AST (96.7 %) and the content of red blood cells and creatinine (73.3 %).

Conclusion. The most significant predictors of the development obtained will contribute to the diagnosis of the development of hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis.

Keywords: liver cirrhosis, hepatorenal syndrome, predictors, ROC-analysis.

Author contributions. Kozich E.A., Krasavtsev E.L.: research concept and design, collecting material, statistical data processing; Kozich E.A.: discussing data, reviewing publications on the topic of the article, editing, approving the manuscript for publication; Krasavtsev E.L.: checking critical content, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Kozich EA, Krasavtsev EL. Predictors of the development of hepatorenal syndrome. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):69–73. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-9>

Введение

Гепаторенальный синдром является функциональной формой почечной недостаточности, вызванной в первую очередь дисфункцией системы кровообращения, но в последнее время было выявлено, что важную роль играют системное воспаление и цирротическая кардиомиопатия [1].

В 2007 г. Международный клуб асцитов (ICA) классифицировал ГРС на 1-й и 2-й типы (HRS-1 и HRS-2). HRS-1 характеризуется быстрым ухудшением функции почек, которое часто возникает из-за провоцирующего события, в то время как HRS-2 представляет собой умеренную и стабильную или медленно прогрессирующую почечную дисфункцию. Клинически HRS-1 характеризуется острым повреждением почек, в то время как HRS-2 в основном характеризуется рефрактерным асцитом [2]. Наиболее частым триггером для развития HRS-1 является бактериальная инфекция, в основном спонтанный бактериальный перитонит, а также парацентез с удалением большого объема асцитической жидкости без адекватного введения альбумина [3,4].

У ГРС нет конкретных клинических данных. Его физикальные данные в целом отражают лежащее в основе прогрессирующее заболевание печени, острое повреждение почек и имеющиеся нарушения кровообращения. В клинике преобладают соответственно: асцит, желтуха, признаки печеночной недостаточности и энцефалопатии, желудочно-кишечные кровотечения. Также одним из важных показателей является снижение диуреза <500 мл [5,6,7].

Последние диагностические критерии были опубликованы в 2015 г. Диагностические критерии ГРС следующие [8,9,10]:

1. Диагностика цирроза и наличие асцита.
2. Диагностика острого повреждения почек (ОПП).

3. Нет ответа после 2 дней подряд отмены диуретика и увеличения объема плазмы альбумином (1 г/кг).

4. Отсутствие шока.

5. Не использовались в настоящее время или недавно нефротоксические препараты.

6. Отсутствуют макроскопические доказательства структурного повреждения почек, определяемого как:

- отсутствие протеинурии (> 500 мг/сут);
- отсутствие микрогематурии (> 50 эритроцитов в поле зрения с большим увеличением);
- нормальные результаты ультразвукового исследования почек.

Трансплантация печени — лучший вариант лечения для пациентов без противопоказаний к процедуре, но это не всегда возможно из-за малой продолжительности жизни. Методы лечения, внедренные в течение последних лет, такие как применение сосудосуживающих препаратов (аналоги вазопрессина, α -адренергические агонисты) или трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт, эффективны для улучшения функции почек. Тем не менее трансплантация печени должна проводиться подходящим пациентам даже после улучшения функции почек, поскольку исход ГРС неблагоприятен. Однако недавние результаты показывают, что риск развития ГРС на фоне спонтанного бактериального перитонита может быть снижен путем введения альбумина вместе с антибактериальной терапией, а риск ГРС, возникающего при тяжелом алкогольном гепатите, может быть снижен путем введения пентоксифиллина [8].

Цель исследования

Определить предикторы развития гепаторенального синдрома у пациентов с циррозом печени.

Материалы и методы

Материалом для исследования явились данные анализа медицинской документации пациентов, который включал изучение карт стационарных пациентов, а также посмертные эпикризы умерших пациентов. Использовались данные 79 пациентов с диагнозом «Цирроз печени», находившихся на лечении в 4-м отделении УЗ «Гомельская областная инфекционная клиническая больница» в период с 2015 по 2020 г.

Пациенты были распределены на 2 группы.

Первую группу составили 30 пациентов с диагнозом «Гепаторенальный синдром» (умершие пациенты). Ни у одного из пациентов не был указан тип гепаторенального синдрома. Из них мужчин — 16 (53,3 %), женщин — 14 (46,7 %), средний возраст пациентов составил $52,3 \pm 11,6$ года.

Во вторую группу вошли 49 пациентов с диагнозом «Цирроз печени» без гепаторенального синдрома в качестве осложнения основного заболевания, но с имевшимися отклонениями в биохимическом анализе крови — увеличенных показателях мочевины и креатинина, которые могут указывать на нарушение функции почек у пациента. Из них мужчин — 28 (57,1 %), женщин — 21 (42,9 %), средний возраст пациентов составил $53,7 \pm 13,5$ года.

Таким образом, группы не различались по полу и возрасту.

Наиболее часто во всех группах встречался цирроз печени смешанной этиологии: вирусный С+ токсико-метаболический (56,7 % пациентов 1-й группы и 51 % пациентов 2-й группы). По классификации Чайлд — Пью наблюдались классы тяжести В и С. У пациентов с ГРС в 93,3 % случаев отмечался класс тяжести С.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 12, ROC-анализ — с использованием SPSS Statistics. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро — Уилка. Параметрические данные представлены в тексте в формате ($M \pm SD$), где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. Непараметрические данные представлены в формате $Me [Q_1; Q_2]$, где Me — медиана,

Q_1 — нижний выборочный квартиль, Q_2 — верхний выборочный квартиль.

Результаты и обсуждение

Среди осложнений цирроза печени асцит в 1-й группе выявлен у всех пациентов (100 %), во 2-й группе — у 39 человек (79,6 %). Варикозное расширение вен пищевода и желудка выявлено у всех пациентов 1-й группы и у 65,3 % пациентов 2-й группы. Для пациентов с ГРС развитие печеночно-клеточной недостаточности 3-й степени характерно значительно чаще — 50 %, а у пациентов 2-й группы без ГРС — у 16,3 %. Для пациентов с ГРС характерно развитие печеночной энцефалопатии 3-й степени — 46,7 %, а для пациентов без него — печеночной энцефалопатии 1-й степени (4 %).

У пациентов с ГРС наблюдались такие жалобы, как боль в животе (у пациентов без ГРС — дискомфорт или боль в правом подреберье) — 23,3 %, желтушность кожи и слизистых оболочек — 50 %. У всех пациентов 1-й группы отмечалось снижение диуреза или анурия — 100 %. Также отмечались жалобы на слабость, бессонницу или сонливость, тремор рук, головную боль или головокружение.

В общем анализе крови у пациентов с ГРС отмечено уменьшение количества эритроцитов — $2,9 \pm 0,7 \times 10^{12}/\text{л}$ и увеличение количества лейкоцитов — $11,0 (8,2; 17,1) \times 10^9 / \text{л}$ по сравнению с пациентами 2-й группы ($p < 0,05$).

В биохимическом анализе крови у пациентов с ГРС отмечено увеличение количества печеночных ферментов: АЛТ — 88,2 (50,0; 166,6) Ед/л, АСТ — 168,2 (90,0; 234,3) Ед/л, билирубина — 134,2 (55,7; 283,8) мкмоль/л и его фракций, щелочной фосфатазы — 324,7 (228,0; 420,9) Ед/л, а также снижение количества альбумина (25,9 (20,4; 29,0) г/л) по сравнению с пациентами 2-й группы ($p < 0,05$).

Для прогнозирования развития ГРС были выбраны наиболее значимые предикторы развития: эритроциты, лейкоциты, АЛТ, АСТ, общий билирубин, непрямой билирубин, альбумин и мочевины, креатинин.

Для каждого из потенциальных предикторов было определено пороговое значение с помощью построения ROC-кривых. Для определения клинической значимости теста для прогнозирования развития HRS использовали площадь под кривой (AUC) (таблица 1).

Таблица 1. Предикторы развития гепаторенального синдрома с полученными значениями специфичности, чувствительности, площадью под кривой (AUC)

Table 1. Predictors of the development of hepatorenal syndrome with the obtained values of specificity, sensitivity, area under the curve (AUC)

Предикторы	Порог отсечения	Специфичность, %	Чувствительность, %	AUC
Эритроциты × 10 ¹² /л	3,3	67,3	73,3	0,71
Лейкоциты × 10 ⁹ /л	10,1	75,5	66,7	0,69
АЛТ, Ед/л	64,8	59,2	70	0,66
АСТ, Ед/л	71,9	44,9	96,7	0,71
Общий билирубин, мкмоль/л	116,9	79,6	60,0	0,71
Непрямой билирубин, мкмоль/л	104,2	98	50	0,72
Альбумин, г/л	25,4	89,8	63,3	0,76
Мочевина, ммоль/л	14,3	73,5	70	0,68
Креатинин, мкмоль/л	183,3	73,5	73,3	0,65

Наиболее специфичными для прогнозирования развития ГРС были количество непрямого билирубина (98 %) и содержание альбумина в сыворотке крови (89,8 %), а наиболее чувствительными — АСТ (96,7 %) и содержание эритроцитов и креатинина (73,3 %).

Заключение

У пациентов с ГРС чаще, чем у пациентов с циррозом печени без него (16,3 и 4 %) развивается печеночно-клеточная недостаточность 3-й степени (50 %) и печеночная энцефалопатия 3-й степени (46,7 %). В биохимическом анализе — увеличение печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), билирубина и

его фракций, щелочной фосфатазы, а также снижение альбумина и холестерина по сравнению с пациентами 2-й группы. Наиболее значимыми предикторами развития ГРС являются: увеличение количества лейкоцитов, общего и непрямого билирубина, мочевины и уменьшение количества эритроцитов и альбумина. При определении пороговых значений с использованием построения ROC-кривых для каждого из предикторов наиболее специфичными были количество непрямого билирубина (98 %) и содержание альбумина в сыворотке крови (89,8 %), а наиболее чувствительными — АСТ (96,7 %) и содержание эритроцитов и креатинина (73,3 %).

Список литературы

- Lata J. Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012 Sep 28;18(36):4978-4984. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i36.4978>
- Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol*. 2019 Oct;71(4):811-822. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002>
- Facciorusso A. Hepatorenal Syndrome Type 1: Current Challenges And Future Prospects. *Ther Clin Risk Manag*. 2019 Nov 27;15:1383-1391. DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S205328>
- Francesco S, Gerbes A, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1310-1318. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2006.107789>
- Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World J Hepatol*. 2017 Feb 28;9(6):293-299. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i6.293>
- Lom G, Alexander GJM, Lomas DJ. Hepatorenal Syndrome: Aetiology, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:207012. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/207012>
- Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*. 1993 Jul;105(1):229-236. DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90031-7)
- Gines P, Guevara M. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003 Nov 29;362(9398):1819-1827. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14903-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14903-3)
- Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World J Hepatol*. 2017 Feb 28;9(6):293-299. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i6.293>
- Mindikoglu AL, Weir MR. Current concepts in the diagnosis and classification of renal dysfunction in cirrhosis. *Am J Nephrol*. 2013;38(4):345-354. DOI: <https://doi.org/10.1159/000355540>

References

1. Lata J. Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012 Sep 28;18(36):4978-4984.
DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i36.4978>
2. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol.* 2019 Oct;71(4):811-822.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002>
3. Facciorusso A. Hepatorenal Syndrome Type 1: Current Challenges And Future Prospects. *Ther Clin Risk Manag.* 2019 Nov 27;15:1383-1391.
DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S205328>
4. Francesco S, Gerbes A, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut.* 2007 Sep;56(9):1310-1318.
DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2006.107789>
5. Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World J Hepatol.* 2017 Feb 28;9(6):293-299.
DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i6.293>
6. Low G, Alexander GJM, Lomas DJ. Hepatorenal Syndrome: Aetiology, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:207012.
DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/207012>
7. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology.* 1993 Jul; 105(1):229-236.
DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90031-7)
8. Gines P, Guevara M. Hepatorenal syndrome. *Lancet.* 2003 Nov 29;362(9398):1819-1827.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14903-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14903-3)
9. Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World J Hepatol.* 2017 Feb 28;9(6):293-299.
DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i6.293>
10. Mindikoglu AL, Weir MR. Current concepts in the diagnosis and classification of renal dysfunction in cirrhosis. *Am J Nephrol.* 2013;38(4):345-354.
DOI: <https://doi.org/10.1159/000355540>

Информация об авторах / Information about the authors

Козич Елена Александровна, магистр, ассистент кафедры инфекционных болезней, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2075-7671>

e-mail: elenakozich2@gmail.com

Красавцев Евгений Львович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7952-9385>

e-mail: e_krasavtsev@mail.ru

Elena A. Kozich, Master, Assistant Lecturer at the Department of Infectious Diseases, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2075-7671>

e-mail: elenakozich2@gmail.com

Evgene L. Krasavtsev, DMedSc, Head of the Department of Infectious Diseases, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7952-9385>

e-mail: e_krasavtsev@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Красавцев Евгений Львович

e-mail: e_krasavtsev@mail.ru

Evgene L. Krasavtsev

e-mail: e_krasavtsev@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 07.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 22.10.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021

УДК 618.15-002

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-10>

Тактика ведения пациентов с герпес-ассоциированным рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом

© А. В. Ковалёва, Е. В. Ковалёв, И. М. Арестова

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Разработать алгоритм диагностики, рационального метода лечения и принципы преконцепционной подготовки у женщин с герпес-ассоциированным рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (РВВК).

Материалы и методы. Обследованы 68 пациентов с РВВК в сочетании с герпетической инфекцией и 20 гинекологически здоровых женщин.

Результаты. Определено, что при РВВК необходимо проводить культуральное исследование влагалищного отделяемого с определением микроорганизма и его способности к биопленкообразованию в сочетании с обнаружением ДНК-вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) во влагалищном секрете, определением титра IgG к вирусу простого герпеса (ВПГ), индекса авидности (ИА) IgG к ВПГ I и II типа. При наличии лабораторного подтверждения РВВК и герпетической инфекции необходимо предположить наличие атипичного течения герпетической инфекции с последующим проведением комплексной противовирусной и антимикотической терапии.

Заключение. Применение разработанного комплекса диагностических и лечебных мероприятий в качестве преконцепционной подготовки позволяет устранить симптомы, уменьшить частоту рецидивов и увеличить межрецидивный интервал, подготовить к беременности с благоприятным исходом женщин с указанной микст-инфекцией.

Ключевые слова: кандидоз, герпетическая инфекция, индекс авидности, лечение, преконцепционная подготовка.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ковалёва АВ, Ковалёв ЕВ, Арестова ИМ. Тактика ведения пациентов с герпес-ассоциированным рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(4):74–82. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-10>

Management of patients with herpes-associated recurrent vulvovaginal candidiasis

© Anastasiya V. Kovaleva, Egor V. Kovalev, Irina M. Arestova

Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

ABSTRACT

Objective. To develop a diagnostic algorithm, a rational method of treatment, and principles of preconception care in women with herpes-associated recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC).

Materials and methods. We examined 68 patients with herpes-associated RVVC and 20 gynecologically healthy women.

Results. It has been found that in RVVC it is necessary to study vaginal swab culture with the determination of the microorganism and its biofilm-forming ability in combination with viral DNA detection by the polymerase chain reaction (PCR) in vaginal secretion, determination of the IgG titer to the herpes simplex virus (HSV), the avidity index to HSV I and II. In the presence of laboratory-confirmed RVVC and HSV infection, it is necessary to assume the presence of an atypical course of HSV infection followed by complex antiviral and antimycotic therapy.

Conclusion. The use of the developed algorithm of diagnostic and treatment interventions as preconception care makes it possible to address symptoms, reduce relapse rates and extend a non-relapse interval, prepare women with the mixed-infection for favorable pregnancy outcomes.

Keywords: candidiasis, HSV infection, avidity index, treatment, preconception care.

Author contributions. All authors have made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Kovaleva AV, Kovalev EV, Arestova IM. Management of patients with herpes-associated recurrent vulvovaginal candidiasis. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):74–82. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-10>

Введение

Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, ассоциированный с атипичным герпесом, является одной из распространенных причин возникновения трудно поддающихся традиционной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища. Это происходит во многом по причине сдвига этиологической структуры в сторону повышения значения условно-патогенной флоры, а также такого феномена, как микст-инфекция [1–3]. Сложность терапии микст-инфекции обусловлена также наличием особого биологического явления — кооперации микроорганизмов вагинального биотопа в биопленки, которые могут являться индуцирующим фактором и активатором частых рецидивов, так как жизнеспособность возбудителей в составе подобных ассоциаций намного выше по сравнению с планктонной формой [4–6].

Сочетание герпетической инфекции (в особенности при атипичном и латентном течении) с РВВК представляет значительные трудности при выборе тактики лечения [7, 8]. Длительная персистенция указанных микроорганизмов утяжеляет клиническое течение заболевания, снижает ответ на терапию и диктует необходимость разработки дифференцированного подхода к комплексной терапии прочих инфекций, сочетанных с ВПГ [9–12]. Хронизация инфекционного процесса, обусловленного рассматриваемыми возбудителями, неминуемо изменяет местный биоценоз, а также влияет на иммунный ответ организма. В таких условиях таргетированное определение биотопа влагалища и конкретных очагов воспаления приобретает первостепенное значение [13].

Большое количество осложнений, в том числе дисбиотической природы, является следствием отсутствия четкого алгоритма обследования и выверенной, патогенетически обоснованной тактики лечения ВПГ и ассоциированной с ней кандидозной инфекции нижнего отдела гениталий. Также имеет

место неверное представление практикующих врачей об инфектантах, не являющихся изолированными друг от друга в контексте того или иного биотопа. В Республике Беларусь данная проблема в настоящее время считается нерешенной.

Таким образом, только комплексный подход, учитывающий биологические особенности ассоциаций микроорганизмов, специфику их местной ответной реакции, разработка новых информативных и доступных на практике критериев, позволяющих определить роль изолируемых штаммов в патологическом процессе при инфекционно-воспалительных заболеваниях влагалища, позволит получить положительные результаты.

Цель исследования

Разработать алгоритм диагностики, рационального метода лечения и принципы прекоцепционной подготовки у женщин с герпес-ассоциированным РВВК.

Материалы и методы

Проведено клинико-микробиологическое обследование 88 пациентов на базе УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», УЗ «Витебский городской клинический родильный дом № 2», НИЛ УО «ВГМУ», на кафедре клинической микробиологии. Всеми пациентами было предоставлено информированное согласие на участие в исследовании.

На основании предъявленных жалоб, анамнеза и данных клинико-лабораторного обследования были сформированы 4 группы пациентов:

- I группа — 12 женщин (17,65 % случаев (95 % ДИ 10,24; 28,52)) с частыми *типичными* клиническими симптомами генитального герпеса и симптомами РВВК, имеющими место от 4 до 12 раз в год;

- II группа — 42 пациента (61,76 % случаев (95 % ДИ 49,86; 72,41)) с атипичным течением герпетической инфекции (реци-

дивергентные воспалительные заболевания влагалища и шейки матки, вульводиния, жжение, зуд, геморрагические везикулы и рецидивирующие микротрещины наружных половых органов) и ежемесячным обострением кандидоза незадолго до менструации (до 12 раз в год) — группа «атипичного рецидивирующего генитального герпеса»;

- III группа — 14 пациентов (20,59 % случаев (95 % ДИ 12,56; 31,76)), у которых РВВК имел место чаще 4 раз в год в отсутствие клинических проявлений генитального герпеса (наличие в крови высокоавидных специфических иммуноглобулинов класса G (IgG) — группа «латентного генитального герпеса»;

- IV (контрольная) группа — 20 практически здоровых пациентов.

Обследование включало изучение соматического и акушерско-гинекологического анамнезов, показателей антропометрии (рост, масса тела, определение индекса массы тела), обследование в зеркалах с оценкой характера выделений, наличия поражений слизистой, кольпоскопию, онкоцитологическое обследование, а также бимануальное влагалищное исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза. Материалом для исследования являлись биологические жидкости и секреты: кровь, отделяемое влагалища и цервикального канала.

Всем женщинам проводили культуральное исследование влагалищного секрета с целью идентификации штамма дрожжевых грибов рода *Candida* и определения чувствительности к антимикотикам (флуконазол, итраконазол, клотримазол, нистатин), а также способности к биопленкообразованию. Материалом для исследования служило содержимое заднего свода влагалища. Определение биопленки проводилось спектрофотометрически, путем окраски раствором кристаллического фиолетового с вычислением среднего значения оптической плотности (ОП) двенадцати опытных лунок: при значении ОП опытных лунок \leq оптической плотно-

сти биопленки (ОПБ) считали, что микроорганизм не образует биопленку; в противном случае микроорганизм считали образующим биопленку. Для определения качественного и количественного состава микробиома влагалища, а также обнаружения ДНК вируса простого герпеса и дрожжевых грибов использовали метод real-time ПЦР с помощью тест-системы «Фемофлор» Скрин («НПО ДНК-технология»).

Для подтверждения диагноза РВВК использовались международные критерии диагностики данного состояния (наличие типичных клинических симптомов с частотой \geq 4 эпизодов в год).

Наличие генитального герпеса устанавливалось на основании жалоб, клинических проявлений и результатов лабораторных тестов: выявление ДНК-вируса методом ПЦР во влагалищном содержимом; обнаружение в крови специфических антител класса IgM и IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2, а также определение ИА антител класса IgG методом трехфазного иммуноферментного анализа (ИФА) (ООО «НПО «Диагностические системы», РФ).

Трактовка результатов проводилась согласно инструкции по применению: при ИА исследуемых положительных образцов $<$ 50 % образцы расценивались как содержащие низкоавидные антитела, что подтверждает факт острой инфекции, имевшей место от 10 до 100 дней назад; при ИА $>$ 50 % образцы расценивались как содержащие высокоавидные антитела, что подтверждает факт острой инфекции, имевшей место более 101 дня назад (антитела являются протективными).

Интерпретация результатов серологических реакций позволяла определить форму ВПГ-инфекции. Исходное исследование осуществляли при первом обращении, повторное — через 6 мес. Интерпретация формы герпетической инфекции представлена в таблице 1.

Таблица 1. Определение формы герпетической инфекции по данным ИФА
Table 1. Determination of HSV infection forms according to ELISA data

Серологические маркеры	Пациент не инфицирован	Первичная инфекция	Первый клинический эпизод непрерывной инфекции	Рецидив герпетической инфекции	Латентное течение инфекции
IgM	–	+/-	-/+	-/+	–
IgG	–	-/+	+	+	+
Авидность IgG	–	Низкая	Высокая	Высокая	Высокая
Титр IgG	–	Нарастание титра (не менее 4)	Нарастание титра (необязательное)	Нарастание титра (необязательное)	Титр стабилен

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась методами вариационной статистики с использованием пакетов статистического анализа «Statistica», 10.0 («StatSoft Inc.», Талса, США, лицензия УО «ВГМУ» sta999k347156-w). При сравнении данных между двумя зависимыми выборками использовали расчет коэффициента корреляции Спирмена. Математическую обработку данных проводили с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Для оценки различий между несколькими несвязанными группами использовался непараметрический Н-критерий Краскела – Уоллеса с последующим попарным сравнением с использованием критерия Ньюмана – Келса. Статистически значимые результаты расценивались при $p < 0,05$. Для описания распространенности признаков указаны частота в процентах с определением 95 % доверительного интервала (95 % ДИ), вычисленного с помощью откорректированного метода Вальда.

Результаты и обсуждение

У всех женщин, страдающих РВБК и герпетической инфекцией, бактериоскопическое исследование содержимого влагалища показало биоценоз, соответствующий вагиниту. На ощущение зуда и жжения во влагалище предъявляли жалобы 11 пациентов (91,7 % случаев (95 % ДИ 62,5; 100,7)) I группы, 40 женщин (95,2 % случаев (95 % ДИ 83,4; 99,5)) II группы и 6 пациентов (42,3 % случаев (95 % ДИ 21,3; 67,5)) III группы. На патологические бели жаловались 11 женщин (91,7 % случаев (95 % ДИ 62,5; 100,7)) в I группе, 17 пациентов (40,48 % случаев (95 % ДИ 27,0; 55,5)) во II группе и 4 женщины (28,57 % случаев (95 % ДИ 11,34; 55,03)) III группы. Сравнение по данному признаку показало статистически значимые различия между пациентами I и II групп, а также между пациентами I и III групп, $p < 0,05$. При осмотре в зеркалах у 39 пациентов (57,35 % случаев [95 % ДИ 45,5; 68,4]) отмечались гиперемия и отечность слизистой влагалища: у 12 пациентов (100,0 % случаев (95 % ДИ 71,8; 103,9)) в I группе, у 22 женщин (52,4 % случаев (95 % ДИ 37,7; 66,6)) во II группе и у 5 женщин (35,7 % случаев (95 % ДИ 16,2; 61,4)) в III группе. По данному показателю пациенты I группы имели статистически значимые различия с пациентами II и III группы, $p < 0,05$.

У 2 пациентов (16,7 % случаев (95 % ДИ 3,5; 46,0)) в I группе, у 14 женщин (33,3 % случаев (95 % ДИ 21,0; 48,5)) во II группе и у

4 пациентов (28,6 % случаев (95 % ДИ 11,3; 55,0)) в III группе имел место воспалительный тип мазка. При этом 18 из 20 женщин с цервицитом (90 % случаев) являлись пациентами II и III групп. Данный факт указывает на важность диагностики атипичной и латентной ВПГ-инфекции при наличии цервицита с целью оптимизации диагностики и терапии у женщин с резистентным течением вагинита и цервицита.

Микробиоценоз влагалища у женщин IV группы соответствовал нормоценозу. Цитологическая картина биоматериала, взятого со слизистой оболочки цервикального канала указанных пациентов, особенностей не имела. При бактериологическом исследовании микроорганизмы в значимом титре обнаружены не были.

Лечение проводилось этапно и дифференцировано, включая назначение противовирусного лекарственного средства в супрессивном режиме в сочетании с противокандидозной терапией. Всем пациентам на первом этапе проводилось лечение, направленное на разрушение биопленок грибов (в качестве стартовой терапии назначалось антисептическое лекарственное средство: влагалище обрабатывали кавитированным низкочастотным ультразвуком с 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата 1 раз в сут в течение 7–10 дней).

С целью элиминации грибковой флоры, способной к биопленкообразованию, назначали этиотропную антифунгальную терапию с учетом чувствительности к антимикотикам (азоловые и полиеновые противокандидозные лекарственные средства):

«Флуконазол» назначали внутрь после еды в дозе 150 мг дважды с интервалом в 3 дня, затем в течение 6 менструальных циклов – однократно в дозе 150 мг накануне менструации;

«Итраконазол» назначали по 200 мг внутрь после еды в течение 3 дней, затем по 200 мг в первый день менструации в течение 6 менструальных циклов;

«Нистатин» (таблетки) — по 500 000 ЕД 2 раза в сут внутрь в течение 10–14 дней, в последующем в течение 6 менструальных циклов по 500 000 ЕД 2 раза в сут в течение 7 дней;

«Клотримазол» назначали интравагинально на ночь 1 раз в сут в течение 10 дней, затем в течение 6 мес. по 1 суппозиторию на ночь в течение 5 дней перед менструацией;

«Интерферон» (суппозитории) назначали по 1 млн ЕД интравагинально в течение

10 дней трижды с интервалом в 1 мес. по завершению основного курса лечения и после контрольного микробиологического исследования, исключающего наличие грибов.

При повторном клинико-лабораторном исследовании, проведенном через 6 мес. от начала лечения, лишь 2 пациента II группы

предъявляли жалобы на жжение в области наружных половых органов. При этом признаки воспаления слизистой влагалища отсутствовали. На рисунке 1 представлена динамика частоты встречаемости цервицита, обусловленного РВВК в сочетании с герпетической инфекцией.

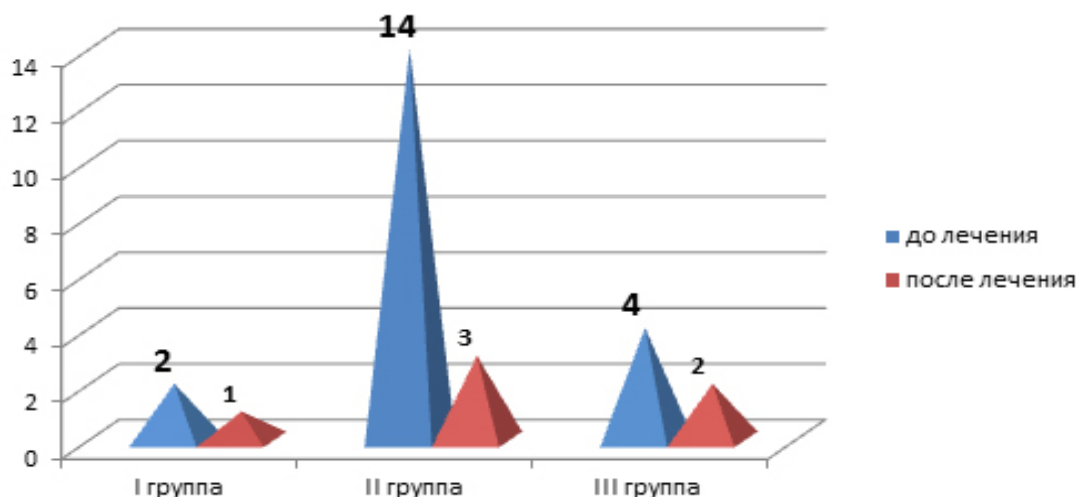


Рисунок 1. Динамика частоты встречаемости цервицита на фоне проводимого лечения, n
Figure 1. Dynamics of the prevalence of cervicitis associated with performed treatment, n

Как показано на рисунке 1, наиболее выраженное улучшение наблюдалось во II группе, что подчеркивает необходимость более длительного курса лечения преимущественно манифестной и латентной герпетической инфекций.

Микроскопическое и культуральное исследования вагинального содержимого продемонстрировали отрицательный результат в отношении грибковой флоры у 67 из 68 пациентов. У 1 женщины положительный результат касался рассматриваемой флоры, по-видимому, связан с нарушением технологии лечения по субъективным причинам.

У имевших клинические проявления РВВК в сочетании с герпетической инфекцией женщин была проанализирована способность грибов рода *Candida* к биопленкообразованию. Биопленкообразование было отмечено у 65 обследованных (95,5 % случаев), имевших клинические проявления РВВК в сочетании с ВПГ-инфекцией, из них у 20 пациентов (30,8 % случаев) диагностировано сочетание кольпита и цервицита. Среднее значение показателя ОПБ у женщин I группы составило $1,54 \pm 0,03$. У женщин II группы, отмечающих ежемесячное обострение вульвовагинального кандидоза

и атипичную форму проявления герпеса, ОПБ была равна $1,91 \pm 0,04$, в то время как у пациентов III группы данный показатель составил $0,76 \pm 0,04$. Были отмечены значимые различия в отношении плотности биопленки в I группе по сравнению с III группой ($p = 0,003$) и во II группе по сравнению с III группой ($p = 0,004$), что подчеркивает микробиологическое единство типичной и атипичной форм герпетической инфекции в патологическом процессе, обусловленном микст-инфекцией РВВК и ВПГ, а также подчеркивает агрессивность грибковой флоры и ее способность поддерживать иммунодефицитное состояние в присутствии герпетической инфекции. Все указанное обуславливает неудачи традиционной терапии грибковой инфекции в данном случае. Кроме того, структурный анализ видового состава грибов *Candida*, выделенных при бактериологическом исследовании содержимого влагалища, распределился следующим образом: 35,7 % – *Candida albicans* и 64,3 % – *Candida non-albicans*, являющейся нечувствительной к флуконазолу, назначаемому по стандартной схеме [14]. С этим связан краткосрочный эффект от проводимого лечения, что диктует необходимость выполнения куль-

турального определения вида грибов *Candida* с обязательным уточнением чувствительности к антимикотикам с целью дальнейшего выбора тактики ведения пациентов [15].

Были проанализированы титры специфических антител класса IgG и IgM к ВПГ-1, 2. Антитела класса IgM к ВПГ-1, 2 обнаруживались у 10 пациентов (83,3 % случаев (95 % ДИ 54,0; 96,5)) I группы, 39 женщин (92,9 % случаев (95 % ДИ 80,3; 98,2)) II группы и отсутствовали у пациентов III и IV групп. Полученные данные подтверждают возможность диагностики активной герпетической инфекции путем определения специфических IgM.

Титр IgG выше 1:1600 отмечался у 8 пациентов (66,7 % случаев (95 % ДИ 38,8; 86,5)) I группы, у 35 женщин (83,3 % случаев (95 % ДИ 69,1; 92,0)) II группы и 7 пациентов (50,0 % (95 % ДИ 26,8; 73,2)) III группы. Титр IgG 1:1600 отмечался у 4 пациентов (33,3 % случаев (95 % ДИ 13,6; 61,2)) I группы, у 7 женщин (16,7 % случаев (95 % ДИ 8,0; 30,9)) II группы и 5 пациентов (35,7 % (95 % ДИ 16,2; 61,4)) III группы. В IV группе указанные титры IgG зафиксированы не были, при этом титр рассматриваемых антител у 14 пациентов из 20 (70 % случаев (95 % ДИ 47,9; 85,7)) составлял 1:400 и менее, а у 6 женщин (30 % случаев (95 % ДИ 14,3; 52,1)) — 1:800. Таким образом, пациенты рассматриваемых групп в отношении наиболее высокого титра антител статистически значимо не различались, что подчеркивает невозможность диагностирования атипичной и латентной форм только на основании определения титра антител, однако говорит о важности выявления атипичной формы ВПГ, которая, по-видимому, вызывает сходный каскад иммунологических реакций у инфицированных пациентов.

Высокая концентрация антител класса IgG против ВПГ в сыворотке крови также свидетельствует о постоянной антигенной стимуляции организма пациента, что указывает на рецидивирование процесса.

Нами было проведено контрольное исследование титров специфических антител класса IgM и IgG к ВПГ-1, 2 через 6 мес. после назначения лечения (противовирусного в комбинации с антимикотическим).

Антитела класса IgM к ВПГ-1, 2 присутствовали у 2 пациентов (16,7 % случаев (95 % ДИ 3,5; 46)) I группы, у 4 женщин (9,5 % случаев (95 % ДИ 3,2; 22,6)) II группы, что связано с сероконверсией (так на-

зываемые хронические IgM) и совпадает со многими научными данными. У пациентов III и IV групп антитела класса IgM к ВПГ-1, 2 отсутствовали. Полученные данные свидетельствуют об эффективности проведенного лечения и готовности пациентов к наступлению беременности.

Титр IgG 1:800 был зафиксирован у 9 пациентов (75 % случаев (95 % ДИ 46,2; 91,7)) I группы, у 30 пациентов (71,4 % (95 % ДИ 56,3; 82,9)) II группы и у 11 женщин (78,6 % случаев (95 % ДИ 51,7; 93,2)) III группы. Титр IgG 1:400 определялся у 3 пациентов (25 % случаев (95 % ДИ 8,3; 53,9)) I группы, у 5 пациентов (11,9 % (95 % ДИ 4,7; 25,4)) II группы и у 2 женщин (14,3 % случаев (95 % ДИ 2,8; 41,2)) III группы. У пациентов IV группы титры IgG не изменились при сравнении с полученными исходными данными и соответствовали титру IgG 1:800 и ниже.

У пациентов рассматриваемых групп был определен ИА специфических антител класса IgG. Было отмечено, что указанный показатель ниже 50 % имел место у всех пациентов I группы, что свидетельствует об острой стадии инфекции. ИА специфических антител класса IgG выше 60 % выявлен у женщин II и III групп, что подчеркивает сходство атипичного течения герпеса с латентным вариантом инфекции. Данный факт, по нашему мнению, также свидетельствует о быстром вторичном иммунном ответе в результате повторного попадания возбудителя в организм, что потребовало продолжения лечения.

Через 6 мес. от начала лечения была проведена повторная оценка ИА у пациентов, страдающих РВВК, ассоциированным с герпетической инфекцией. Обращает на себя внимание тот факт, что у всех женщин I группы данный показатель превысил 60 %. У всех пациентов II, III и IV групп индекс авидности также превышал 60 %. Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что у пролеченных пациентов удалось добиться стойкой ремиссии на протяжении 6 мес.

На основании анамнеза, жалоб, данных лабораторного обследования нами был разработан алгоритм дифференцированного подхода к диагностике, лечению и прекоцепционной подготовке женщин с РВВК, ассоциированным с герпетической инфекцией (рисунки 2 и 3).



Рисунок 2. Алгоритм дифференцированного подхода к диагностике рецидивирующего вульвовагинального кандидоза, ассоциированного с герпетической инфекцией
 Figure 2. Algorithm of the differentiated approach to the diagnosis of RVVC associated with HSV infection

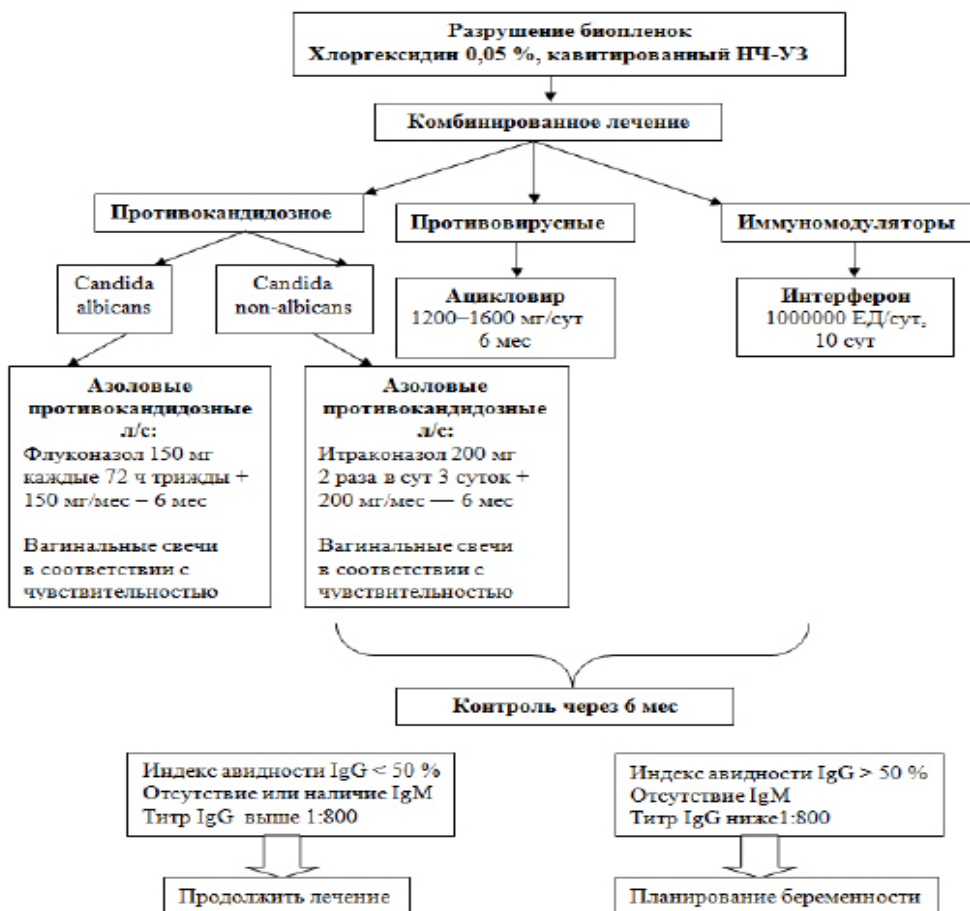


Рисунок 3. Алгоритм дифференцированного подхода к лечению женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом, ассоциированным с герпетической инфекцией
 Figure 3. Algorithm of the differentiated approach to the treatment of women with RVVC associated with HSV infection

Высокие дозы ацикловира (1200–1600 мг) применялись с учетом отягощенного, рецидивного к обычным дозам течения ВПГ-инфекции под контролем показателей функции печени и ответа на терапию. По истечении двух недель указанного режима доза была уменьшена до 1200 мг/сут и в данном режиме ацикловир применяли в течение не менее 6 мес. (супрессивная терапия).

Заключение

У пациентов с РВБК, ассоциированным с герпетической инфекцией, наблюдаются изменения в гуморальном звене иммунитета. Частые рецидивы вульвовагинального кандидоза, сочетающиеся с увеличением титра антител класса IgG выше 1:800 и индексом авидности IgG > 50 %, свидетельствуют об атипичном и латентном течении герпетической инфекции, наиболее затруднительных для диагностики. Исходный диагностический алгоритм при заболеваниях, вызванных микст-инфекцией, должен включать выделение из отделяемого влагалища и шейки матки пациента микроорганизма-возбудителя инфекционного процесса; определение его способности к биопленкообразованию; определение спектра чувствительности выделенного штамма микроорганизма к клинически

важным антимикотикам и антисептикам; выявление специфических антител класса IgG и IgM в сыворотке крови.

Терапия пациентов с РВБК в сочетании с герпетической инфекцией является эффективной при ее этапном и дифференцированном проведении: исходное разрушение биопленок грибов (обработка влагалища раствором хлоргексидина 0,05%, кавитированным низкочастотным ультразвуком), комбинированное назначение антифунгальных лекарственных средств в соответствии с выделенным штаммом дрожжевых грибов и его чувствительностью к антимикотикам и последующее назначение противогерпетических лекарственных средств (ациклических нуклеозидов) и иммунокорректирующей терапии на заключительном этапе. Продолжительность указанного лечения должна составлять не менее 6–12 мес. Применение данного комплекса диагностических и лечебных мероприятий в качестве прекоцепционной подготовки позволяет устранить симптомы, уменьшить частоту рецидивов, а также увеличить межрецидивный интервал, обеспечить подготовку к беременности женщин с указанной микст-инфекцией с последующим благоприятным исходом.

Список литературы

1. Тазина ТВ. Современный подход к терапии смешанных вульвовагинальных инфекций. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;(2):144-148. DOI: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-2-144-148>
2. Хашукоева АЗ, Сафонова МС, Андреасян ГО, Мясоутова АИ, Оверко АВ. Терапевтические подходы в лечении вульвовагинального кандидоза. *Медицинский Совет*. 2020;(13):138-146. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-138-146>
3. Бондаренко КР. Цервик-вагинальные микст-инфекции в гинекологии: нерешенные вопросы терапии. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(3):194-199. DOI: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-3-194-199>
4. Swidsinski A, Guschin A, Tang Q. Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(1):1-91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.023>
5. Mendling W. Normal and abnormal vaginal microbiota. *Journal of Laboratory Medicine*. 2016;40(4):239-246. DOI: <https://doi.org/10.1515/labmed-2016-0011>
6. Савичева АМ, Шипицына ЕВ. Микробиота влагалища при бактериальном вагинозе. Аспекты диагностики и терапии. *Медицинский Совет*. 2014;(9):90-95. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-9-90-95>
7. Хрянин АА, Решетников ОВ. Современные перспективы лечения генитального герпеса. *Медицинский Совет*. 2019;(13):80-84. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-80-84>
8. Looker KJ, Garnett GP, Schmid GP. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. *Bull World Health Organ*. 2008;86(10):805-812. DOI: <https://doi.org/10.2471/blt.07.046128>
9. Довлетханова ЭР, Абакарова ПР. Современные возможности диагностики и лечения вульвовагинального кандидоза (в помощь практикующему врачу). *Медицинский Совет*. 2019;(13):42-48. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-42-48>
10. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):15-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.067>
11. Дворянкова ЕВ, Сакания ЛР, Бабаев ОР, Шахзадов ВВ, Корсунская ИМ. Особенности генитального герпеса у женщин. *Гинекология*. 2018;20(4):55-59. DOI: https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.4.55-59
12. Карапетян ТЭ, Анкирская АС, Муравьева ВВ. Эффективная терапия при кандидозном вагините. *Медицинский Совет*. 2014;(7):58-61. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-7-58-61>
13. Мураков СВ, Владимирова ЕВ, Ковальк ВП, Маркова ЮА, Владимиров АА, Стромская УА и др. Вульвовагинальный кандидоз: актуальные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения. *РМЖ. Медицинское образование*. 2020;(10):625-631. DOI: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-10-625-631>
14. Серов ВН, Буралкина НА, Борисенко МЮ, Мамедова ФШ. Клиническая эффективность флуконазола в лечении вульвовагинального кандидоза. *Медицинский Совет*. 2016;(2):60-63. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-2-60-63>

15. Любасовская ЛА, Муравьева ВВ, Шабанова НЕ, Припутневич ТВ. Этиотропное лечение рецидивирующего вагинального кандидоза: выбор

терапии - системная или местная. *Медицинский Совет*. 2020;(13):124-129.

DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-124-129>

References

1. Tazina TV. A modern approach to the treatment of mixed vulvovaginal infections. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;(2):144-148. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-2-144-148>

2. Khashukoeva AZ, Safonina MS, Andreasyan GO, Myasoutova AI, Overko AV. Therapeutic approaches in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):138-146. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-138-146>

3. Bondarenko KR. Cervical vaginal mixed infections in gynecology: unresolved therapeutic issues. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(3):194-199. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-3-194-199>

4. Swidsinski A, Guschin A, Tang Q. Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(1):1-91.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.023>

5. Mendling W. Normal and abnormal vaginal microbiota. *Journal of Laboratory Medicine*. 2016;40(4):239-246.

DOI: <https://doi.org/10.1515/labmed-2016-0011>

6. Savicheva AM, Shipitsyna EV. Vaginal microbiota in bacterial vaginosis. Aspects of diagnosis and therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(9):90-95. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-9-90-95>

7. Khryanin AA, Reshetnikov OV. Modern perspectives of the treatment of genital herpes. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):80-84. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-80-84>

8. Looker KJ, Garnett GP, Schmid GP. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. *Bull World Health Organ*. 2008;86(10):805-812.

DOI: <https://doi.org/10.2471/blt.07.046128>

9. Dovletkhanova ER, Abakarova PR. Modern possibilities for the diagnosis and treatment of vulvovaginal candidiasis (to help the practitioner). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(13):42-48. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-42-48>

10. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):15-21.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.067>

11. Dvoriankova EV, Sakaniia LR, Babaev OR, Shahzadov VV, Korsunskaya IM. Features of genital herpes in women. *Gynecology*. 2018;20(4):55-59. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.4.55-59

12. Karapetyan T, Ankirskaya A, Muravyova V. Effective therapy of Candida vaginitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(7):58-61. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-7-58-61>

13. Murakov SV, Vladimirova EV, Kovalyk VP, Markova YA, Vladimirov AA, Stromskaya UA, et al. Vulvovaginal candidiasis: topical aspects of etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Russian Medical Review*. 2020;(10):625-631. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-10-625-631>

14. Serov VN, Buralkina NA, Borisenko MYu, Mamedova FS. The clinical efficacy of fluconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(2):60-63. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-2-60-63>

15. Lyubasovskaya LA, Muravieva VV, Shabanova NE, Priputnevich TV. Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis -systemic or topical therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):124-129. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-124-129>

Информация об авторах / Information about the authors

Ковалёва Анастасия Валериевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5144-2085>

e-mail: stasya-vratsch@mail.ru

Ковалёв Егор Владимирович, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1719-6375>

e-mail: kovalev-egor@mail.ru

Арестова Ирина Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7895-2325>

e-mail: imarestova@hotmail.com

Anastasia V. Kovaleva, Assistant Lecturer at the Department of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk State Order People's Friendship Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5144-2085>

e-mail: stasya-vratsch@mail.ru

Egor V. Kovalev, PhD (Med), Assistant Lecturer at the Department of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk State Order People's Friendship Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1719-6375>

e-mail: kovalev-egor@mail.ru

Irina M. Arestova, DMedSc, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk State Order People's Friendship Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7895-2325>

e-mail: imarestova@hotmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ковалёв Егор Владимирович

e-mail: kovalev-egor@mail.ru

Egor V. Kovalev

e-mail: kovalev-egor@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 22.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 15.11.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021

УДК 616.22-006.6-036.22-07

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-11>

Эпидемиологический анализ злокачественных новообразований гортани в Беларуси за 2000–2019 гг.

© И. Д. Шляга¹, Ж. В. Колядич², С. А. Иванов¹, А. А. Евмененко²¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь²Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, г. Минск, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Проанализировать основные медико-статистические показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями гортани в Республике Беларусь.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные Белорусского канцер-регистра о всех выявленных случаях заболеваний злокачественными новообразованиями гортани в Республике Беларусь за 2000–2019 гг. Исследованы следующие показатели: стандартизованная заболеваемость, грубая интенсивная заболеваемость, смертность отдельно для всего населения и населения трудоспособного возраста, для городского и сельского населения, мужчин и женщин. Выполнено сравнение эпидемиологических показателей в период 2000–2005 гг. и 2015–2019 гг. в стране в целом и в областях Республики Беларусь.

Результаты. Показатель стандартизованной заболеваемости в Беларуси увеличился с 4,2 случая на 100 тыс. населения в 2000 г. до 5,8 — в 2019 г. Грубый интенсивный показатель заболеваемости увеличился, соответственно, с 5,5 до 7,3. Отмечено увеличение заболеваемости трудоспособного населения с 4,0 в 2000 г. до 4,3 в — 2019 г. Грубые интенсивные показатели заболеваемости мужчин в среднем в 33,9 раза выше, чем женщин, а у городских жителей — в 1,7 раза ниже, чем у сельских. Максимальный прирост заболеваемости зарегистрирован у жителей сельской местности трудоспособного возраста — на 60,3 % за период мониторинга. Статистически значимое большее увеличение заболеваемости было отмечено в г. Минске. Показатели заболеваемости статистически значимо ниже республиканского уровня зарегистрированы в г. Минске. В остальных регионах отличие уровня заболеваемости и динамики роста не имели значимого различия с показателями в Беларуси в целом.

Заключение. Злокачественные новообразования гортани характеризуются медленным ростом заболеваемости в Беларуси в течение последних 20 лет. Наблюдаемые эпидемиологические тенденции определяют актуальность проблемы профилактики и своевременной диагностики злокачественных новообразований данной локализации.

Ключевые слова: злокачественные новообразования гортани, гортань, эпидемиология, заболеваемость.

Вклад авторов. Шляга И.Д., Колядич Ж.В. Евмененко А.А.: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала; Шляга И.Д., Иванов С.А.: обсуждение данных, проверка критически важного содержания, редактирование; Шляга И.Д.: утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шляга ИД, Колядич ЖВ, Иванов СА, Евмененко АА. Эпидемиологический анализ злокачественных новообразований гортани в Беларуси за 2000–2019 гг. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(4):83–92. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-11>

Epidemiological analysis of the malignant tumors of the larynx in Belarus over 2000–2019

© Irina D. Shlyaga¹, Zhanna V. Kaliadzich²,
Sergey A. Ivanov¹, Alesia A. Yaumenenka²¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus²N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk

ABSTRACT

Objective. To analyze basic medico-statistical indices of the morbidity rates of the malignant tumors of the larynx in the Republic of Belarus.

Materials and methods. Data of the Belarusian Cancer Register on all detected cases of the malignant tumors of the larynx in the Republic of Belarus over 2000-2019 served as the material of the study. The following rates were studied: age standardized morbidity, gross intensive morbidity, morbidity separately in the general population and working age population, in urban and rural population, males and females. All epidemiological indices for the periods 2000-2005 and 2015-2019 in the country and across the regions of the Republic of Belarus were compared.

Results. The age standardized morbidity rate in Belarus increased from 4.2 cases/year per 100,000 population in 2000 to 5.8 in 2019. The gross intensive morbidity rate increased from 5.5 to 7.3, respectively. An increase in the morbidity rate from 4.0 in 2000 to 4.3 in 2019 was noted in the working age population. The gross intensive morbidity rates in males were on average 33.9 times higher than in females, and in the urban population – 1.7 times lower than those in the rural population. The maximal increase in the morbidity rate was registered in the working age population of rural areas – by 60.3% during the monitored period. A statistically significant increase in the morbidity rate was noted in the city of Minsk. The morbidity rates registered in Minsk were statistically significantly lower than those in the republic. In other regions, there was no significant difference in the morbidity rates and growth dynamics from the indices in Belarus as a whole.

Conclusion. Malignant tumors of the larynx are characterized by a slow increase of the morbidity rate for the last 20 years in Belarus. The observed epidemiological trends determine the relevance of the problem of prevention and early diagnosis of the malignant tumors of the larynx.

Keywords: malignant tumors of the larynx, larynx, epidemiology, morbidity.

Author contributions. Shlyaga I.D., Kaliadzich Zh.V., Yaumenenka A.A.: concept and design of the study, review of publications on the subject of the study, material collection. Shlyaga I.D., Ivanov S.A.: discussion of the data, checking critical content, Shlyaga I.D.: approving the manuscript for publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Shlyaga ID, Kaliadzich ZhV, Ivanov SA, Yaumenenka AA. Epidemiological analysis of malignant tumors of the larynx in Belarus over 2000–2019. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):83–92. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-11>

Введение

Среди различных стран мира заболеваемость злокачественными новообразованиями гортани находится на невысоком уровне [1, 3, 5, 6, 8]. Эта локализация составляет около 1,5 % всех злокачественных новообразований в мужской популяции (15-е ранговое место) и около 0,25 % — в женской популяции (вне первых 20 мест). Тем не менее злокачественные новообразования гортани являются первыми по частоте среди опухолей ЛОР-органов [4, 5, 7, 10, 11]. По данным GLOBOCAN 2020 [1], уровни заболеваемости (World стандартизованные показатели) в странах Европы колеблются от 0,68–0,99 на 100 тыс. населения в год в Швеции и Финляндии до 7,0 — в Черногории. Невысокие показатели заболеваемости наблюдались и на североамериканском континенте: США — 2,1, Канада — 1,3. Для Республики Беларусь и ее соседей характерны более высокие уровни заболеваемости, чем в среднем в странах Европы (2,8 на 100 тыс. населения): Россия — 2,9; Литва — 3,1; Украина и Латвия — 3,4; Беларусь — 4,0; Польша — 4,4 [2, 4, 7, 10, 11]. В мужской популяции Беларуси в 2018 г. рак гортани занимал 9-е ранговое место (2,6 % от всех злокачествен-

ных новообразований). Среди мужчин трудоспособного возраста его доля была несколько выше — 3,6 %, 7-е место [2, 4, 7, 12, 13].

Мужчины, согласно данным международной статистики, значительно чаще заболевают злокачественными новообразованиями гортани, чем женщины [3, 5, 6, 8]. В странах Европы заболеваемость мужчин в 8,4 раза выше, чем женщин. Гендерная разница в заболеваемости мужчин и женщин в Беларуси составляет 48,4; в России — 17,4; Польше — 7,6; Литве — 16,8; Латвии — 18,5; Украине — 25,7. Наиболее высокая заболеваемость регистрируется в возрастных группах 50–69 лет как в мужской, так и в женской популяции [2, 7, 10, 11, 14].

О проблеме своевременной диагностики злокачественных новообразований гортани и серьезности вопроса качества лечения пациентов с данной патологией свидетельствует весьма высокое значение показателя отношения смертности к заболеваемости во многих странах [1, 3, 5, 8, 14]. В Латвии отношение смертности к заболеваемости, по данным GLOBOCAN 2020, составляет 47,1 %; Польше — 54,5 %; России — 55,2 %; Беларуси — 57,5 %; Украине — 58,8 %; Литве — 74,2 %. В странах Западной Евро-

пы данный показатель значительно ниже: Германия — 41,1 %, Финляндия — 34,4 %, Швеция — 32,3 %, Англия — 29,0 %, Франция — 27,3 % [1, 14]. Кроме того, актуальность определяется высокой долей лиц трудоспособного возраста среди заболевших и долей случаев, выявляемых в III–IV стадиях [1, 2, 4, 10, 11].

Цель исследования

Проанализировать основные медико-статистические показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями гортани в Республике Беларусь.

Материалы и методы

В 2020 г. в Республике Беларусь выявлено общее снижение заболеваемости злокачественными новообразованиями всех локализаций на 19,2 %, в том числе и злокачественных новообразований гортани (на 15,1 %), что, вероятнее всего, связано с эпидемией COVID-19. В связи с этим материалом для исследования послужили данные Белорусского канцер-регистра обо всех выявленных случаях заболевания злокачественными новообразованиями гортани в Республике Беларусь за 2000–2019 гг.

Анализ онкоэпидемиологических особенностей заболеваемости осуществлялся путем расчета и оценки экстенсивных (доля случаев заболевания злокачественными новообразованиями гортани в общей структуре заболеваемости) и интенсивных показателей (грубые и стандартизованные (World) на 100 тыс. населения показатели заболеваемости) отдельно для всего населения и населения трудоспособного возраста, а также для городского и сельского населения, мужчин и женщин. Выполнено сравнение эпидемиологических показателей в период 2000–2004 гг. и 2015–2019 гг. в стране в целом и в областях Республики Беларусь.

Результаты и обсуждение

В структуре заболеваемости (рисунок 1) злокачественными новообразованиями (исключая базалиому кожи) всего населения Республики Беларусь в 2019 г. злокачественные новообразования гортани составили 1,5 % (в 2000 — 1,8 %).

В течение 2015–2019 гг. ежегодное абсолютное число заболевших злокачественными новообразованиями гортани в Беларуси было относительно стабильным и находилось в интервале 560–630 человек.

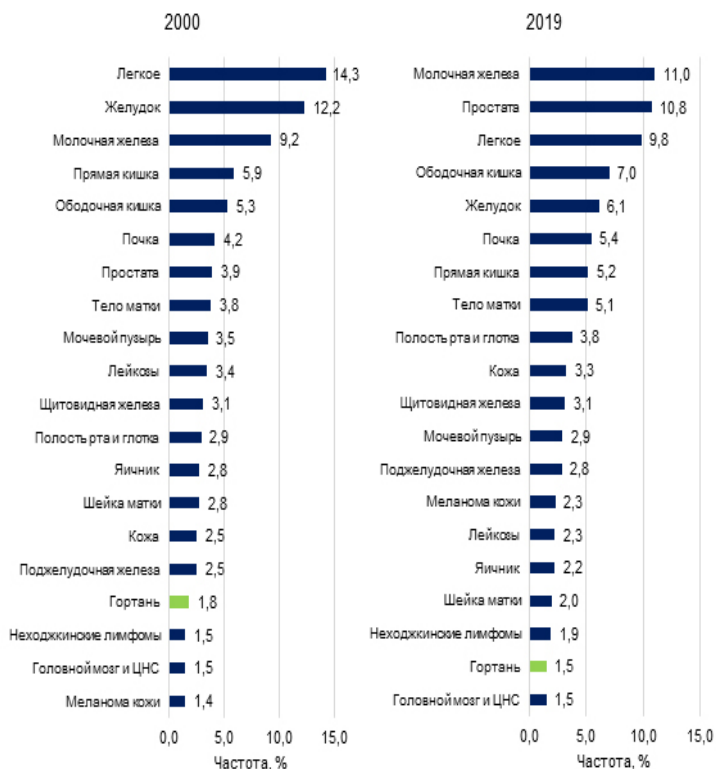


Рисунок 1. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Республики Беларусь в 2000 и 2019 гг. (исключая базалиому кожи)
 Figure 1. Structure of the morbidity rates of the malignant tumors in the population of the Republic of Belarus in 2000 and 2019 (excluding skin basal cell carcinoma)

В структуре онкологической заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста злокачественные новообразования гортани

в 2000 г. занимали 13-е место, в 2019 г. — 14-е (рисунок 2).

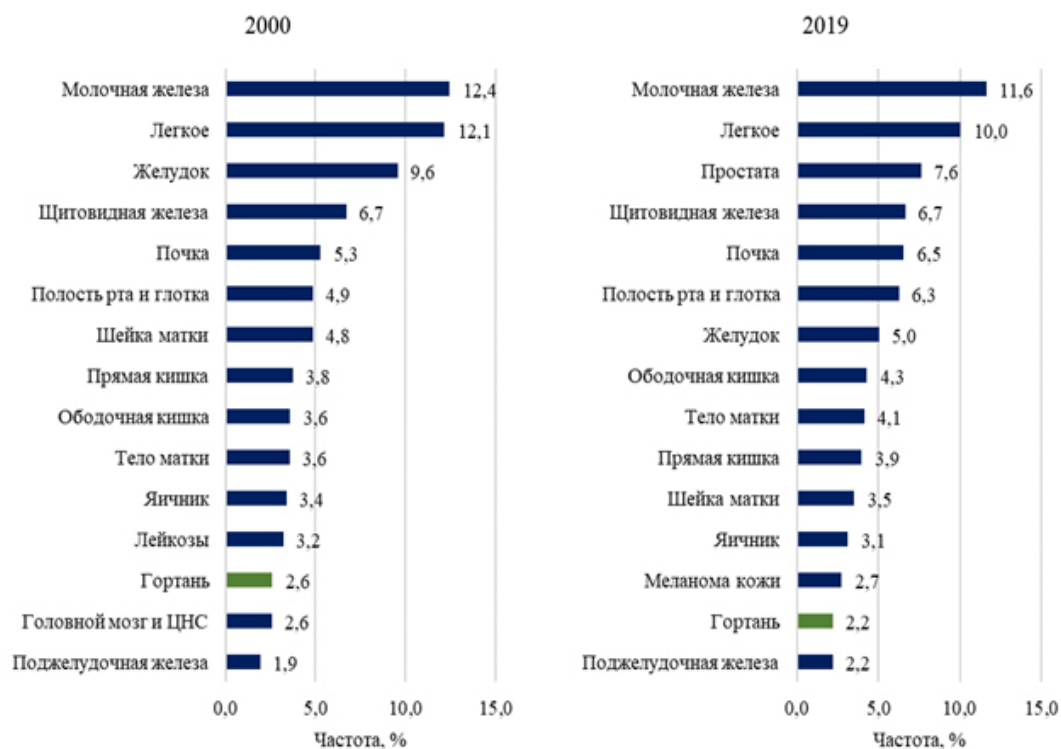


Рисунок 2. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями трудоспособного населения Республики Беларусь в 2000 и 2019 гг. (исключая базалиому кожи)

Figure 2. Structure of the morbidity rates of the malignant tumors in the working-age population of the Republic of Belarus in 2000 and 2019 (excluding skin basal cell carcinoma)

Анализ грубых интенсивных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями гортани (все население) за 2000–2019 гг. (рисунок 3) продемонстрировал увеличение частоты выявления новых случаев заболевания с 5,5 на 100 тыс. населения до 7,3 (темпы прироста составили +32,7 %). Стандартизованные показатели заболеваемости также увеличились: с 4,2 в 2000 г. до 5,8 — в 2019 г. (темпы прироста составили +38,1 %). Прирост грубых интенсивных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями связан с изменениями возрастной структуры населения страны, а рост стандартизованных — с воздействием эпидемиологических факторов риска. Среди трудоспособного населения за 20-летний период отмечается незначительное увеличение заболеваемости: с 4,0 на 100 тыс. населения в 2000 г. до 4,3 — в 2019 г. (темпы прироста составили +7,5 %).

Следует также отметить, что уровни заболеваемости мужского населения на

протяжении всего периода исследования были значительно выше, чем женского, а городских жителей — ниже сельских. Анализ двух пятилетних периодов (2000–2004 и 2015–2019 гг.) позволил определить, что суммарные грубые интенсивные показатели заболеваемости мужчин в среднем в 33,9 раза выше, чем среди женщин, уровни заболеваемости городских жителей в 1,7 раза ниже, чем среди сельских. Мужчины трудоспособного возраста в 38,3 раза чаще заболевают злокачественными новообразованиями гортани, чем женщины, а сельские жители — в 2 раза чаще, чем городские (рисунок 4). При сравнении уровней заболеваемости в 2000–2004 гг. и 2015–2019 гг. отмечен наибольший прирост среди жителей сельской местности: +32,9 % (все население) и +60,3 % (население трудоспособного возраста).

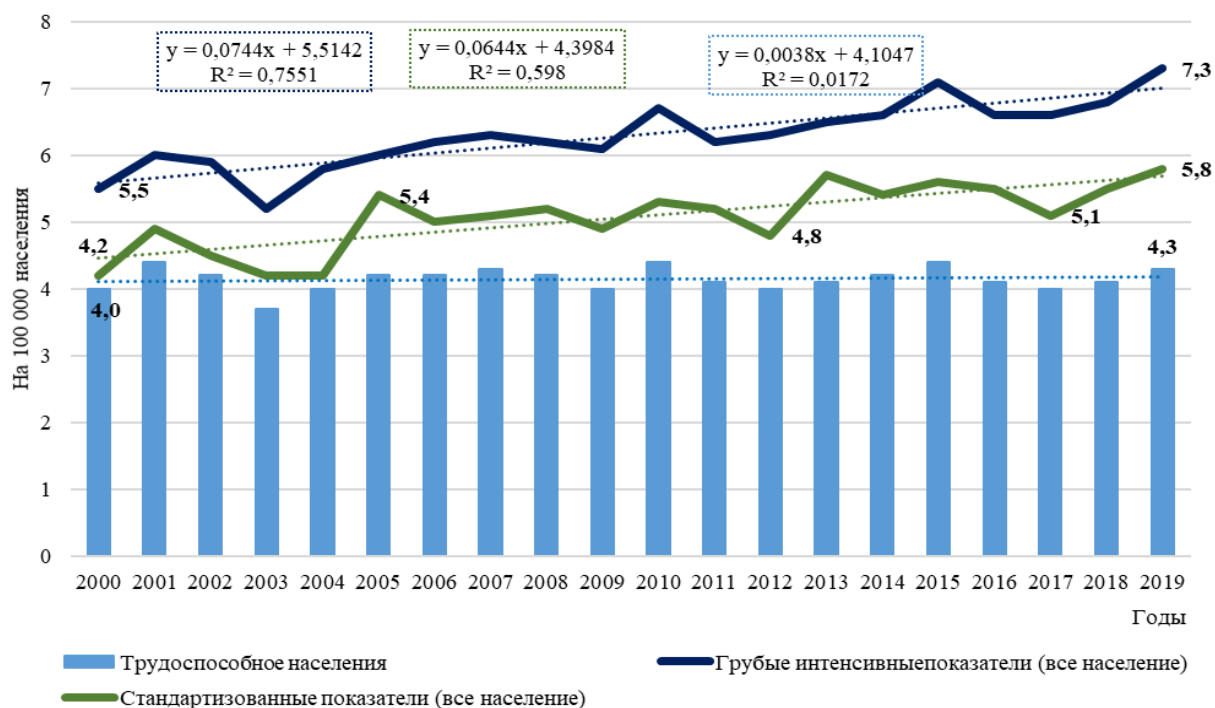


Рисунок 3. Динамика заболеваемости населения Республики Беларусь злокачественными новообразованиями гортани (на 100 тыс. населения), 2000–2019 гг.

Figure 3. Dynamics of the morbidity rates of the malignant tumors of the larynx in the population of the Republic of Belarus (per 100,000 population), 2000–2019

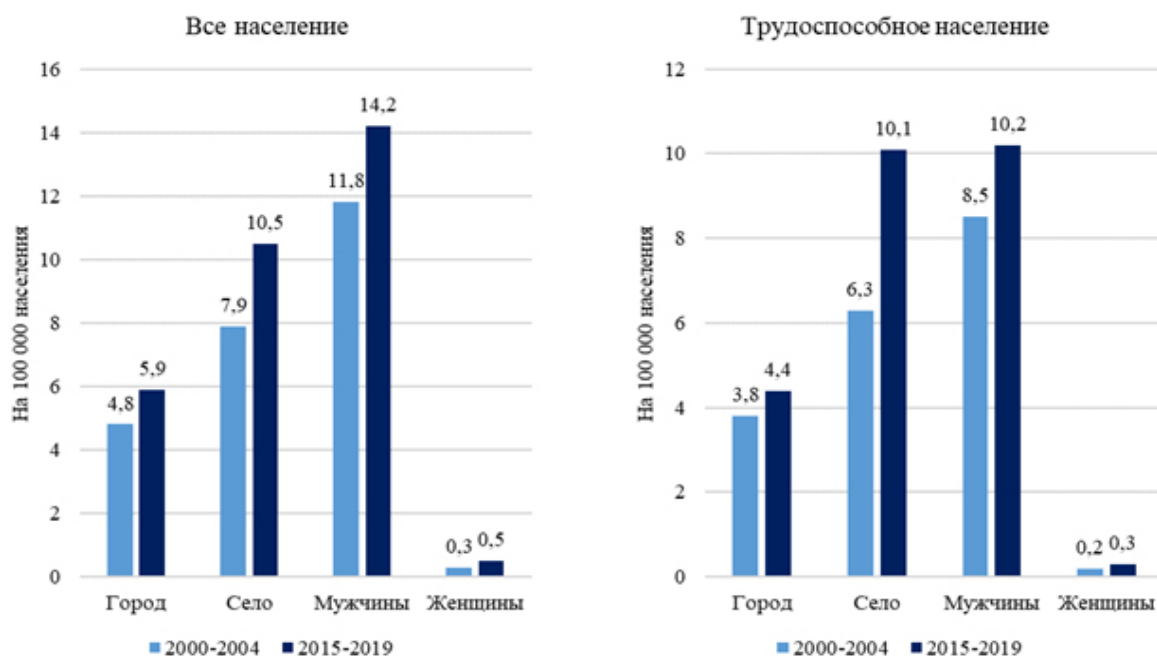


Рисунок 4. Заболеваемость населения Республики Беларусь злокачественными новообразованиями гортани (на 100 тыс. населения), 2000–2004 и 2015–2019 гг.

Figure 4. Morbidity rates in the population of the Republic of Belarus with malignant tumors of the larynx (per 100,000 population), 2000–2004 and 2015–2019

Доля своевременно установленных диагнозов злокачественного новообразования гортани (I–II стадия) в течение 2015–2019 гг. составляла 45–50 %. Доля случаев заболева-

ния, выявленных в IV стадии, стабильна и находится в пределах 20–25 %. Это соответствует показателю одногодичной летальности при раке гортани. Следует учитывать, что в большинстве наблюдений стадия установлена на основании данных клинического обследования. Реальная распространенность заболевания может отличаться в сторону большей доли III–IV стадии. Отсутствие положительной динамики для показателей своевременной диагностики делает актуальным совершенствование подходов к первичному выявлению злокачественного новообразования гортани. Показатель пятилетней скорректированной кумулятивной выживаемости при злокачественных заболеваниях гортани (все стадии) составляет около 60 %. В Беларуси состоят на учете более 3500 лиц с диагнозом злокачественного новообразования гортани. Более половины из них живут не менее 2 лет после завершения лечения. Эти пациенты имеют высокий риск рецидива заболевания, который может быть успешно излечен при своевременном выяв-

лении. Это накладывает дополнительную ответственность на врачей-оториноларингологов, которые контактируют с излеченным от злокачественного новообразования гортани. Оптимизация алгоритма диагностических мероприятий для таких пациентов позволила бы улучшить эффективность противоопухолевого лечения при рецидивах.

Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями гортани населения Республики Беларусь в разрезе регионов показал увеличение заболеваемости во всех областях в 1,2–1,3 раза, наибольшее увеличение заболеваемости было отмечено в г. Минске ($p < 0,001$), наименьшее — в Гродненской области ($p > 0,05$). Показатели заболеваемости статистически значимо ниже республиканского уровня зарегистрированы в г. Минске ($p < 0,001$), а заболеваемость жителей Минской, Гомельской и Гродненской областей превышает общереспубликанское значение ($p > 0,05$). Данные закономерности характерны и для населения трудоспособного возраста (рисунок 5).

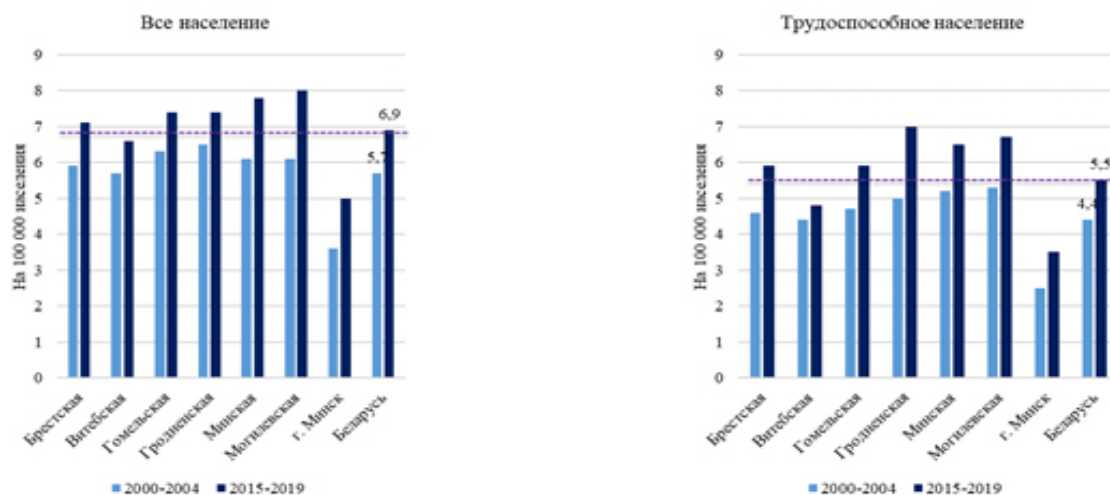


Рисунок 5. Заболеваемость населения Республики Беларусь злокачественными новообразованиями гортани (на 100 тыс. населения), 2000–2004 и 2015–2019 гг.

Figure 5. Morbidity rates in the population of the Republic of Belarus with malignant tumors of the larynx (per 100,000 population), 2000–2004 and 2015–2019

Установлено, что для злокачественных новообразований гортани характерны более высокие уровни заболеваемости сельских жителей по сравнению с городскими (рисунок 6), регистрируемые на протяжении обоих пятилетних периодов, причем в 2000–2004 гг. заболеваемость сельского населения была в 1,2–1,8 раза выше, чем городского, а в период с 2015 по 2019 гг. эти различия стали более выражены (1,7–2,0 раза).

В среднем по республике заболеваемость злокачественными новообразованиями гортани городских жителей увеличилась с 4,8 на 100 тыс. населения в 2000–2004 гг. до 5,9 — в 2015–2019 гг. (темпы прироста составил +22,9 %), а сельского населения — с 7,9 до 10,5 (темпы прироста составил +32,9 %). В Брестской ($p > 0,05$), Гомельской ($p > 0,05$), Минской ($p > 0,05$) и Могилевской ($p < 0,05$) областях изучаемый показатель выше респу-

бликанских значений среди городских жителей, в Витебской, Гомельской, Гродненской и Могилевской — среди сельских жителей ($p > 0,05$).

Отмечено значительное превалирование заболеваемости среди лиц мужского пола по сравнению с лицами женского пола в зависимости от региона республики (в 18,8 раза выше среди жителей Гродненской области и в 51,3 раза выше в Гомельской области). В 2015–2019 гг. в Гродненской ($p < 0,05$), Минской ($p < 0,05$) и Могилевской ($p < 0,001$) об-

ластях уровни заболеваемости мужчин превышают общереспубликанское значение, в г. Минске заболеваемость мужчин достоверно ниже, чем в целом по стране ($p < 0,05$). Среди жительниц Брестской, Витебской, Гродненской и Могилевской областей отмечены более высокие уровни заболеваемости, чем общереспубликанский показатель ($p > 0,05$). Заболеваемость женщин, проживающих в г. Минске, достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем в целом по стране (рисунок 7).

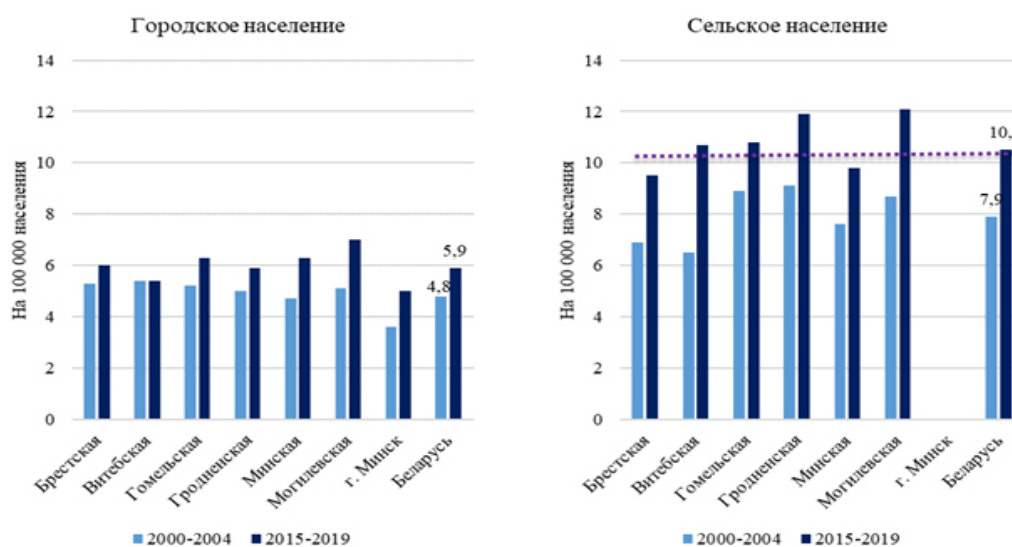


Рисунок 6. Заболеваемость городского и сельского населения Республики Беларусь злокачественными новообразованиями гортани (на 100 тыс. населения), 2000–2004 и 2015–2019 гг.
 Figure 6. Morbidity rates in the urban and rural population of the Republic of Belarus with malignant tumors of the larynx (per 100,000 population), 2000–2004 and 2015–2019

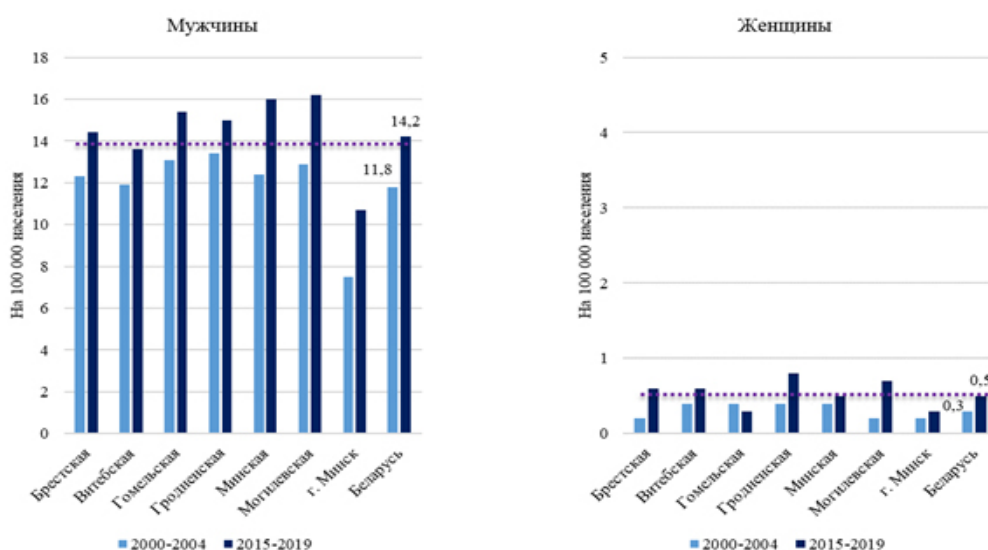


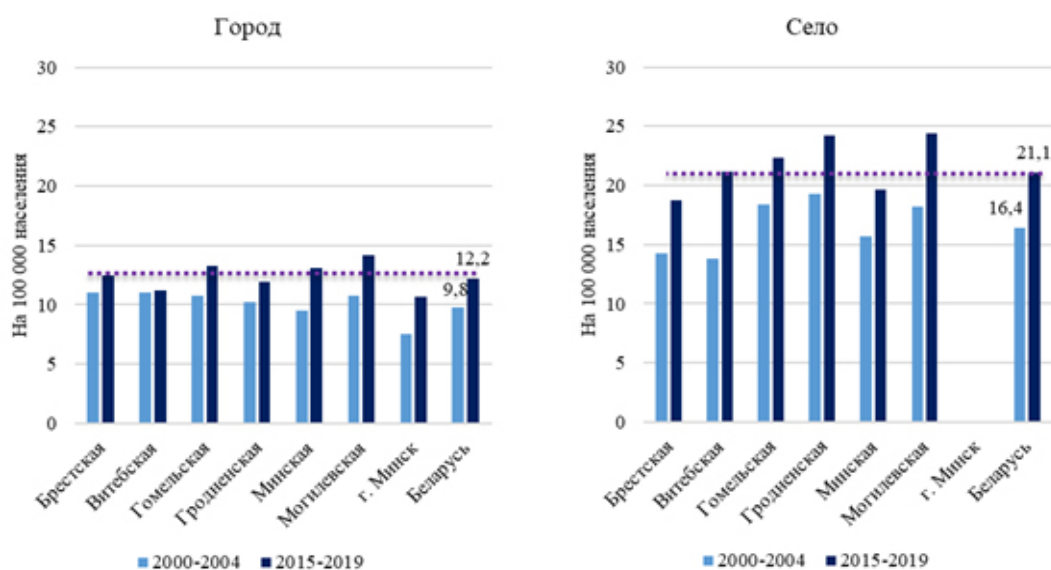
Рисунок 7. Заболеваемость мужского и женского населения Республики Беларусь злокачественными новообразованиями гортани (на 100 тыс. населения), 2000–2004 и 2015–2019 гг.
 Figure 7. Morbidity rates in the male and female population of the Republic of Belarus with malignant tumors of the larynx (per 100,000 population), 2000–2004 and 2015–2019

При сравнении двух пятилетних периодов (рисунок 8) отмечен рост заболеваемости злокачественными новообразованиями гортани как среди мужчин, проживающих в сельской местности, так и среди городских жителей. Темп прироста заболеваемости мужского населения городов колебался от +1,8 % в Витебской области до +42,7 % — в г. Минске. Среди сельских жителей темп прироста заболеваемости мужчин злокачественными новообразованиями гортани составил +53,6 %. Высокие показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями

гортани зарегистрированы среди мужчин, проживающих в сельской местности Могилевской и Гродненской областей ($p > 0,05$), среди городских жителей — в Гомельской и Могилевской ($p < 0,001$).

Среди жительниц городов наиболее высокие показатели заболеваемости в 2015–2019 гг. были выявлены в Витебской, Гродненской и Могилевской областях, среди сельских жительниц — во всех регионах, за исключением Гомельской и Минской областей, уровни заболеваемости были выше общереспубликанских.

Мужчины



Женщины

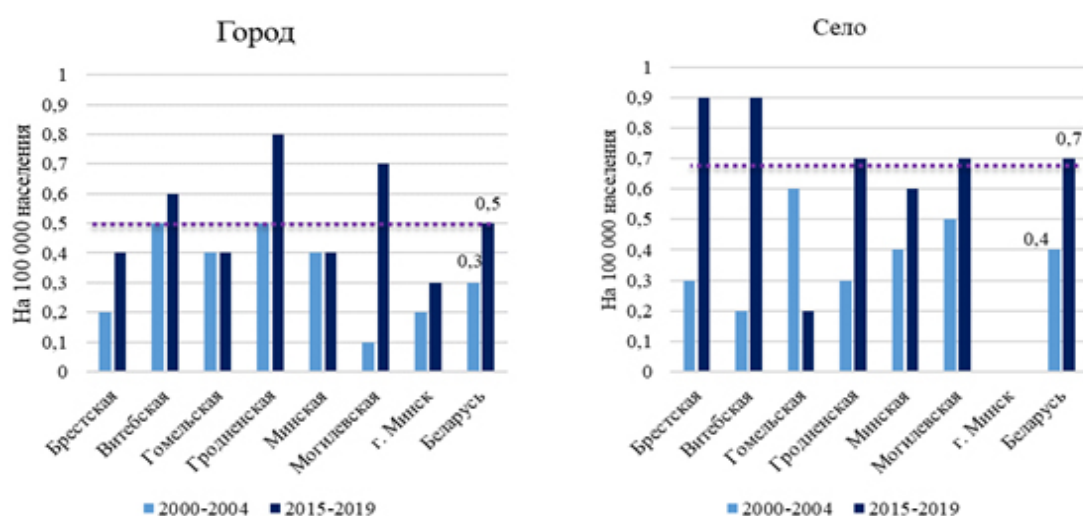


Рисунок 8. Заболеваемость злокачественными новообразованиями гортани среди лиц мужского и женского пола, проживающих в городской и сельской местности Республики Беларусь (на 100 тыс. населения), 2010–2014 и 2015–2019 гг.

Figure 8. Morbidity rates of the malignant tumors of the larynx in males and females living in urban and rural areas of the Republic of Belarus (per 100,000 population), 2010–2014 and 2015–2019

Выводы

1. За 2000–2019 гг. отмечен рост заболеваемости злокачественными новообразованиями гортани (с 5,5 на 100 тыс. населения в 2000 г. до 7,3 — в 2019 г.) среди всего населения, а также незначительное увеличение заболеваемости лиц трудоспособного возраста (с 4,0 до 4,3 на 100 тыс. населения). Анализ пятилетних периодов (2000–2004 и 2015–2019 гг.) показал, что суммарные грубые интенсивные показатели заболеваемости мужчин в среднем в 33,9 раза выше, чем среди женщин (среди трудоспособного населения — в 38,3 раза), уровни заболеваемости городских жителей в 1,7 раза ниже (среди трудоспособного — в 2 раза), чем среди сельских.

2. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями гортани населения Республики Беларусь в разрезе регионов показал, что во всех областях республики произошло увеличение показателей заболеваемости данной локализации в 1,2–1,3 раза, а среди трудоспособного населения — в 1,1–1,4 раза ($p < 0,05$). Темп прироста заболеваемости мужского населения городов колебался от +1,8 % в Витебской области до +42,7 % — в г. Минске, в то время как среди сельских жителей темп прироста заболеваемости мужчин составил +53,6 %. Отмечено значительное превалирование заболеваемости среди лиц мужского пола по сравнению с лицами женского

пола в зависимости от региона республики (в 18,8 раза выше среди жителей Гродненской области и в 51,3 раза выше в Гомельской области).

3. Наблюдаемый в последнее двадцатилетие рост заболеваемости злокачественными новообразованиями гортани диктует необходимость разработки мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с данной онкопатологией. Приведенные выше статистические данные свидетельствуют о необходимости принятия неотложных мер по организации своевременного выявления опухолей гортани. С целью привлечения внимания к проблемам ранней диагностики этой онкопатологии Европейское общество исследователей головы и шеи (EHNS) инициировало ежегодное проведение в третью неделю сентября Европейской недели ранней диагностики рака головы и шеи, начиная с 2013 г. В Республике Беларусь она проводится с 2014 г. Главная ее цель — повышение осведомленности населения и медицинских работников о злокачественных новообразованиях головы и шеи, мерах их профилактики, диагностики и лечения. Пациенты при этом имеют возможность узнать о мерах профилактики злокачественных новообразований головы и шеи, симптомах этих заболеваний, а также понять важность раннего обращения к врачу.

Список литературы

1. Cancer today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020 [Electronic resource]. World Health Organization. [date of access 2021 June 18]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Океанов АЕ и др. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2009–2018 гг. Минск: Национальная библиотека Беларуси; 2019. 442 с.
3. Key statistics about laryngeal and hypopharyngeal cancers. How common is laryngeal cancer? [Electronic resource]. [date of access 2021 June 18]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/laryngeal-and-hypopharyngeal-cancer/about/key-statistics.html>
4. Колядич ЖВ. Динамика заболеваемости раком гортани в Республике Беларусь в 2000–2019 гг. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2019; 3(10):245–257. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.10.3.048>
5. Deng Y, Wang M, Zhou L, Zheng Y, Li N, Tian T, et al. Global burden of larynx cancer, 1990–2017: estimates from the global burden of disease 2017 study. *Aging* (Albany NY). 2020 Feb 8;12(3):2545–2583. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.102762>
6. Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):31–50. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21386>
7. Obid R, Redlich M, Tomeh C. The Treatment of Laryngeal Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019 Feb;31(1):1–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.09.001>
8. Кожанов АА. Современные аспекты лечения и реабилитации больных при раке гортани. *Опухоли головы и шеи*. 2016;6(2):17–25. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2016-6-2-17-25>
9. Иванов СА, Шляга ИД, Грабарева ГЛ. Злокачественные опухоли ЛОР-органов в Гомельской области: характеристика контингента заболевших в 1998–2012 гг. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016;(3):85–91. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2016-13-3-18>
10. Татчихин ВВ, Шляга ИД, Медведева ЕП. Рак гортани, гортаноглотки и корня языка. Гомель: Гомельский государственный медицинский университет; 2008. 224 с.
11. Ланг ТА, Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2011. 480 с.
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998. 459 с.
13. Руководство по ранней диагностике рака [Электронный ресурс] Всемирная организация здравоохранения. [дата обращения 2021 июнь 18]. Режим доступа: <https://journal.gsmu.by/jour/about/submissions#authorGuidelines>

References

1. Cancer today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020 [Electronic resource]. World Health Organization. [date of access 2021 June 18]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Okeanov AE, Moiseev PI, Levin LF, Evmenenko AA, Ipaty TB. Cancer in Belarus. Figures and facts. Analysis of data of the Belarusian cancer register for 2009-2018. State Institution «National Library of Belarus»; 2019. 442 p. (In Russ.).
3. Key statistics about laryngeal and hypopharyngeal cancers. How common is laryngeal cancer? [Electronic resource]. [date of access 2021 June 18]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/laryngeal-and-hypopharyngeal-cancer/about/key-statistics.html>
4. Kolyadich ZhV. Laryngeal cancer incidence trends in the republic of Belarus in 2000-2019. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe*. 2019;10(3):245-257. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2020.10.3.048>
5. Deng Y, Wang M, Zhou L, Zheng Y, Li N, Tian T, et al. Global burden of larynx cancer, 1990-2017: estimates from the global burden of disease 2017 study. *Aging (Albany NY)*. 2020 Feb 8;12(3):2545-2583. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.102762>
6. Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):31-50. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21386>
7. Obid R, Redlich M, Tomeh C. The Treatment of Laryngeal Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019 Feb;31(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.09.001>
8. Kozhanov AL. Current aspects of treatment and rehabilitation of patients with pharyngeal cancer. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2016;6(2):17-25. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2016-6-2-17-25>
9. Ivanov SA, Shlyaga ID, Grabareva GL. Malignant tumors of ENT organs in Gomel region: Description of the patient cohort over 1998-2012. *Health and Ecology Issues*. 2016;(3):85-91. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2016-13-3-18>
10. Tatchikhin VV, Shlyaga ID, Medvedeva EP. Cancer of the larynx, laryngopharynx and tongue root. Gomel: Gomel State Medical University; 2008. 224 c. (In Russ.).
11. Lang TA, Sesik M. How to describe statistics in medicine. Annotated guide for authors, editors and reviewers translate from English. Moscow: Practical Medicine; 2011. 480 p. (In Russ.).
12. Glantz S. Biomedical statistics. Moscow: Practice; 1998. 459 p. (In Russ.).
13. Guide to cancer early diagnosis. [Electronic resource]. World Health Organization. [date of access 2021 June 18]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272264/9789244511947-rus.pdf>

Информация об авторах / Information about the authors

Шляга Ирина Дмитриевна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой оториноларингологии с курсом офтальмологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6849-2951>

e-mail: Irina.Shljaga@gmail.com

Колядич Жанна Викторовна, д.м.н., заведующая лабораторией онкопатологии головы и шеи с группой онкопатологии центральной нервной системы, ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3759-141X>

e-mail: janept@list.ru

Иванов Сергей Анатольевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры онкологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9256-2910>

Евмененко Аlesia Александровна, специалист по канцер-реестру, ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6335-1404>

Irina D. Shlyaga, PhD (Med), Associate Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology with the course of Ophthalmology, Gomel State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6849-2951>
e-mail: Irina.Shljaga@gmail.com

Zhanna V. Kaliadzich, DMedSc, Head of the Laboratory of Head and Neck Oncopathology with the Central Nervous System Oncopathology Group, Republican Scientific and Practical Center for Oncology and Medical Radiology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3759-141XX>

e-mail: janept@list.ru

Sergey A. Ivanov, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Oncology, Gomel State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9256-2910>

Alesia A. Yaumenenka, a cancer registry professional, N.N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6335-1404>

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Шляга Ирина Дмитриевна
e-mail: Irina.Shljaga@gmail.com

Irina D. Shlyaga
e-mail: Irina.Shljaga@gmail.com

Received / Поступила в редакцию 23.08.2021

Revised / Поступила после рецензирования 21.12.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021

УДК [57.083:351.77+614.71]

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-12>



Оценка микробного статуса объектов внутренней среды помещений учреждений здравоохранения 2-го класса чистоты

© А. И. Жабровская, О. А. Емельянова, Н. В. Дудчик

Научно-практический центр гигиены, г. Минск, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить объекты внутренней среды помещений учреждений здравоохранения 2-го класса чистоты по микробиологическим показателям.

Материалы и методы. Для взятия проб использовали методы смывов, прямого посева, мембранной фильтрации, инструментальный аспирационный метод. Микробный статус анализировали культуральными и биохимическими методами на питательных и дифференциально-диагностических средах с видовой идентификацией с помощью микробиологического анализатора. Фенотипические особенности изучали *in vitro* стандартными биохимическими и микробиологическими методами в соответствии с требованиями надлежущей лабораторной практики.

Результаты. Выполнены микробиологические исследования воздуха и объектов внутренней среды помещений учреждений здравоохранения 2-го класса чистоты (стоматологических кабинетов) для установления качественного и количественного состава микробиоты. По результатам таксономической идентификации установлено, что наиболее распространенными микроорганизмами воздуха являются бактерии рода *Staphylococcus*, *Micrococcus* и *Kocuria*, являющиеся постоянными обитателями кожных покровов человека.

Заключение. Полученные экспериментальные данные дают материал для изучения феномена модификации фенотипических свойств и использования на этапах выявления и составления профиля опасности и минимизации неопределенности в рамках концепции анализа микробиологического риска.

Ключевые слова: микроорганизмы, воздушная среда, контаминация, класс чистоты, анализ микробиологического риска.

Вклад авторов. Жабровская А.И., Емельянова О.А.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных; Дудчик Н.В.: обзор публикаций по теме статьи и проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы по заданию 03.01. «Изучить особенности микробиоты воздушной среды помещений организаций здравоохранения различных классов чистоты и разработать методику выполнения измерений количества микроорганизмов в воздухе» ОНТП «Гигиеническая безопасность».

Для цитирования: Жабровская АИ, Емельянова ОА, Дудчик НВ. Оценка микробного статуса объектов внутренней среды помещений учреждений здравоохранения 2-го класса чистоты. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(4):93–98. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-12>

Assessment of the microbial status of internal environment objects in second cleanliness class health care facilities

© Anastasia I. Zhabrouskaya, Olga A. Emeliyanova, Natallia V. Dudchik

Scientific and Practical Centre of Hygiene, Minsk, Belarus

ABSTRACT

Objective. To assess internal environment objects of second cleanliness class health care facilities according to microbiological standards.

Materials and methods. The methods of swabbing, direct seeding, membrane filtration and instrumental aspiration were used for sampling. The microbial status was analyzed by cultural and biochemical methods

on nutrient, differential and diagnostic media with species identification using the microbiological analyzer. The phenotypic features were studied *in vitro* by the standard biochemical and microbiological methods in accordance with the principles of good laboratory practice.

Results. The microbiological testing of indoor air and internal environment objects of second cleanliness class health care facilities (dental offices) was done to determine the qualitative and quantitative composition of the microbiota. As a result of the taxonomic identification, it has been found that the most common representatives of the air microbiota are *Staphylococcus*, *Micrococcus* and *Kocuria* bacteria, which are true residents of the human dermis.

Conclusion. The obtained data provide material for the study of the phenomenon of the modification of phenotypic properties and its use at the stages of hazard detection and profiling and for the minimization of uncertainty within the concept of microbial risk analysis.

Keywords: *microorganisms, air medium, contamination, cleanliness class, microbial risk analysis.*

Author contributions. Zhabrouskaya A.I., Emeljanova O.A.: research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data; Dudchik N.V.: reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. This study was conducted within the research work under assignment No.03.01. “To study microbial features of the air medium of various cleanliness class health care facilities and to develop a method to measure the number of microorganisms in the air under the technical planning standards “Hygienic safety”.

For citation: Zhabrouskaya AI, Emeljanova OA, Dudchik NV. Assessment of the microbial status of internal environment objects in second cleanliness class health care facilities. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):93–98. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-12>

Введение

В настоящее время возросла значимость исследований микробиоты воздушной среды в передаче инфекционного агента в учреждениях здравоохранения [1–4]. Все больше внимания уделяется вопросам оценки воздуха помещений, где оказывается медицинская помощь, по микробиологическим критериям безопасности. Помещения 2-го класса чистоты предназначены для проведения хирургических вмешательств, пребывания пациентов после хирургических операций. К данному классу относятся помещения для стоматологических манипуляций. Постоянная циркуляция патогенной и условно-патогенной микробиоты обуславливает связанный с этим феноменом потенциальный риск здоровью медицинского персонала и пациентов [5]. Микробиота полости рта характеризуется чрезвычайным качественным и количественным разнообразием, которое зависит от таких факторов, как возраст, качество питания, гигиена и состояние полости рта и др. В процессе лечения в воздух в виде биоаэрозоля могут попадать частицы слюны, гноя и слизи пациента, контаминированные микроорганизмами, в том числе резидентными представителями кожных покровов и слизистых оболочек человека [6]. Так как многие процедуры, выполняемые в стоматологических кабинетах, связаны с нарушением целостности слизистых и предусматри-

вают хирургическое вмешательство, важно максимально исключить возможность микробной контаминации раневых поверхностей. Среди микроорганизмов, попадающих в среду обитания человека, особенное внимание следует уделить микроорганизмам с модифицированными фенотипическими признаками, проявляющими устойчивость к антимикробным препаратам, дезинфицирующим средствам и ультрафиолетовому излучению, что является результатом воздействия биотических и абиотических факторов на популяцию микроорганизмов [5].

Таким образом, своевременная идентификация источников микробного загрязнения, а также контроль микробной контаминации воздуха помещений учреждений здравоохранения, в том числе 2-го класса чистоты, может обеспечить принятие необходимых мер, направленных на предупреждение осложнений, возникающих при оказании медицинской помощи, и является важным компонентом в системе мероприятий профилактики инфекционных заболеваний человека.

В ходе испытания определяли общее число микроорганизмов, общее количество микроскопических грибов и наличие бактерий *Staphylococcus aureus* в воздухе. Стафилококки являются одной из основных групп микроорганизмов в структуре возбудителей, ответственных за внутрибольничные

инфекции [2, 3]. Стабильная динамика количества заболеваний, в этиологии которых принимают участие стафилококки, может объясняться уменьшением активности антибактериальных препаратов по отношению к микроорганизмам и изменением свойств возбудителей, ослаблением иммунитета макроорганизма в условиях техногенного прессинга, в том числе с хронизацией болезни [2]. Несмотря на то, что в действующем законодательстве Республики Беларусь не предусмотрен контроль содержания микроскопических грибов в воздухе помещений учреждений здравоохранения, мы считаем целесообразным мониторинг данного биологического фактора для снижения возможности негативного влияния плесневых грибов на здоровье пациента и персонала.

Цель исследования

Оценить объекты внутренней среды помещений учреждений здравоохранения 2-го класса чистоты по микробиологическим показателям.

Материалы и методы

Выполнены микробиологические исследования воздуха и объектов внутренней среды помещений учреждений здравоохранения 2-го класса чистоты (стоматологических операционных) для установления качественного и количественного состава микробиоты. Отбор проб воздуха и смывов в помещениях выполняли до начала работы, а также во время работы стоматологических кабинетов в присутствии сотрудников учреждения здравоохранения и пациентов.

При определении общего количества микроорганизмов в воздухе использовали триптон-соевый агар (BiolLab, Венгрия). Для оценки содержания дрожжей и плесневых грибов — агар Сабуро с декстрозой (BiolLab, Венгрия), а для обнаружения *Staphylococcus aureus* — селективную агаризованную среду Байрд — Паркера с добавлением эмульсии яичного желтка и 2 % раствора теллурита калия (BiolLab, Венгрия). Чашки Петри с указанными питательными средами готовили накануне проведения отбора и хранили в холодильнике при температуре 5 ± 3 °C не более 18 ч.

Отбор проб воздуха осуществляли аспирационным способом с помощью пробоотборника SASSUPER 100 (PBIInternational, Италия), а также седиментационным способом на чашки Петри с питательными средами в течение 15 мин с последующим

пересчетом по правилу Омелянского. Для отбора проб воздуха пробоотборник либо чашки Петри с питательной средой помещали в центр помещения на высоту 1–1,5 м от пола. Объем отбираемого воздуха аспирационным методом составил 1000 л.

После отбора проб воздуха чашки Петри помещали в термостат и инкубировали 3 сут при температуре 30 ± 1 °C (чашки с триптон-соевым агаром), в течение 5 сут при температуре 22 ± 2 °C (чашки с агаром Сабуро с декстрозой), 3 сут при температуре 37 °C (чашки Петри с селективной агаризованной средой Байрд — Паркера).

Для получения дополнительных данных о бактериальной обсемененности внутренней среды помещения был проведен отбор смывов с оборудования, мебели и инвентаря с последующим обогащением и высевом на питательные среды. Часть смывной жидкости предварительно переносили в бульон Эвгон и инкубировали 24 ч при температуре 37 °C для нейтрализации остаточного антимикробного действия дезинфицирующих средств, которыми могли быть обработаны исследуемые поверхности, а также накопления искомых микроорганизмов. Смывную жидкость высевали штрихом на чашки Петри, содержащие триптон-соевый агар для получения данных об общем микробном загрязнении и инкубировали 72 ч при температуре 30 ± 1 °C.

Изоляты микроорганизмов, полученные при мониторинге воздуха помещений учреждений здравоохранения, были исследованы на видовую принадлежность, наличие потенциала агрессии: устойчивости к антибиотикам, дезинфицирующим средствам и ультрафиолетовому излучению, а также к пленкообразованию.

Для определения чувствительности к антибиотикам использовали диско-диффузионный метод. На поверхность триптон-соевого агара в чашке Петри наносили бактериальную суспензию, эквивалентную стандарту мутности 0,5 по McFarland, и затем помещали диски, содержащие определенное количество антибиотика ампициллина.

Оценку устойчивости бактерий к обработке ультрафиолетом проводили с использованием настенных облучателей ОБН-150, расстояние до источника ультрафиолета составляло 75 см. Подготовку чашек Петри с исследуемыми микроорганизмами осуществляли путем помещения 0,1 мл суспензии суточной культуры бактерий в концентрации 10^2 – 10^3 КОЕ/мл на поверхность триптон-со-

евого агара с последующим распределением их по поверхности питательной среды. Подготовленные чашки с исследуемыми бактериями обрабатывали ультрафиолетом 10 мин, а затем инкубировали при температуре 37 ± 1 °С в течение 24 ч.

Количественное изучение способности к пленкообразованию микроорганизмов, выделенных из воздуха помещений организаций здравоохранения различных классов чистоты, проводили планшетным методом. Интерпретацию степени пленкообразования проводили в соответствии с общепринятым критерием *Stepanovic* [5, 7].

Исследование устойчивости к дезинфицирующим средствам изолятов микроорганизмов, выделенных из воздуха помещений организаций здравоохранения различных классов чистоты, проводили количественным суспензионным методом с белковой нагрузкой [8, 9]. Для проведения исследования использовали суточные культуры микроорганизмов. Готовили суспензии бактерий плотностью 10^9 КОЕ/мл в стерильном физиологическом растворе с добавлением 20 % лошадиной сыворотки. Для подтверждения антимикробной эффективности растворов дезинфицирующих средств использовали типовые штаммы микроорганизмов *E. coli* ATCC 11229 и *S. aureus* ATCC 6538. Дезинфицирующие средства, использованные в исследовании, различались по составу, времени экспозиции, назначению и режимам применения; они прошли Государственную регистрацию и применяются в учреждениях здравоохранения.

Результаты и обсуждение

По окончании инкубирования для определения общего количества микроорганизмов в воздухе проводили подсчет всех выросших колоний микроорганизмов на поверхности триптон-соевого агара.

Анализ полученных данных показал, что среднее количество микроорганизмов в воздухе до начала работы составило $193,0 \pm 5,7$ КОЕ/м³ (при отборе аспирационным способом) и $52,0 \pm 0,0$ КОЕ/м³ (при отборе седиментационным способом с последующим пересчетом по правилу Омелянского). Во время работы в помещении среднее количество микроорганизмов в воздухе возросло до $243 \pm 18,4$ КОЕ/м³ (аспирационный способ) и до $208,0 \pm 0,0$ КОЕ/м³ (седиментационный способ). Из приведенных данных видно, что при отборе аспирационным методом результаты оказались более информативными.

Рост плесневых грибов и золотистого стафилококка на чашках Петри с агаром Сабу-ро и средой Байрд — Паркера не отмечался.

Все колонии микроорганизмов на чашках Петри были проанализированы по морфологическим признакам и отобраны наиболее типичные представители микробиоты воздушной среды. Колонии окрашивали по Граму и микроскопировали, после чего проводили идентификацию их видовой принадлежности с использованием автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 compact (bioMerieux, Франция), позволяющего проводить биохимическую идентификацию грамотрицательных палочек, грамположительных кокков, анаэробных бактерий, коринбактерий, лактобактерий, бацилл, грибов (более 450 таксонов).

По результатам проведенной видовой идентификации изолятов, полученных при мониторинге воздуха, было установлено, что все анализируемые бактерии представляют собой грамположительные кокки и относятся к видам *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Kocuriar hizophila*, *Kocuria varians*, *Micrococcus luteus*, *Leuconostoc mesenteroides ssp cremoris*. Данные микроорганизмы являются постоянными обитателями кожных покровов человека, ротовой полости, могут обитать в почве, воде.

Исследование устойчивости к антибиотикам данных изолятов к ампицилину показало, что для микроорганизмов видов *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *K. rhizophila*, *K. varians* и *M. luteus* наблюдалось ингибирование роста на питательной среде при использовании диска, содержащего 10 мкг ампициллина. Для бактерии *L. mesenteroides ssp cremoris* зона ингибирования роста отсутствовала, что обусловлено ее природной устойчивостью к данному антибиотику.

Наиболее выраженная способность к образованию биопленок была выявлена у штаммов *S. haemolyticus* и *L. mesenteroides ssp cremoris*. Для бактерии *K. rhizophila* данное свойство не было установлено. Остальные штаммы характеризовались умеренным образованием биопленок.

Эффективность инактивации клеток бактерий при обработке ультрафиолетовым излучением в течение 10 мин для всех исследованных изолятов, кроме *M. luteus*, составила 100,0 %, что свидетельствовало об отсутствии устойчивости данных микроорганизмов к ультрафиолету. Для штамма *M. luteus* после обработки отмечался рост ко-

лоний на чашках Петри в количестве 22,7 % от изначальной микробной нагрузки.

Дезинфицирующие средства для экстренной дезинфекции и дезинфекции кожных покровов на основе изопропилового спирта, этанола и производных гуанидина, а также средства для дезинфекции поверхностей на основе производных гуанидина, перекиси водорода и бензалкониум хлорида показали высокую эффективность инактивации изученных нами изолятов, кроме *M. luteus*. Фактор редукции для данных штаммов составил более 6 log₁₀. Для изолята *M. luteus* была выявлена устойчивость к средству для дезинфекции кожных покровов, содержащему в составе 30 % изопропилового спирта, 5 % производного бигуанидина и бензалкониум хлорид — экспозиция при рекомендованном производителем режиме (концентрация средства — 100 %, температура — 20 °С, время выдержки — 30 с) приводила к гибели 2,5 log₁₀.

При высеве смывной жидкости с объектов внутренней среды без обогащения умеренный рост микроорганизмов отмечался только для смыва с ручки входа в операционную. Рост колоний в смывах с остальных исследованных поверхностей, включающих мебель и элементы медицинского оборудования для стоматологии, не отмечался. После инкубирования в течение 24 ч в бульоне Эвгон, который обладает нейтрализующими свойствами в отношении дезинфицирующих средств, для всех исследованных объектов,

контактирующих с кожными покровами и слизистыми человека, таких как несъемный слюноотсос, кушетка, ручка двери, стоматологическое кресло, наблюдался обильный рост микроорганизмов. В смывах с поверхностей наконечника несъемного пылесоса и светодиодной лампы микроорганизмы не выявлялись.

Заключение

Выполнены микробиологические исследования воздуха и объектов внутренней среды помещений учреждений здравоохранения 2-го класса чистоты для установления качественного и количественного состава микробиоты.

По результатам проведенной видовой идентификации установлено, что наиболее распространенными микроорганизмами воздуха являются бактерии рода *Staphylococcus*, *Micrococcus* и *Cocuria*, являющиеся постоянными обитателями кожных покровов человека.

Таким образом, несмотря на то, что все выделенные из проб воздуха микроорганизмы относились к группе условно-патогенных бактерий, необходимо контролировать их содержание во внутренней среде помещений учреждений здравоохранения, где могут проводиться хирургические вмешательства либо находятся пациенты с ослабленной иммунной системой.

Список литературы

- Haddad N, Johnson N, Kathariou S, Métris A, Phister T, Pielaat A, et al. Next generation of microbiological risk assessment: Potential of omics data for hazard characterization. *Int. J. of Food Microbiol.* 2018;(287):28-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.04.015>
- Lax S, Sangwan N, Smith D, Larsen P, Handley KM, Richardson M, et al. Bacterial colonization and succession of hospital-associated microbiota. *Sci Transl Med.* 2017; 9(391): eaah6500. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah6500>
- Fateme Bolookat, Mohammad Sadegh, Hassan van Sasan, Faridic Mostafa Hadei. Assessment of bioaerosol particle characteristics at different hospital wards and operating theaters: a case study in Tehran. *MethodsX.* 2018;(5):1588-1596. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mex.2018.11.021>
- Vouga M, Greub G. Emerging bacterial pathogens: the past and beyond. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(1):12-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.10.010>
- Ximenes E, Hoagland L, Ku S, Li X. Human pathogens in plant biofilms: formation, physiology, and detection. *Biotechnol Bioeng.* 2017;114(7):1403-1418. DOI: <https://doi.org/10.1002/bit.26247>
- Dudchik NV, Sychik SI, Nezhvinskaya OE, Kolomiets ND, Fedorenko EV, Drozdova EV, et al. Bacterial profiles and phenotypic biomarkers of microbiota isolates in habitat: hazard identification factors. *Health Risk Analysis.* 2020;(2):92-100. DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.10.eng>
- Дудчик НВ, Емельянова ОА, Жабровская АИ, Науменко СА. Характеристика микробиоты воздушной среды помещений учреждений здравоохранения различных классов чистоты. *Здоровье и окружающая среда.* 2019;(29):10-11. (in Russ).
- Nakayama T, Tuyet Hoa TT, Harada K, Warisaya M. Water metagenomic analysis reveals low bacterial diversity and the presence of antimicrobial residues and resistance genes in a river containing wastewater from backyard aquacultures in the Mekong Delta. *Vietnam, Environ Pollution.* 2017;(222):294-306. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.12.041>
- Brauner A, Fridman O, Gefen O, Balaban NQ. Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment. *Nat Rev Microbiol.* 2016;(14):320-330. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.34>
- Мельникова ЛА, Дудчик НВ, Коломиец НД. Изучение эффективности различных методов дезобработки. *Хранение и переработка сельхозсырья.* 2003;(8):98.

References

- Haddad N, Johnson N, Kathariou S, Métris A, Phister T, Pielaat A, et al. Next generation of microbiological risk assessment: Potential of omics data for hazard characterization. *Int J of Food Microbiol.* 2018;(287):28-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.04.015>
- Lax S, Sangwan N, Smith D, Larsen P, Handley KM, Richardson M, et al. Bacterial colonization and succession of hospital-associated microbiota. *Sci Transl Med.* 2017; 9(391): eaah6500. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah6500>
- Fatemeh Bolookat, Mohammad Sadeqh, Hassan van Sasan, Faridic Mostafa Hadei. Assessment of bioaerosol particle characteristics at different hospital wards and operating theaters: a case study in Tehran. *MethodsX.* 2018;(5):1588-1596. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mex.2018.11.021>
- Vouga M, Greub G. Emerging bacterial pathogens: the past and beyond. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016;22(1):12-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.10.010>
- Ximenes E, Hoagland L, Ku S, Li X. Human pathogens in plant biofilms: formation, physiology, and detection. *Biotechnol. Bioeng.* 2017;114(7):1403-1418. DOI: <https://doi.org/10.1002/bit.26247>
- Dudchik NV, Sychik SI, Nezhvinskaya OE, Kolomiets ND, Fedorenko EV, Drozdova EV, et al. Bacterial profiles and phenotypic biomarkers of microbiota isolates in habitat: hazard identification factors. *Health Risk Analysis.* 2020;(2):92-100. DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.10.eng>
- Dudchik NV, Zhabrouskaya AI, Emeliyanova OA, Naumenko SA. Characteristics of the microbiota of the air of health care institutions of various purity classes. *Health and Environment.* 2019;(29):10-11. (in Russ).
- Nakayama T, Tuyet Hoa TT, Harada K, Warisaya M. Water metagenomic analysis reveals low bacterial diversity and the presence of antimicrobial residues and resistance genes in a river containing wastewater from backyard aquacultures in the Mekong Delta. *Vietnam, Environ Pollution.* 2017;(222):294-306. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.12.041>
- Brauner A, Fridman O, Gefen O, Balaban NQ. Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment. *Nat Rev Microbiol.* 2016;(14):320-330. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.34>
- Melnikova LA, Dudchik NV, Kolomiets ND. Study of the effectiveness of various disinfection methods. *Storage and processing of agricultural raw materials.* 2003;(8):98. (in Russ).

Информация об авторах / Information about the authors

Жабровская Анастасия Ивановна, биолог лаборатории микробиологии, РУП «Научно-практический центр гигиены»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9990-8163>

e-mail: micro_sanitary@rspch.by;

zh_anastasia_92@mail.ru

Емельянова Ольга Андреевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории микробиологии, РУП «Научно-практический центр гигиены»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6853-3431>

e-mail: micro_sanitary@rspch.by

Дудчик Наталья Владимировна, д.б.н., доцент, заведующий лабораторией микробиологии, РУП «Научно-практический центр гигиены»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5877-9307>

e-mail: micro_sanitary@rspch.by;

n_dudchik@mail.ru;

n_dudchik@tut.by

Anastasia I. Zhabrouskaya, biologist at the Microbiology Laboratory, Scientific and Practical Center of Hygiene
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9990-8163>

e-mail: micro_sanitary@rspch.by;

zh_anastasia_92@mail.ru

Olga A. Emeliyanova, PhD (Biol), senior researcher at the Microbiology Laboratory, Scientific and Practical Center of Hygiene

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6853-3431>

e-mail: micro_sanitary@rspch.by

Natallia V. Dudchik, DBiolSc, Associate professor, Head of the Microbiology Laboratory, Scientific and Practical Center of Hygiene

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5877-9307>

e-mail: micro_sanitary@rspch.by;

n_dudchik@mail.ru;

n_dudchik@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Жабровская Анастасия Ивановна

e-mail: micro_sanitary@rspch.by;

zh_anastasia_92@mail.ru

Anastasia I. Zhabrouskaya

e-mail: micro_sanitary@rspch.by;

zh_anastasia_92@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 26.08.2021

Revised / Поступила после рецензирования 15.11.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021

УДК 616.151.5

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-13>



Интегративный показатель агрегации тромбоцитов при интенсивной терапии пациентов с инфекцией COVID-19

© А. В. Марочков¹, А. Л. Липницкий¹, А. Г. Старовойтов²,
О. В. Дозорцева¹, В. А. Ливинская³

¹Могилевская областная клиническая больница, г. Могилев, Беларусь

²Могилевская областная станция переливания крови, г. Могилев, Беларусь

³Белорусско-Российский университет, г. Могилев, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести сравнительный анализ изменений показателей агрегации тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19 на фоне проводимой антикоагулянтной терапии и определить эффективность применения интегративного показателя агрегации тромбоцитов.

Материалы и методы. В исследование было включено 34 пациента с подтвержденной инфекцией COVID-19 (группа 1). С целью сравнения полученных результатов в группу 2 (n = 30) были включены здоровые лица женского пола. Определяли следующие параметры агрегации тромбоцитов: степень, время, скорость и площадь агрегации (до наступления ее максимальной степени).

Результаты. Наилучшим среди всех показателей агрегации тромбоцитов для диагностики наличия у пациента инфекции COVID-19 по критерию Хосмера — Лемешова является площадь агрегации: с индуктором аденозиндифосфатом (АДФ) — 0,3 мкг/мл (Хи-квадрат = 9,481, p = 0,303); АДФ — 1,25 мкг/мл (Хи квадрат = 12,577, p = 0,127); АДФ — 2,5 мкг/мл (Хи-квадрат = 6,226, p = 0,622); адреналином — 2,5 мкМ (Хи-квадрат = 7,367, p = 0,498); адреналином — 5 мкМ (Хи-квадрат = 6,824, p = 0,556).

Заключение. Площадь агрегации является информативным интегративным показателем, позволяющим количественно оценить степень агрегации при лечении гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с инфекцией COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, тромбоциты, агрегация тромбоцитов, гиперкоагуляция, коагуляционное равновесие.

Вклад авторов. Марочков А.В., Липницкий А.Л., Старовойтов А.Г.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных; Дозорцева О.В., Ливинская В.А.: статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Марочков АВ, Липницкий АЛ, Старовойтов АГ, Дозорцева ОВ, Ливинская ВА. Интегративный показатель агрегации тромбоцитов при интенсивной терапии пациентов с инфекцией COVID-19. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(4):99–107. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-13>

Integrative parameter of platelet aggregation in intensive care of COVID-19 patients

© Aliaksei V. Marochkov¹, Artur L. Lipnitski¹, Aliaksandr G. Starovoitov²,
Volha U. Dazortsava¹, Viktoryia A. Livinskaya³

¹Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Belarus

²Mogilev Regional Blood Transfusion Station, Mogilev, Belarus

³Belarusian-Russian University, Mogilev, Belarus

ABSTRACT

Objective. To conduct a comparative analysis of changes in platelet aggregation parameters in COVID-19 patients which are related to anticoagulant therapy and to determine the effectiveness of the integrative parameter of platelet aggregation.

Materials and methods. 34 patients with confirmed COVID-19 (group 1) were included into the study. To compare the obtained results, healthy females were included into group 2 (n = 30). The following parameters of aggregation were determined: degree, time, rate and area of aggregation (until its maximum degree).

Results. The area of aggregation is the best among all the parameters of platelet aggregation to diagnose COVID-19 in patients according to the Hosmer-Lemeshow test: with an ADP inducer — 0.3 µg/ml (Chi-square = 9.481, p = 0.303); ADP — 1.25 µg/ml (Chi square = 12.577, p = 0.127); ADP — 2.5 µg/ml (Chi-square = 6.226, p = 0.622); adrenaline — 2.5 µM (Chi-square = 7.367, p = 0.498); adrenaline — 5 µM (Chi-square = 6.824, p = 0.556).

Conclusion. The area of aggregation is an informative integrative parameter that allows to quantify the degree of aggregation in the treatment of hypercoagulation syndrome in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, platelets, platelet aggregation, hypercoagulation, coagulation balance.

Author contributions. Marochkov A.V., Lipnitski A.L., Starovoitov A.G.: research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data; Dazortsava V.U., Livinskaya V.A: statistical data processing, editing, discussing data.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Marochkov AV, Lipnitski AL, Starovoitov AG, Dazortsava VU, Livinskaya VA. Integrative parameter of platelet aggregation in intensive care of COVID-19 patients. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):99–107. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-13>

Введение

Нарушение коагуляции является очень частым синдромом инфекции COVID-19, который приводит как к различным кровотечениям, так и гиперкоагуляции и тромбозам [1–3]. В связи с этим проблеме коагуляционного равновесия при интенсивной терапии пациентов с инфекцией COVID-19 уделяется большое значение [4].

На данный момент установлено, что большая роль в развитии синдрома гиперкоагуляции у пациентов с инфекцией COVID-19 уделяется тромбоцитам и содержанию в плазме фибриногена, D-димеров и фактора Виллебранда [2]. Изменение уровня данных показателей может привести к дисбалансу между прокоагулянтными и антикоагулянтными факторами. Влияние данных факторов подтверждается наличием в альвеолярных капиллярах пациентов с инфекцией COVID-19 большого количества тромбоцит-фибриновых тромбов [5].

Профилактике и лечению синдрома гиперкоагуляции у пациентов с инфекцией COVID-19 уделяется самое большое внимание [6]. Но необходимо ли отдельное терапевтическое воздействие на тромбоцитарное звено коагуляционного равновесия у данных пациентов, не определено. При этом имеются исследования, показывающие большое влияние тромбоцитопении на летальность у пациентов с инфекцией COVID-19 [7].

Основным методом, выявляющим изменение функциональных свойств тромбоци-

тов, является исследование их агрегации с применением индукторов АДФ, адреналина и коллагена [8, 9]. Данный метод позволяет качественно и количественно оценить влияние инфекции COVID-19 и адекватность проводимой лекарственной терапии на агрегационную способность тромбоцитов. Недостатком данного метода является определение большого числа показателей и отсутствие единого интегративного показателя, который бы количественно описывал только агрегацию тромбоцитов. В настоящее время имеются единичные исследования, где анализируется особенность агрегации тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19 [10].

Цель исследования

Провести сравнительный анализ изменений показателей агрегации тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19 на фоне проводимой антикоагулянтной терапии и определить эффективность применения интегративного показателя агрегации тромбоцитов.

Материалы и методы

Проведено пилотное нерандомизированное проспективное клиническое исследование, которое было одобрено комитетом по этике УЗ «Могилевская областная клиническая больница». В группу 1 было включено 34 пациента с подтвержденной инфекцией COVID-19, которые находились на лечении в

отделениях интенсивной терапии в УЗ «Могилевская областная клиническая больница» с 19 марта по 1 декабря 2020 г.

Общая характеристика пациентов группы 1: 16 (47 %) мужчин и 18 (53 %) женщин, возраст — 67 (50,5; 69,5) лет, масса тела — 93 (77,5; 101,5) кг, рост — 167 (164; 170) см, индекс массы тела — 31,9 (27,3; 37,4) кг/м². Кроме основной патологии у пациентов сопутствующими заболеваниями были: у 16 пациентов (47 %) — ИБС и артериальная гипертензия, у 10 (29 %) — сахарный диабет 2 типа, у 4 пациентов (12 %) — инфаркт мозга и у 3 пациентов (9 %) — тромбоз легочной артерии.

Диагноз COVID-19 инфекции был подтвержден методом ОТ-ПЦР и (или) наличием специфических иммуноглобулинов М в плазме крови. При КТ органов грудной клетки были выявлены характерные патогномичные изменения: диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями. Все пациенты поступали в отделение интенсивной терапии с умеренной или тяжелой степенью дыхательной недостаточности (согласно Берлинскому определению и классификации). Респираторную аппаратную поддержку получали 23 (68 %) пациента, 11 (32 %) пациентов — высокопоточковую оксигенотерапию (более 10 л/мин). В отделении интенсивной терапии из 34 пациентов 14 человек умерли, 20 пациентов были переведены в терапевтические отделения.

Всем пациентам проводилось лечение инфекции COVID-19 согласно действующим протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Назначалась антикоагулянтная терапия (нефракционированный или низкомолекулярные гепарины), а также антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель) по основному и сопутствующему заболеваниям.

Исследование агрегации тромбоцитов проводилось однократно в 1–3-и сут от поступления пациентов в отделение интенсивной терапии. Для исследования был использован автоматический анализатор агрегации тромбоцитов AP 2110 (ЗАО «СОЛАР», Минск, Республика Беларусь), который предназначен для исследования *in vitro* агрегационных свойств тромбоцитов турбидиметрическим методом. Принцип данного метода — исследование процесса агрегации тромбоцитов, индуцируемого добавлением к богатой тромбоцитами исследуемой плазме стандартного количества

агониста агрегации тромбоцитов (индуктора), который регистрируется фотометрически по снижению оптической плотности [9]. Каждое исследование включало определение агрегации тромбоцитов пациента с тремя индукторами: АДФ в четырех концентрациях (0,3 мкг/мл, 0,6 мкг/мл, 1,25 мкг/мл, 2,5 мкг/мл), адреналином в двух концентрациях (2,5 мкМ и 5,0 мкМ) и коллагеном (2 мг/мл). Исследование проводилось с каждым индуктором в течение 10 мин. По результатам исследования выстраивалась агрегатограмма и высчитывались следующие параметры агрегации: степень агрегации (%) — максимальный уровень относительного светопропускания плазмы после внесения индуктора агрегации; время агрегации (с) — время, соответствующее максимальной степени агрегации с момента введения индуктора; скорость агрегации (%/мин) — изменение относительного светопропускания плазмы после внесения индуктора агрегации, измеряется на отрезке длиной 30 с от точки минимального светопропускания латентного периода агрегации.

Также нами рассчитывался новый показатель — площадь подкривой оптической плотности до максимума агрегации (площадь агрегации тромбоцитов). Площадь агрегации характеризует первичную агрегацию тромбоцитов без учета последующей дезагрегации. Для расчета площади агрегации использовалась программа из модуля «Scikit-learn» для языка программирования Python. За единицу измерения данного показателя была принята условная единица (усл. ед. = % × мин).

С целью сравнения полученных результатов агрегации нами была сформирована группа 2 (группа сравнения, n = 30), в которую были включены практически здоровые лица женского пола в возрасте 18–40 лет, которым выполнялось исследование агрегации тромбоцитов по поводу бесплодия. В данной группе обследуемым не проводилась антикоагулянтная и антиагрегантная терапия.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы «Statistica», 7.0 (StatSoftInc., США). Проверку данных на нормальность распределения проводили с использованием теста Шапиро — Уилка (Shapiro — Wilk test).

При нормальном распределении данные представляли в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). В случае, если распределение в группах отличалось от

нормального, применяли методы описательной статистики: медиана (Me) и квартили (25 %; 75 %). Для оценки значимости отличий двух независимых групп использовали критерий Манна — Уитни (Mann — Whitney U-test). Для оценки существенности связи между показателями агрегации и площадью рассчитывались коэффициенты корреляции Спирмена (Spearman rank R).

Для оценки апостериорной вероятности диагностирования у пациента инфекции COVID-19 использовали метод бинарной логистической регрессии, оценивались парные коэффициенты вида:

$$\log(P / (1 - P)) = \beta_0 + \beta_1 X$$

где $P = P(Y = 1)$ — условная вероятность;

Y — бинарная переменная, отвечающая за соответствующую группу.

Так, если $Y = 1$, пациент относился к группе 1, и $Y = 0$, если к контрольной группе. В качестве предиктора X логистических регрессий рассматривались показатели агрегации с различными индукторами. Общую оценку согласия модели и реальных данных проводили с использованием теста согласия Хосмера — Лемешова.

Для статистически достоверных моделей проводился ROC-анализ с построением характеристической кривой и определением площади под ней (AUC).

Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Были получены следующие результаты исследования агрегации тромбоцитов. Гипотеза о нормальном распределении показателей агрегации тромбоцитов с различными индукторами в группе сравнения не была отвергнута, у пациентов с инфекцией COVID-19 нормальное распределение не подтвердилось.

Степень и время агрегации статистически достоверно были выше у пациентов с инфекцией COVID-19 в сравнении с группой 2 при добавлении индуктора АДФ в самой низкой концентрации — 0,3 мкг/мл. Статистически достоверных отличий при применении дозы АДФ 0,6 мкг/мл выявлено не было (таблица 1).

При индукции агрегации высокими дозами АДФ (1,25 и 2,5 мкг/мл) у пациентов с COVID-19 наблюдалась более низкая степень агрегации (59,3 (46,5; 68,5) % и 67

(47; 76,7) % в сравнении с 70,5 (65,1; 72,9) % и 79,6 (73,9; 82,5) % в группе 2 соответственно, $p < 0,001$), которая происходила существенно быстрее (162 (117; 209) с и 212 (166; 270) с в сравнении с 437,5 (335,5; 489,5) с и 370,5 (308; 428) с в группе 2 соответственно, $p < 0,001$). Скорость агрегации тромбоцитов с данными дозами индуктора также была ниже в группе 1: 36,6 (27,6; 48,4) %/мин и 41,3 (32,6; 50,6) %/мин в сравнении с 46,3 (40,3; 49,6) %/мин и 53,6 (46,8; 60,4) %/мин в группе 2 соответственно, $p < 0,005$.

При применении индуктора адреналина 2,5 мкМ степень агрегации тромбоцитов и время агрегации были статистически достоверно ниже у пациентов с COVID-19 (42,6 (24,7; 53,8) % и 447 (134; 588) с в сравнении с 75,9 (71,6; 79,1) % и 520 (450; 590) с в группе 2 соответственно, $p < ,05$). При этом скорость агрегации с данной дозой индуктора не различалась между группами. При применении индуктора адреналина в дозе 5 мкМ отмечалась только более низкая степень агрегации тромбоцитов у пациентов с COVID-19 (45,9 (27,3; 63,1) % и 80 (74,6; 88,5) % в группе 2, $p < 0,001$), при этом время и скорость агрегации в указанных группах не отличались.

Агрегация тромбоцитов, вызванная индуктором коллагеном в концентрации 2 мг/мл, происходила в виде однофазной необратимой кривой, основные характеристики которой статистически достоверно не отличались в указанных группах.

Площадь агрегации статистически достоверно была выше у пациентов с инфекцией COVID-19 при применении минимальной дозы индуктора АДФ 0,3 мкг/мл (24,2 (10,1; 60,6) усл. ед. в сравнении с 12,6 (9,8; 20,4) усл. ед. в группе 2, $p < 0,001$) и не отличалась при применении индуктора АДФ в дозе 0,6 мкг/мл и коллагена. При использовании индуктора АДФ в высоких концентрациях (1,25 и 2,5 мкг/мл) и индуктора адреналина площадь агрегации у пациентов с инфекцией COVID-19 была статистически достоверно ниже в сравнении с группой 2 (таблица 1).

Показатель площади агрегации имеет высокую степень положительной корреляции с остальными показателями — степенью, временем и скоростью агрегации тромбоцитов (таблица 2). Наилучшая положительная корреляция имела со степенью и временем агрегации в обеих группах.

Таблица 1. Значения показателей агрегации тромбоцитов в обеих группах пациентов, Ме [25; 75]
Table 1. Platelet aggregation indices in both the patient groups, Me [25; 75]

Индуктор	Группа 1				Группа 2 (сравнения)			
	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Скорость агрегации, %/мин	Площадь агрегации, усл. ед.	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Скорость агрегации, %/мин	Площадь агрегации, усл. ед.
АДФ, 0,3 мкг/мл	29,1 (14; 45,6)	95,5 (58; 143)	26,4 (9,2; 32)	24,2 (10,1; 60,6)	19,7 (16; 26,2)*	71,5 (63; 82,5)*	20,9 (14,1; 28,4)	12,6 (9,8; 20,4)*
АДФ, 0,6 мкг/мл	48,9 (29,4; 60,6)	105 (86; 192)	32,4 (20,4; 41,2)	57,6 (24,2; 133,7)	36,4 (32,6; 44,4)	104 (86; 325,5)	29,9 (24,8; 36,8)	36,7 (23,9; 51,7)
АДФ, 1,25 мкг/мл	59,3 (46,5; 68,5)	162 (117; 209)	36,6 (27,6; 48,4)	106,9 (55,3; 146,7)	70,5 (65,1; 72,9)*	437,5 (335,5; 489,5)*	46,3 (40,3; 49,6)*	353,8 (293,6; 424,9)*
АДФ, 2,5 мкг/мл	67 (47; 76,7)	212 (166; 270)	41,3 (32,6; 50,6)	163,5 (95,6; 276,9)	79,6 (73,9; 82,5)*	370,5 (308; 428)*	53,6 (46,8; 60,4)*	369,6 (292,4; 460,7)*
Адреналин, 2,5 мкМ	42,6 (24,7; 53,8)	447 (134; 588)	15,2 (9,4; 22,2)	205,7 (43,6; 324,4)	75,9 (71,6; 79,1)*	520 (450; 590)*	16,8 (9,8; 22,2)	378,6 (309,4; 436,1)*
Адреналин, 5,0 мкМ	45,9 (27,3; 63,1)	460 (313,5; 577,5)	14,4 (11,1; 21,6)	248,4 (131,1; 349,3)	80 (74,6; 88,5)*	488 (443; 595)	14,8 (10,2; 21)	403,1 (343,4; 484,3)*
Коллаген, 2 мг/мл	76,5 (71,9; 84,5)	342 (307; 401)	8,6 (4,9; 14,4)	292,7 (221,4; 367,8)	80,3 (74,6; 86,3)	322,5 (283; 419)	7,4 (4,4; 10,2)	260,2 (177,6; 336,7)

* p < 0,05 — сравнение показателей между группами, критерий Манна — Уитни

Таблица 2. Коэффициенты корреляции показателей агрегации тромбоцитов с площадью агрегации с различными индукторами
 Table 2. Correlation coefficients of platelet aggregation indices and aggregation area with various inducers

Индуктор	Группа 1			Группа 2 (сравнения)		
	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Скорость агрегации, %/мин	Степень агрегации, %	Время агрегации, с	Скорость агрегации, %/мин
АДФ, 0,3 мкг/мл	0,82*	0,77*	0,48*	0,95*	0,81*	0,65*
АДФ, 0,6 мкг/мл	0,88*	0,91*	0,27	0,83*	0,94*	0,02
АДФ, 1,25 мкг/мл	0,70*	0,73*	0,25	0,68*	0,79*	0,27
АДФ, 2,5 мкг/мл	0,69*	0,71*	-0,1	0,25	0,69*	0,14
Адреналин, 2,5 мкМ	0,82*	0,67*	0,45*	0,65*	0,30	0,22
Адреналин, 5,0 мкМ	0,80*	0,63*	0,58*	0,64*	0,52*	0,25
Коллаген, 2 мг/мл	0,52*	0,62*	0,29	0,51*	0,48*	0,18

* $p < 0,05$ — связь статистически достоверна, коэффициент корреляции Спирмена

Моделирование логистических регрессий для показателей агрегации тромбоцитов и площади агрегации подтвердило возможность использования отдельных показателей для диагностики наличия у пациента инфекции COVID-19 (получены значимые коэффициенты при предикторах, приемлемое значение критерия Хосмера — Лемешова). Нами было установлено, что наилучшим среди всех показателей агрегации тромбоцитов для диагностики наличия у пациента инфекции COVID-19 по критерию Хосмера — Лемешова является площадь агрегации: с индуктором АДФ — 0,3 мкг/мл (Хи-квадрат = 9,481, $p = 0,303$); АДФ — 1,25 мкг/мл (Хи квадрат = 12,577, $p = 0,127$); АДФ — 2,5 мкг/мл (Хи-квадрат = 6,226, $p = 0,622$); адреналином — 2,5 мкМ (Хи-ква-

драт = 7,367, $p = 0,498$); адреналином — 5 мкМ (Хи-квадрат = 6,824, $p = 0,556$).

Для получения сравнительной характеристики диагностической мощности и подтверждения качества полученных моделей показателей с различными индукторами и их дозами использован инструмент ROC-анализа (таблица 3). Проведенный анализ показал, что показатель площади агрегации с индуктором АДФ в дозах 0,3, 1,25 и 2,5 мкг/мл имеет наилучший показатель площади под кривой (AUC был равен 0,655, 0,932 и 0,883 соответственно). С индуктором адреналином показатель AUC был ниже у площади агрегации в сравнении с показателем степени агрегации (0,795 и 0,938 с дозой 2,5 мкМ и 0,809 и 0,91 с дозой 5 мкМ соответственно).

Таблица 3. Результаты анализа ROC-кривых
 Table 3. Results of the ROC curve analysis

Индуктор	Показатель агрегации	AUC	95 % доверительный интервал (95 % CI)	p^*
АДФ, 0,3 мкг/мл	Степень	0,606	0,460–0,752	0,153
	Время	0,596	0,445–0,744	0,203
	Скорость	0,547	0,400–0,693	0,529
	Площадь	0,655	0,515–0,792	0,039
АДФ, 1,25 мкг/мл	Степень	0,724	0,591–0,857	0,002
	Время	0,928	0,856–1,000	< 0,0001
	Скорость	0,681	0,545–0,818	0,014
	Площадь	0,932	0,862–1,000	< 0,0001
АДФ, 2,5 мкг/мл	Степень	0,780	0,661–0,899	< 0,0001
	Время	0,877	0,796–0,957	< 0,0001
	Скорость	0,768	0,651–0,886	< 0,0001
	Площадь	0,883	0,803–0,963	< 0,0001

Окончание таблицы 3

Индуктор	Показатель агрегации	AUC	95 % доверительный интервал (95 % CI)	p*
Адреналин, 2,5 мкМ Adrenaline, 2.5 μM	Степень	0,938	0,870–1,000	< 0,0001
	Время	0,615	0,470–0,761	0,131
	Скорость	0,522	0,373–0,672	0,772
	Площадь	0,795	0,677–0,912	< 0,0001
Адреналин, 5 мкМ Adrenaline, 5.0 μM	Степень	0,910	0,824–0,996	< 0,0001
	Время	0,584	0,434–0,733	0,281
	Скорость	0,492	0,340–0,645	0,923
	Площадь	0,809	0,696–0,921	< 0,0001

* p < 0,05 — показатель AUC является статистически достоверным

На данный момент исследования, в которых бы изучалось применение различных доз индукторов агрегации тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19, находящихся в критическом состоянии, не проводились.

В патофизиологии инфекции COVID-19 и вызванной ею дыхательной недостаточности большое внимание уделяется прямому инфицированию эндотелиальных клеток вирусом SARS-CoV-2, что приводит к повреждению эндотелиальной поверхности в результате апоптоза или пироптоза. Субэндотелиальный матрикс, пытаясь восстановить повреждение, активирует экспрессию молекул адгезии тромбоцитов, вызывая процесс агрегации тромбоцитов с образованием тромбов [2, 11]. Это приводит к повреждению и дисфункции эндотелия легочных сосудов (при этом тромбообразование более интенсивно идет в мелких сосудах, где кровоток гораздо медленнее), что вызывает нарушение регуляции перфузии, и гипоксической вазоконстрикции [11]. Данные нарушения приводят к гиперкоагуляции и нарастанию дыхательной недостаточности у пациентов [12].

Изучение функции тромбоцитарного звена у пациентов с инфекцией COVID-19 может дать актуальную клиническую информацию для лабораторной диагностики, лечения и прогнозирования клинического исхода данного заболевания.

В нашем исследовании продемонстрировано, что пациенты с инфекцией COVID-19, несмотря на назначение им антиагрегантных и антикоагулянтных лекарственных средств, имели с наиболее низкой дозой индуктора АДФ — 0,3 мкг/мл более высокую степень, скорость и площадь агрегации тромбоцитов. АДФ способен связываться с мембранными

тромбоцитарными рецепторами P2Y12 и P2Y2, в результате чего происходит их активация и высвобождение прокоагулянтных факторов, экспрессия молекул адгезии и конформационные изменения мембраны тромбоцитов с преобразованием их формы. В связи с этим, мы считаем, что именно данную дозу индуктора АДФ следует использовать для диагностики синдрома гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19 инфекцией. Применение более высоких доз индуктора АДФ, а также индуктора адреналина вызывает более низкие показатели агрегации тромбоцитов у пациентов в группе 1.

Применение индуктора коллагена вызывало у пациентов с инфекцией COVID-19 агрегацию тромбоцитов с высокой степенью, сравнимую с таковой в группе контроля, несмотря на применение антикоагулянтов, что свидетельствует о повреждении эндотелия и снижении его антитромботической активности [9].

В данной работе нами также был проанализирован интегративный показатель агрегации тромбоцитов — площадь агрегации, который в математическом выражении представляет собой площадь под кривой до наступления максимальной степени агрегации. Разработанный нами показатель позволяет быстро и с большой точностью оценить агрегацию тромбоцитов с различными индукторами. Результаты проведенного логистического анализа и ROC-анализа показали, что площадь агрегации тромбоцитов может применяться как интегративный показатель с целью прогнозирования нарушения коагуляционного равновесия во время интенсивной терапии инфекции COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования по применению разработанного нами интегративного показателя для диагностики нару-

шений агрегации тромбоцитов при лечении пациентов с другими патологическими состояниями.

Заключение

Площадь агрегации тромбоцитов является информативным интегративным показателем, позволяющим количественно оценить степень агрегации при лечении гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с инфекцией COVID-19.

У пациентов при интенсивной терапии инфекции COVID-19 степень, время и пло-

щадь агрегации тромбоцитов с индуктором АДФ 0,3 мкг/мл были статистически достоверно выше, чем в группе сравнения, несмотря на назначение им антикоагулянтной и антиагрегантной терапии.

Значения показателей агрегации тромбоцитов с индуктором АДФ (степень, время, скорость и площадь) в дозах 1,25 и 2,5 мкг/мл и с индуктором адреналином (степень и площадь) в дозах 2,5 и 5,0 мкМ были достоверно ниже при лечении пациентов с COVID-19 инфекцией.

Список литературы

1. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020; Jun;190:62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.014>
2. Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care.* 2020;24(1):360. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>
3. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1738-1742. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14850>
4. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [Electronic resource]. Treatment Guidelines. National Institutes of Health; 2020. [date of access 2020 February 10]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
5. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from northern Italy. Published online 2020 Apr 22. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20054262>
6. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). [Электронный ресурс]. Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Дата обращения 2021 июнь 28]. Режим доступа: <https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original>

7. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1469-1472. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14848>
8. Левин ГЯ, Поповичева АН, Соснина ЛН, Шереметьев ЮА. Агрегация тромбоцитов и их размеры при ожоговой болезни у детей. *Гематология и трансфузиология.* 2019;64(4):462-470. DOI: <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-4-462-470>
9. Зубовская ЕТ, Юркевич ТЮ, Митрошенко ИВ, Демидова РН. Тромбоцитарная агрегатометрия в клинической практике: пособие для врачей. Минск, РБ: ПроняПлюс. 2018. 67 с.
10. Марочков А, Липницкий АЛ, Цопов ДС и др. Особенности агрегации тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19. Предварительные результаты. *Новости хирургии.* 2020;28(5):558-564. DOI: <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2020.5.558>
11. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2103-2109. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14975>
12. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA.* 2020;323(22):2329-2330. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825>

References

1. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020; Jun;190:62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.014>
2. Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care.* 2020;24(1):360. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>
3. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(7):1738-1742. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14850>
4. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [Electronic resource]. Treatment Guidelines. National Institutes of Health; 2020. [date of access 2020 February 10]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>

5. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from northern Italy. Published online 2020 Apr 22. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20054262>
6. Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 10 (02/08/2021).[Electronic resource]. Ministry of Health of the Russian Federation. [date of access 2020 Apr 12]. Available from: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf (In Russ.).
7. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1469-1472. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14848>
8. Levin GY, Popovicheva AN, Sosnina LN, Sheremetyev YuA. Aggregation and size of platelets in children with burn

disease. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2019;64(4):462-470. (In Rus.).

DOI: <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-4-462-470>

9. Zubovskaya ET, Yurkevich TYu, Mitroshenko IV, Demidova RN. Platelet Aggregatometry in Clinical Practice: A Guide for Physicians. Minsk, Belarus: PronyaPlus. 2018. 67 p. (In Rus.).

10. Marochkov AV, Lipnitski AL, Tsopau DS, et al. Features of Platelet Aggregation in Patients with COVID-19

Infection. Preliminary results. *Novosti Khirurgii*. 2020;28(5):558-564. (In Rus.).

DOI: <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2020.5.558>

11. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2103-2109.

DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14975>

12. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. 2020;323(22):2329-2330.

DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825>

Информация об авторах / Information about the authors

Марочков Алексей Викторович, д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, УЗ «Могилевская областная клиническая больница»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>

e-mail: marochkov@mail.ru

Липницкий Артур Леонидович, к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог (заведующий) отделения по координации забора органов и тканей для трансплантации, УЗ «Могилевская областная клиническая больница»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>

e-mail: lipnitski.al@gmail.com

Старовойтов Александр Геннадьевич, врач-валеолог, УЗ «Могилевская областная станция переливания крови»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3884-8712>

e-mail: alex.onco@tut.by

Дозорцева Ольга Владимировна, врач лабораторной диагностики централизованной лаборатории клинической биохимии, УЗ «Могилевская областная клиническая больница»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9258-4514>

e-mail: tk.mogilev@gmail.com

Ливинская Виктория Александровна, к.физ.-мат.н., доцент кафедры «Финансы и бухгалтерский учет», МОУВО «Белорусско-Российский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8953-8533>

e-mail: viktoriya.livinskaya@mail.ru

Aliaksei V. Marochkov, DMedSc, Professor, anesthesiologist-resuscitator at the Anesthesiology and Resuscitation Department, Mogilev Regional Clinical Hospital

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>

e-mail: marochkov@mail.ru

Artur L. Lipnitski, PhD (Med), anesthesiologist-resuscitator, Head of the Department for the Coordination of Activities for the Collection of Donor Organs and Tissues for Transplantation, Mogilev Regional Clinical Hospital

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>

e-mail: lipnitski.al@gmail.com

Aliaksandr G. Starovoitov, valeologist, Mogilev Regional Blood Transfusion Station

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3884-8712>

e-mail: alex.onco@tut.by

Volha U. Dazortsava, laboratory physician at the Centralized Laboratory of Clinical Biochemistry, Mogilev Regional Clinical Hospital

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9258-4514>

e-mail: tk.mogilev@gmail.com

Viktoriya A. Livinskaya, PhD (Physics and Mathematics), Associate Professor at the Department of Finance and Accounting, Belarusian-Russian University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8953-8533>

e-mail: viktoriya.livinskaya@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Липницкий Артур Леонидович

e-mail: Lipnitski.al@gmail.com

Artur L. Lipnitski

e-mail: Lipnitski.al@gmail.com

Received / Поступила в редакцию 05.10.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.09.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021



Кислородтранспортная функция крови пациентов с состоянием отмены алкоголя при инкубации крови с раствором этанола *in vitro*

© А. В. Лелевич

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить влияние этанола *in vitro* на кислородтранспортную функцию крови пациентов с состоянием отмены алкоголя (СОА) и здоровых доноров.

Материалы и методы. Исследовалась кровь 13 пациентов-мужчин с СОА в возрасте от 22 до 56 лет и 11 мужчин, у которых данный диагноз был исключен, в возрасте 20–45 лет. Проводилась инкубация крови с раствором этанола в конечной концентрации 50 мкмоль/л. Определялись показатели кислородтранспортной функции крови (p50, pO₂, pCO₂, pH, ABE, HCO₃⁻, TCO₂, SBE, SBC), полученной из кубитальной вены на микрогазоанализаторе ABL-330 «Radiometr».

Результаты. У пациентов с СОА повышено сродство гемоглобина к кислороду (СГК), кислотно-основное состояние (КОС) крови смещено в щелочную сторону. При добавлении этанола *in vitro* к крови пациентов сродство гемоглобина к кислороду снижается.

Заключение. Снижение сродства гемоглобина к кислороду при добавлении этанола *in vitro* у обследуемых пациентов свидетельствует об компенсаторно-приспособительных изменениях кислородтранспортной функции крови к длительному поступлению этанола.

Ключевые слова: транспорт кислорода, кровь, состояние отмены алкоголя.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Лелевич АВ. Кислородтранспортная функция крови пациентов с состоянием отмены алкоголя при инкубации крови с раствором этанола *in vitro*. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(4):108–113. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-14>

Function of oxygen transport in the blood of patients in a state of alcohol deprivation in blood *in vitro* incubation with ethanol solution

© Hanna V. Lelevich

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ABSTRACT

Objective. To estimate the *in vitro* effect of ethanol on the function of oxygen transport in the blood of patients in a state of alcohol deprivation and in healthy donors.

Materials and methods. We analyzed blood samples from 13 male patients aged 22–56 in a state of alcohol deprivation and 11 males aged 20–45 in whom this diagnosis was excluded. The blood was incubated with ethanol solution at a final concentration of 50 μmol/L. The parameters of the function of oxygen transport (p50, pO₂, pCO₂, pH, ABE, HCO₃⁻, TCO₂, SBE, SBC) of the blood taken from the cubital vein using an ABL-330 “Radiometr” microgas analyzer were determined.

Results. The patients in a state of alcohol deprivation reveal increased affinity of hemoglobin for oxygen, and their acid-base status of the blood becomes alkaline. When ethanol is added *in vitro* to the blood of patients, the affinity of hemoglobin for oxygen decreases.

Conclusion. Decreased affinity of hemoglobin for oxygen upon the *in vitro* addition of ethanol in the examined patients indicates compensatory and adaptive changes in the oxygen transport of the blood in response to chronic ethanol consumption.

Keywords: oxygen transport, blood, alcohol deprivation.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Lelevich HV. Function of oxygen transport in the blood of patients in a state of alcohol deprivation in blood *in vitro* incubation with ethanol solution. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):108–113. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-14>

Введение

Алкоголь оказывает неблагоприятное влияние не только на здоровье отдельного человека, но и на социальные и демографические процессы в обществе [1].

До половины людей с длительным употреблением алкоголя испытывают СОА, когда потребление значительно снижается или прекращается. В наиболее тяжелой форме СОА может быть опасным для жизни [2]. У пациентов обычно проявляются гиперadrenergические признаки и симптомы, требующие госпитализации в отделение интенсивной терапии [3]. Однако механизмы их развития требуют дальнейшего изучения [4].

Хроническое употребление алкоголя у экспериментальных животных вызывает гипоксию в различных органах [5, 6]. Показано, что краткие циклические эпизоды умеренной гипоксии и реоксигенизации у экспериментальных животных в течение нескольких дней или недель защищают мозг от эксайтотоксичности глутамата, вызванной отменой этанола, повреждения митохондрий, снижения синтеза АТФ, окислительного стресса, накопления β -амилоида [7]. Также они защищают митохондриальную цитохром с-оксидазу мозжечка крыс от стресса, связанного с отменой этанола [8], приводят к уменьшению потребления алкоголя и признаков абстиненции [9].

Гипоксия головного мозга является важной в патогенезе СОА, в основе которой может лежать нарушение не только утилизации кислорода, но и кислородтранспортной функции крови. Кислородтранспортная функция крови зависит от состояния мембран эритроцитов, свойств гемоглобина, его свойства к кислороду и др.

Эритроциты способны адсорбировать большую часть поступающего в кровь этанола. Связывание молекул этанола с мембранами клеток и внедрение между полярными головками фосфолипидов уменьшает плотность упаковки последних и приводит к увеличению текучести мембран [10]. У пациентов с синдромом зависимости от алкоголя выявлено уменьшение текучести липидного бислоя мембран эритроцитов [11]. Хотя описанные изменения являются в определенной степени адаптационными, увеличение жесткости мембран эритроцитов способствует уменьшению их деформируемости, потере механической прочности, снижению средней продолжительности жизни, изменяется трансмембранный транспорт полярной молекулы кислорода [12].

При тяжелых формах зависимости от алкоголя этанол оказывает угнетающее действие на гемопоэз с развитием приступов острого гемолиза [13]. При хронической алкоголизации животных обнаружено увеличение СГК, что было вызвано снижением среднего содержания гемоглобина в эритроцитах и 2,3-ДФГ [14]. У пациентов, страдающих синдромом зависимости от алкоголя, при воздержании от приема этанола усиливается ночная гипоксемия [15].

Таким образом, этанол оказывает значительное влияние на мембраны эритроцитов, эритропоэз, однако действие этанола на состояние кислородтранспортной функции крови у пациентов с алкогольным абстинентным синдромом требует дальнейшего изучения.

Цель исследования

Оценить влияние этанола *in vitro* на кислородтранспортную функцию крови пациентов с СОА и здоровых доноров.

Материалы и методы

Исследовалась кровь 13 мужчин с диагнозом «Состояние отмены алкоголя. Невосложненное. Синдром зависимости от алкоголя II стадии», находившихся на стационарном лечении в отделении наркологии УЗ «Гродненский областной клинический центр «Психиатрия-Наркология», и 11 мужчин, у которых данный диагноз был исключен. Возраст пациентов колебался от 22 до 56 лет, возраст людей контрольной группы — 20–45 лет. Получено информированное согласие пациентов и здоровых доноров на участие в исследованиях. Группы были сопоставимы по возрасту.

Забор крови проводили из кубитальной вены, в качестве антикоагулянта применяли гепарин.

Для исследования прямых эффектов этанола на исследуемые параметры кровь делилась на две части. Одну часть инкубировали с раствором этанола в конечной концентрации 50 мкмоль/л, другую — с эквивалентным количеством 0,9 % раствора хлорида натрия.

Показатель р50 определяли методом смешивания [17], значения pO_2 , pCO_2 , pH в исследуемых пробах крови измеряли на микрогазоанализаторе ABL-330 «Radiometr» (Дания). Показатели КОС: реальный дефицит или избыток буферных оснований (АВЕ), концентрация гидрокарбоната (HCO_3^-), концентрация общей углекислоты (TCO_2), стандартный дефицит буферных оснований (SBE), стан-

дартный бикарбонат плазмы (SBC) — рассчитывали автоматически по номограммам Siggaard-Andersen, встроенным в программу компьютера микрогазоанализатора.

Признаки выражали в виде медианы (Me) и рассеяния (25, 75 процентилей). Для сравнения величин использовались непараметрические критерий U Манна — Уитни и Т-критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных осуществляли с применением пакета «Statistica», 6.0.

Результаты и обсуждение

Исследования показали, что у пациентов с СОА отмечается увеличение СГК в сравнении с контрольной группой (инкубация

с NaCl): показатель $p50_{\text{реал}}$ уменьшается на 6,57 %, $p = 0,027$ (таблица 1), а также увеличивается степень насыщения гемоглобина кислородом на 47,66 %, $p = 0,041$. Наши исследования кислородтранспортной функции крови у крыс на 1-е и 3-и сут абстиненции после 8-месячной алкоголизации также выявили увеличение СГК [17, 18].

Инкубация крови здоровых доноров с этанолом не приводит к изменениям СГК. Однако при инкубации с этанолом крови пациентов с СОА происходит снижение СГК в сравнении с кровью пациентов, инкубированной с изотоническим раствором NaCl: показатель $p50_{\text{реал}}$ повышается на 6,78 %, $p = 0,024$; значение $p50_{\text{станд}}$ возрастает на 3,97 %, $p = 0,014$.

Таблица 1. Показатели кислородтранспортной функции крови у пациентов с состоянием отмены алкоголя и здоровых доноров при инкубации крови *in vitro* с раствором этанола, Me (25 %; 75 %)

Table 1. Indices of the function of oxygen transport in the blood of the patients in a state of alcohol deprivation and in the healthy donors during *in vitro* blood incubation with ethanol solution, Me (25 %; 75 %)

Показатель	Группа			
	здоровые доноры, 0,9 % р-р NaCl (n = 11)	здоровые доноры, 0,2 % р-р этанола (n = 11)	СОА, 0,9 % р-р NaCl (n = 13)	СОА, 0,2 % р-р этанола (n = 13)
$p50_{\text{реал}}$, мм рт. ст.	30,76 (29,46; 32,64)	30,10 (27,53; 31,99)	28,74 # (27,29; 30,05)	30,69 * (29,85; 33,18)
$p50_{\text{станд}}$, мм рт. ст.	26,41 (25,39; 27,11)	26,50 (24,34; 27,03)	27,72 (25,23; 28,21)	28,82*, □ (27,62; 30,30)
Hb, г/л	13,20 (12,90; 14,00)	13,2 (13,10; 14,10)	13,2 (12,60; 14,60)	13,20 (12,90; 14,00)
pO_2 , мм рт. ст.	30,30 (24,20; 32,20)	26,20 (20,40; 30,00)	36,60 (27,80; 45,40)	33,60 (23,80; 43,30)
SO_2 , %	48,13 (36,57; 58,08)	34,77 (29,59; 55,71)	71,01 # (47,53; 81,09)	46,54 (28,73; 61,07)
MetHb, %	0,00 (0,00; 0,66)	0,00 (0,00; 0,52)	0,00 (0,00; 0,21)	0,00 (0,00; 0,00)
SHb, %	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)

* Статистически значимые различия с группой «СОА, 0,9 % р-р NaCl», $p < 0,05$

Статистически значимые различия с группой «Здоровые доноры, 0,9 % р-р NaCl», $p < 0,05$

□ Статистически значимые различия с группой «Здоровые доноры, 0,2 % р-р этанола», $p < 0,05$

Значение pCO_2 у пациентов с СОА ниже на 17,65 % относительно группы здоровых доноров (инкубация с NaCl), $p = 0,005$ (таблица 2). В данной группе наблюдалось изменение и других показателей КОС: pH, HCO_3^- , TCO_2 . Так, происходило повышение pH относительно группы здоровых доноров: 7,33 (7,31; 7,35) и 7,27 (7,25; 7,30) соответственно ($p = 0,01$). При СОА было выявлено

также снижение HCO_3^- относительно группы здоровых доноров: 25,00 (24,00; 25,70) и 27,10 (26,20; 28,00) ммоль/л соответственно ($p = 0,007$) и снижение TCO_2 : 26,40 (25,50; 27,20) и 29,00 (28,00; 30,40) ммоль/л соответственно ($p = 0,008$). Выявленные изменения в крови у пациентов с СОА свидетельствуют о сдвиге КОС в щелочную сторону.

Таблица 2. Показатели кислотно-основного состояния крови у пациентов с состоянием отмены алкоголя и здоровых доноров при инкубации крови *in vitro* с раствором этанола, Ме (25 %; 75 %)

Table 2. Indices of the acid-base balance of the blood in the patients in a state of alcohol deprivation and in the healthy donors during *in vitro* blood incubation with ethanol solution, Me (25 %; 75 %)

Показатель	Группа			
	здоровые доноры, 0,9 % р-р NaCl (n = 11)	здоровые доноры, 0,2 % р-р этанола (n = 11)	СОА, 0,9 % р-р NaCl (n = 13)	СОА, 0,2 % р-р этанола (n = 13)
рН, ед.	7,27 (7,25; 7,30)	7,28 (7,25; 7,29)	7,33 # (7,31; 7,35)	7,33 (7,31; 7,35)
рСО ₂ , мм рт. ст.	58,90 (55,00; 63,20)	59,50 (54,40; 63,90)	48,50 # (44,10; 51,80)	47,30 (45,10; 51,80)
НСО ₃ ⁻ , ммоль/л	27,10 (26,20; 28,00)	27,50 (26,10; 28,20)	25,00 # (24,00; 25,70)	25,70 (24,70; 26,40)
ТСО ₂ , ммоль/л	29,00 (28,00; 30,40)	29,50 (27,80; 30,10)	26,40 # (25,50; 27,20)	27,10 (26,10; 27,90)
АВЕ, ммоль/л	-1,10 (-1,80; -0,40)	-1,20 (-1,60; 0,40)	-1,90 (-2,20; -0,30)	-0,20 (-0,90; 0,60)
SBE, ммоль/л	0,20 (-0,40; 1,10)	0,60 (-0,40; 1,70)	-0,80 (-1,7; 00,10)	0,50 (-0,50; 1,50)
SBC, ммоль/л	22,40 (21,80; 22,50)	22,60 (21,80; 23,60)	22,30 (21,90; 23,90)	23,20 (22,40; 24,70)

Статистически значимые различия с группой «Здоровые доноры, 0,9 % р-р NaCl», $p < 0,05$

Увеличение SGK отражает понижение отдачи гемоглобином кислорода в ткани в СОА, что может усиливать имеющуюся гипоксию при отмене этанола. Среди факторов, способных повлиять на SGK в этот период, может иметь значение сдвиг параметров КОС (повышение рН, снижение рСО₂) в щелочную сторону.

Увеличение показателя р50_{станд} у пациентов с СОА в опытах *in vitro* может свидетельствовать о непосредственном влиянии этанола на молекулу гемоглобина.

При инкубации крови пациентов с СОА с этанолом происходит нормализация измененных показателей кислородтранспортной функции крови, что свидетельствует о развитии адаптационных реакций к хрониче-

скому поступлению этанола на уровне системы транспорта кислорода.

Заключение

У пациентов с СОА происходит нарушение кислородтранспортной функции крови, проявляющееся повышением SGK, что может быть следствием смещения КОС в щелочную сторону и способствовать снижению отдачи кислорода в ткани.

Снижение SGK при добавлении этанола в среду инкубации у пациентов с СОА свидетельствует об адаптивных изменениях кислородтранспортной функции крови к длительному поступлению этанола у этих пациентов.

Список литературы

1. Sohi I, Franklin A, Chrystoja B, Wettlaufer A, Rehm J, Shield K. The Global Impact of Alcohol Consumption on Premature Mortality and Health in 2016. *Nutrients*. 2021;13(9):3145. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13093145>
2. Tiglaio SM, Meisenheimer ES, Oh RC. Alcohol withdrawal syndrome: outpatient management. *Am Fam Physician*. 2021;104(3):253-262.
3. Yanta J, Swartzentruber G, Pizon A. Alcohol withdrawal syndrome: improving outcomes in the emergency department with aggressive management strategies. *Emerg Med Pract*. 2021 Mar 15;23(Suppl 3):1-41.
4. Steel TL, Afshar M, Edwards S, Jolley SE, Timko C, Clark BJ, Douglas IS, Dzierba AL, Gershengorn HB, Gilpin NW, Godwin DW, Hough CL, Maldonado JR, Mehta AB, Nelson LS, Patel MB, Rastegar DA, Stollings JL, Tabakoff B, Tate JA, Wong A, Burnham EL. Research Needs for Inpatient Management of Severe Alcohol Withdrawal Syndrome: An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(7):e61-e87. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1845ST>
5. Gerjevic LN, Lu S, Chaky JP, Harrison-Findik DD. Regulation of heme oxygenase expression by

- alcohol, hypoxia and oxidative stress. *World J Biol Chem.* 2011;2(12):252-260.
DOI: <https://doi.org/10.4331/wjbc.v2.i12.252>
6. Zelickson BR, Benavides GA, Johnson MS, Chacko BK, Venkatraman A, Landar A, Betancourt AM, Bailey SM, Darley-USmar VM. Nitric oxide and hypoxia exacerbate alcohol-induced mitochondrial dysfunction in hepatocytes. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1807(12):1573-1582.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2011.09.011>
7. Jung ME, Mallet RT. Intermittent hypoxia training: Powerful, non-invasive cerebroprotection against ethanol withdrawal excitotoxicity. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018;256:67-78.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2017.08.007>
8. Ju X, Mallet RT, Downey HF, Metzger DB, Jung ME. Intermittent hypoxia conditioning protects mitochondrial cytochrome c oxidase of rat cerebellum from ethanol withdrawal stress. *J Appl Physiol (1985).* 2012;112(10):1706-1714.
DOI: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01428.2011>
9. Меерсон ФЗ, Красиков СИ, Бикбулатов МС, Твердохлиб ВП. Адаптация к периодической гипоксии уменьшает потребление этанола и абстинентные повреждения внутренних органов при его отмене у хронически алкоголизованных животных. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1992;114(12):574-578.
10. Lee SY, Park HJ, Best-Popescu C, Jang S, Park YK. The Effects of ethanol on the morphological and biochemical properties of individual human red blood cells. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145327.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145327>
11. Stibler H, Beaugé F, Leguicher A, Borg S. Bio-physical and biochemical alterations in erythrocyte mem-
branes from chronic alcoholics. *Scand J Clin Lab Invest.* 1991;51(4):309-319.
DOI: <https://doi.org/10.3109/00365519109091621>
12. Dumas D, Muller S, Gouin F, Baros F, Viriot ML, Stoltz JF. Membrane fluidity and oxygen diffusion in cholesterol-enriched erythrocyte membrane. *Arch Biochem Biophys.* 1997;341(1):34-39.
DOI: <https://doi.org/10.1006/abbi.1997.9936>
13. Дегрева ГН. Состояние красной крови и эритропоэза у больных алкоголизмом. *Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 1987;87(2):230-235.
14. Иржак ЛИ. Изменение сродства гемоглобина к кислороду у овец под влиянием этанола. *Журнал эволюции биохимии и физиологии.* 1997;33(1):124-125.
15. Vitiello MV, Prinz PN, Personius JP, Nuccio MA, Koerker RM, Scurfield R. Nighttime hypoxemia is increased in abstaining chronic alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res.* 1990;14(1):38-41.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1990.tb00443.x>
16. Борисюк МВ. Оценка сродства гемоглобина к кислороду. *Здравоохранение Белоруссии.* 1978;8:32-34.
17. Лелевич АВ. Кислородтранспортная функция крови и прооксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов при острой и хронической алкогольной интоксикации крыс. *Журнал ГрГМУ.* 2008;24(4):46-49. [дата обращения 2021 июнь 24]. Режим доступа: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/996>
18. Лелевич АВ, Лелевич СВ. Нарушения метаболизма при введении этанола в организм [Электронный ресурс]. Гродно: ГрГМУ; 2017. [дата обращения 2021 июнь 24]. Режим доступа: <http://elib.grsmu.by/bitstream/handle/files/4307/%D0%9C%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D1%84%D0%B8%D1%8F.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

References

1. Sohi I, Franklin A, Chrystoja B, Wettlaufer A, Rehm J, Shield K. The Global Impact of Alcohol Consumption on Premature Mortality and Health in 2016. *Nutrients.* 2021;13(9):3145.
DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13093145>
2. Samuel M Tiglaio, Erica S Meisenheimer, Robert C Oh. Alcohol withdrawal syndrome: outpatient management. *Am Fam Physician.* 2021;104(3):253-262.
3. Yanta J, Swartzentruber G, Pizon A. Alcohol withdrawal syndrome: improving outcomes in the emergency department with aggressive management strategies. *Emerg Med Pract.* 2021 Mar 15;23(Suppl 3):1-41.
4. Steel TL, Afshar M, Edwards S, Jolley SE, Timko C, Clark BJ, Douglas IS, Dzierba AL, Gershengorn HB, Gilpin NW, Godwin DW, Hough CL, Maldonado JR, Mehta AB, Nelson LS, Patel MB, Rastegar DA, Stollings JL, Tabakoff B, Tate JA, Wong A, Burnham EL. Research Needs for Inpatient Management of Severe Alcohol Withdrawal Syndrome: An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(7):e61-e87.
DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1845ST>
5. Gerjevic LN, Lu S, Chaky JP, Harrison-Findik DD. Regulation of heme oxygenase expression by alcohol, hypoxia and oxidative stress. *World J Biol Chem.* 2011;2(12):252-260.
DOI: <https://doi.org/10.4331/wjbc.v2.i12.252>
6. Zelickson BR, Benavides GA, Johnson MS, Chacko BK, Venkatraman A, Landar A, Betancourt AM, Bailey SM, Darley-USmar VM. Nitric oxide and hypoxia exacerbate alcohol-induced mitochondrial dysfunction in hepatocytes. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1807(12):1573-1582.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2011.09.011>
7. Jung ME, Mallet RT. Intermittent hypoxia training: Powerful, non-invasive cerebroprotection against ethanol withdrawal excitotoxicity. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018;256:67-78.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2017.08.007>
8. Ju X, Mallet RT, Downey HF, Metzger DB, Jung ME. Intermittent hypoxia conditioning protects mitochondrial cytochrome c oxidase of rat cerebellum from ethanol withdrawal stress. *J Appl Physiol (1985).* 2012;112(10):1706-1714.
DOI: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01428.2011>
9. Meerson FZ, Krasikov SI, Chavkin II, Bickbulatov MS, Tverdokhlib VP. Adaptation to periodic hypoxia decreases ethanol consumption and abstinence-related damages to the internal organs during withdrawal in chronically alcoholized animals. *Biull Eksp Biol Med.* 1992 Dec;114(12):574-578. (In Russ.)
10. Lee SY, Park HJ, Best-Popescu C, Jang S, Park YK. The Effects of ethanol on the morphological and biochemical properties of individual human red blood cells. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145327.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145327>
11. Stibler H, Beaugé F, Leguicher A, Borg S. Bio-physical and biochemical alterations in erythrocyte membranes from chronic alcoholics. *Scand J Clin Lab Invest.* 1991;51(4):309-319.
DOI: <https://doi.org/10.3109/00365519109091621>
12. Dumas D, Muller S, Gouin F, Baros F, Viriot ML, Stoltz JF. Membrane fluidity and oxygen diffusion in cholesterol-enriched erythrocyte membrane. *Arch Biochem Biophys.* 1997;341(1):34-39.
DOI: <https://doi.org/10.1006/abbi.1997.9936>

13. Degteva GN, Sidorov PI, Marachev AG, Sorokovoi VI, Ishekov NS. Status of erythrocytes and erythropoiesis in alcoholics. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1987;87(2):230-235. (In Russ.)
14. Irzhak LI, Shcherbakov RV. Changes in hemoglobin affinity for oxygen in sheep under the influence of ethanol. *Zh Evol Biokhim Fiziol*. 1997 Jan-Feb;33(1):124-125. (In Russ.)
15. Vitiello MV, Prinz PN, Personius JP, Nuccio MA, Koerker RM, Scurfield R. Nighttime hypoxemia is increased in abstaining chronic alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res*. 1990;14(1):38-41.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1990.tb00443.x>
16. Borisjuk MV. Assessment of hemoglobin affinity for oxygen. *Zdravookhranenie Belorusii*. 1978;8:32-34. (In Russ.)
17. Lelevich AV. Function of blood oxygen transport and the prooxidant-antioxidant status of erythrocytes in acute and chronic alcohol intoxication in rats. *Zh GrGMU*. 2008;24(4):46-49. (In Russ.)
18. Lelevich AV, Lelevich SV. Metabolic disorders in the introduction of ethanol into the body. Monograph; Grodno: GrGMU, 2017. [Electronic resource]. [date of access 2021 June 24]. Available from: <http://elib.grsmu.by/bitstream/handle/files/4307/%D0%9C%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D1%84%D0%B8%D1%8F.pdf?sequence=1&isAllowed=y>(In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Лелевич Анна Владимировна, старший преподаватель кафедры патологической физиологии им. Д. А. Маслакова, УО «Гродненский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7419-8767>

e-mail: anya123@yandex.ru

Hanna V. Lelevich, Senior Lecturer at the Department of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7419-8767>

e-mail: anya123@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Лелевич Анна Владимировна

e-mail: anya123@yandex.ru

Hanna V. Lelevich

e-mail: anya123@yandex.ru

Received / Поступила в редакцию 14.10.2021

Revised / Поступила после рецензирования 02.11.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021



Термический ожог кожи в позднем периоде беременности у экспериментальных животных: состояние системы «мать-плод»

© Т. В. Ковальчук-Болбатун, С. М. Смотрин

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить влияние термического ожога кожи у экспериментальных животных (крысы) в позднем периоде беременности на состояние системы «мать-плод».

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 18 беспородных белых крысах массой 300–350 г (по 9 крыс в контрольной и опытной группах), которым в позднем периоде беременности наносился термический ожог кожи III степени площадью 12 см². Исследовались кислородтранспортная функция и основные биохимические показатели крови, изучалось влияние термической травмы на течение беременности.

Результаты. Термический ожог кожи у крыс в позднем периоде беременности приводит к развитию гипоксии, уменьшению СГК и метаболическому ацидозу в организме матери. Изменения биохимических показателей крови свидетельствуют о наличии эндогенной интоксикации. В опытной группе животных наблюдалось уменьшение массы плодов, отмечен рост постимплантационной смертности плодов.

Заключение. Нарушение кислородного гомеостаза и эндогенная интоксикация при ожоге кожи у крыс в позднем периоде беременности приводят к гипотрофии плодов и количественному росту их постимплантационной смертности.

Ключевые слова: термическая травма, беременность, кожа, гомеостаз, плод.

Вклад авторов. Ковальчук-Болбатун Т.В.: разработка дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, подготовка текста; Смотрин С.М.: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ковальчук-Болбатун ТВ, Смотрин СМ. Термический ожог кожи в позднем периоде беременности у экспериментальных животных: состояние системы «мать-плод». *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(4):114–120. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-15>

Thermal skin burn in a late gestation period in experimental animals: state of the system “mother-fetus”

© Tatsiana V. Kovalchuk-Bolbatun, Siarhej M. Smotryn

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ABSTRACT

Objective. To study the effect of thermal skin burns in experimental animals (rats) on the state of the system “mother-fetus” in a late gestation period.

Materials and methods. An experimental study was carried out on 18 female outbred white rats weighing 300–350 g (per 9 rats in the control and experimental groups), which were exposed to third-degree thermal burns with an area of 12 cm² in a late gestation period. The oxygen transport function and the main blood biochemical markers were studied. The effect of thermal injury on the course of pregnancy was studied.

Results. The thermal skin burn in the rats in the late gestation period leads to the development of hypoxia, a decrease in the affinity of hemoglobin for oxygen and metabolic acidosis in the mother’s body. Changes in the blood biochemical markers indicate the presence of endogenous intoxication. In the experimental animal group, a decrease in fetal weight was observed, an increase in the post-implantation fetal death rate was noted.

Conclusion. Impaired oxygen homeostasis and endogenous intoxication in skin burns in rats in late gestation periods lead to fetal malnutrition and a qualitative increase in the post-implantation fetal death rate.

Keywords: *thermal injury, pregnancy, skin, homeostasis, fetus.*

Author contributions. Kovalchuk-Bolbatun T.V.: development of research design, collection of material, analysis of the data obtained, statistical data processing, text preparation. Smotryn S.M.: development of the concept and design of the study, analysis of the obtained data, editing.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Kovalchuk-Bolbatun TV, Smotryn SM. Thermal skin burn in a late gestation period in experimental animals: state of the system “mother-fetus”. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):114–120. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-15>

Введение

Травма во время беременности считается ведущей причиной смерти неакушерской этиологии беременной женщины и самой частой причиной гибели плода [1]. Особого внимания заслуживает термическая травма. Известно, что беременность сопровождается значительными физиологическими изменениями в организме матери, в связи с этим риск развития тяжелых осложнений, вплоть до внутриутробной гибели плода и материнской смертности, достаточно велик. Исход для будущей матери и плода зависит от степени ожога, наличия или отсутствия осложнений, а также срока беременности [2]. Публикации по данной теме свидетельствуют о больших трудностях в оказании квалифицированной помощи беременным с термическими ожогами кожи. Каждый случай требует индивидуального подхода и участия врачей различных специальностей.

В процессе беременности образуется единая функциональная система «мать-плод», которая состоит из двух подсистем: организм матери и организм плода, а также плаценты, являющейся связующим звеном между ними. Главная функция системы — это поддержание оптимальных условий развития плода в организме беременной женщины в нормальных условиях, а также при воздействии экстремальных факторов. Известно, что устойчивость организма будущей матери к воздействию условий окружающей среды во время беременности возрастает, но сильное или длительное воздействие неблагоприятных факторов вынуждает быстро перестроить регуляторные механизмы, обеспечивающие равновесие в системе «мать-плод». Часто в этом случае организму беременной не удается полностью защитить плод от неблагоприятных условий, что проявляется не только в отклонениях развития плода, но и в различных функциональных нарушениях на последующих этапах онтогенеза [3].

В связи с этим особенно важным для адекватного лечения и дальнейшего про-

гнозирования течения беременности при термической травме является изучение нарушений в системе «мать-плод» в эксперименте на животных. У крыс гемохориальный тип плацентации и идентично трем триместрам беременности 3-недельная гестация, что позволяет в динамике ультракороткого времени беременности изучать нарушения, происходящие в системе «мать-плод» у беременных с термическим ожогом кожи [4].

Цель исследования

Изучить влияние термического ожога кожи у экспериментальных животных (крысы) в позднем периоде беременности на состояние системы «мать-плод».

Материалы и методы

Экспериментальная работа проведена на 18 беременных самках беспородных белых крыс (по 9 крыс в контрольной и опытной группах) массой 300–350 г. Все животные находились в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище и с 12-часовым циклом освещения. С разрешения этического комитета УО «Гродненский государственный медицинский университет» и согласно Европейской конвенции о гуманном обращении с лабораторными животными ожог наносили после введения тиопентала натрия (внутрибрюшинно, в дозе 50 мг/кг). Методика эксперимента предусматривала получение термического ожога кожи III степени. Ожог наносили на 17-е сут беременности (первым днем беременности считался день обнаружения сперматозоидов во влагалищных мазках) горячей жидкостью (вода) 99–100 °С в течение 15 с специально разработанным устройством [5]. В результате воздействия термического агента создавались стандартные по площади (около 12 см²) ожоговые раны. После нанесения термического ожога на рану крепили предохранительную камеру [6]. Под наркозом (50–60 мг/кг тиопентала натрия интраперитонеально) на 20-е сут беременности животные выво-

дились из эксперимента, проводился забор смешанной венозной крови путем интракардиальной пункции.

В крови на газоанализаторе Stat Profile рНОх plus L при 37 °С определяли показатели кислородтранспортной функции крови (КТФК): парциальное давление кислорода (pO_2), степень оксигенации (SO_2). СГК оценивали по показателю $p50_{\text{реал.}}$ (pO_2 крови при 50%-ном насыщении ее кислородом). По формулам Severinghaus [7] рассчитывали значение $p50_{\text{станд.}}$. Кислотно-основное состояние изучали по показателям: парциальное давление углекислого газа (pCO_2), стандартный бикарбонат (SBC), реальный/стандартный недостаток (избыток) буферных оснований (ABE/SBE), гидрокарбонат (HCO_3), концентрация водородных ионов (рН), общая углекислота плазмы крови (TCO_2).

Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, креатинин, мочеви́на, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза) выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS-300 (Китай).

Для определения влияния термической травмы на плод вскрывали рога матки и регистрировали число мест имплантации, число живых, мертвых, резорбированных плодов, а также определяли число желтых тел беременности в обоих яичниках. Эмбрионы тщательно осматривали на наличие внешних аномалий развития, определяли массу плодов (рисунки 1 и 2). В дальнейшем рассчитывали преимплантационную смертность плодов (разность между числом желтых тел в яичниках и числом мест имплантации в матке от общего числа желтых тел в процентах) и постимплантационную смертность плодов (разность между числом мест имплантации и числом живых плодов в матке от числа мест имплантации в процентах) [8].



Рисунок 1. Рога матки крысы контрольной группы с плодами
с плодами
Figure 1. Horns of the rat's uterus in the control group with fetuses

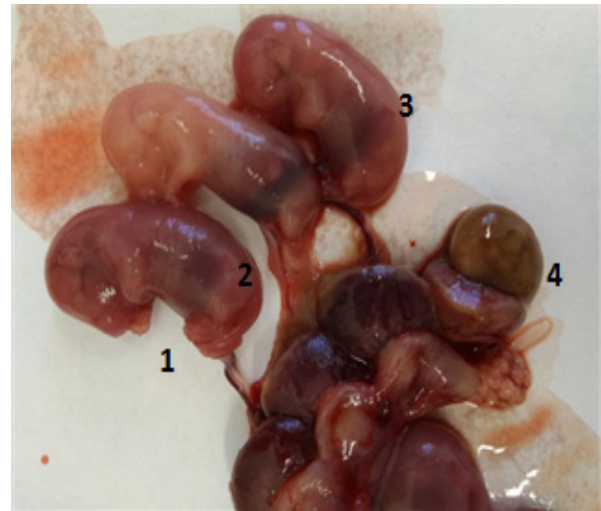


Рисунок 2. Матка с плодами (опытная группа)
1, 2, 3 — живые плоды с плацентой;
4 — постимплантационная гибель плода
Figure 2. Uterus with fetuses (experimental group)
1, 2, 3 — live fetuses with placenta;
4 — post-implantation fetal death

Расчеты выполнялись при помощи функций базового пакета «Base» расширения языка программирования «R», специализированного на статистическом анализе [9]. Применяли методы описательной статистики с вычислением медианы (Me), первого (Q_1) и третьего квантиля (Q_3), что соответствует 25-му и 75-му процентилю. Сравнение показателей между двумя группами проводилось при помощи непараметрического критерия Манна — Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изменения основных показателей КТФК и кислотно-основного состояния у крыс с термической травмой в позднем периоде беременности приведены в таблице 1. Через трое суток после воспроизведения термического ожога кожи наблюдались значительные нарушения КТФК, проявляющиеся в виде снижения pO_2 на 23 % ($p < 0,05$) и SO_2 — на 29,6 % ($p < 0,05$). Показатель СГК $p50_{\text{реал.}}$ возрос на 2,5 мм рт. ст. ($p < 0,01$), $p50_{\text{станд.}}$ — на 2,3 мм рт. ст. ($p < 0,01$), что свидетельствует о сдвиге кривой диссоциации оксигемоглобина вправо. Выявленные изменения показателей КТФК свидетельствуют об ухудшении кислородного снабжения организма беременных крыс, что является фактором патогенеза нарушений в системе «мать-плод».

В опытной группе наблюдалось снижение рН до 7,356 (7,351; 7,368) ед. ($p < 0,01$), контроль — 7,391 (7,387; 7,398) ед., этот по-

казатель — один из важных параметров обеспечения гомеостаза организма, сдвиг pH в диапазоне $\pm 0,1$ обуславливает расстройство дыхания и кровообращения [10]. HCO_3^- уменьшился с 26,8 (25,1; 27,4) ммоль/л до 20,2 (19,4; 21,8) ммоль/л ($p < 0,01$), а ABE — с $-2,3$ ($-2,6$; $-1,8$) до $-4,6$ ($-5,5$; $-4,1$) ммоль/л ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой. Снижение данных показателей указывает на развитие ацидоза. Снижение pH в жидкостях организма является специфическим рефлекторным стимулом увеличения

частоты и глубины дыхательных движений. Вследствие этого легкие выделяют избыток CO_2 , образующийся в результате активации буферных систем [11]. Этот механизм обуславливает развитие гипокапнии — дыхательной компенсации при метаболическом ацидозе. Снижение $p\text{CO}_2$ с 45,6 (43,8; 48,7) мм рт. ст. до 42,2 (41,4; 43,7) мм рт. ст. ($p < 0,05$) свидетельствует о том, что у беременных крыс с термической травмой развивается метаболический ацидоз.

Таблица 1. Показатели кислородтранспортной функции крови у крыс с термическим ожогом кожи в позднем периоде беременности, Me (25; 75 %)

Table 1. Oxygen transport function indices of the blood of the rats with thermal skin burns in the late gestation period, Me (25; 75 %)

Показатель	Контроль	Опыт
$p\text{O}_2$, мм рт. ст.	17,4 (16,5; 20,3)	13,4 (12,9; 15,3)*
SO_2 , %	28 (27,1; 28,4)	19,7 (18,1; 23,2)*
Hb, г/л	122 (119; 128)	110 (106; 117)*
pH, ед	7,391 (7,387; 7,398)	7,356 (7,351; 7,368)**
$p\text{CO}_2$, мм рт. ст.	45,6 (43,8; 48,7)	42,2 (41,4; 43,7)*
HCO_3^- , ммоль/л	26,8 (25,1; 27,4)	20,2 (19,4; 21,8)**
TCO_2 , ммоль/л	28,1 (26,5; 29,3)	22,1 (19,7; 23,9)**
ABE, ммоль/л	$-2,3$ ($-2,6$; $-1,8$)	$-4,6$ ($-5,5$; $-4,1$)**
SBE, ммоль/л	$-1,1$ ($-1,8$; $-0,9$)	$-3,5$ (-4 ; $-2,9$)**
SBC, ммоль/л	24,1 (23,7; 25)	20,9 (20,4; 21,4)**
$p50_{\text{реал}}$, мм рт. ст.	27,1 (26,7; 27,6)	29,6 (28,9; 30,3)**
$p50_{\text{станд}}$, мм рт. ст.	26,6 (26,4; 26,8)	28,9 (28,1; 29,6)**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

В биохимическом анализе крови через три суток после термической травмы отмечается значительное снижение показателей общего белка — на 16,4 % ($p < 0,01$), в том числе и альбумина — на 14,3 % ($p < 0,01$) (таблица 2). Это может быть связано с выходом белка из сосудистого русла в результате увеличения проницаемости клеточных мембран под действием токсических продуктов распада ткани, биологически активных веществ и кининов. Альбумины являются резервным источником аминокислот в организме и используются как строительный материал при термических повреждениях. Также наблюдался значительный рост концентрации мочевины — на 45 % ($p < 0,01$)

и креатинина — на 125 % ($p < 0,01$). Мочевина является конечным продуктом распада белков и маркером эндогенной интоксикации, высокий уровень этого показателя может указывать на повышенную скорость катаболических реакций в ожоговой ране. Наблюдалось умеренное увеличение уровня ферментов АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы, что, вероятно, связано с интоксикацией печени продуктами распада ожоговой раны. Также повышение содержания АЛТ в крови может быть индуцировано за счет повышения уровня аланина в крови — постоянного спутника ожоговой травмы [12].

Таблица 2. Основные биохимические показатели крови крыс с термическим ожогом кожи в позднем периоде беременности, Ме (25; 75 %)

Table 2. Main biochemical markers of the blood of the rats with thermal skin burns in the late gestation period, Me (25; 75 %)

Показатель	Контроль	Опыт
Общий белок, г/л	61 (59; 63)	51 (49; 54)**
Альбумин, г/л	28 (26; 31)	24 (23; 25)**
Мочевина, ммоль/л	5,1 (4,3; 5,6)	7,4 (7; 7,7)**
Креатинин, мкмоль/л	24 (22; 30)	54 (41; 78)**
АСТ, ед/л	28 (14; 31)	51 (41; 74)**
АЛТ, ед/л	24 (18; 27)	57 (49; 66)**
Щелочная фосфатаза, ед/л	55(52; 68)	77 (71; 87)*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Расстройство гемодинамики и кислотно-щелочного баланса, нарушение функции почек и желудочно-кишечного тракта характерны для ожогового шока, который развивается при ожогах общей площадью более 15 % поверхности тела или глубоких ожогах более 10 % поверхности тела [13]. Однако, учитывая полученные данные эксперимента с локальной травмой у беременных крыс, можно предполагать, что и в данном случае запускается тот же патологический процесс, хотя и выраженный в меньшей степени.

В опытной группе прерывание беременности наблюдалось у 11,1 % крыс, в контрольной группе случаев прерывания беременности не отмечено. Показатель преимплантационной смертности плодов в обеих группах составил 0 %. Значения постимплантационной смертности плодов были достоверно выше в группе крыс с термическим ожогом кожи в позднем периоде беременности (19,7 %, $p < 0,01$) в сравнении с контролем (0 %). У живых плодов опытной группы на 20-й день беременности масса тела была меньше, чем в контрольной группе — 2,12 (1,91; 2,25) г ($p < 0,05$) и 2,65 (2,32; 2,84) г соответственно. При осмотре плодов внешних аномалий в опытной группе не определялось.

Таким образом, комплекс проведенных исследований по изучению нарушений в

системе гомеостаза и системе «мать-плод» у экспериментальных животных с термическим ожогом кожи в позднем периоде беременности показал, что нарушение кислородного обеспечения и эндогенная интоксикация в организме беременной крысы приводят к гипотрофии плодов, а также постимплантационной гибели потомства.

Выводы

1. Термические ожоги кожи у экспериментальных животных (крысы) в позднем периоде беременности сопровождаются изменениями гомеостаза матери в виде развития гипоксии, проявляющейся наличием метаболического ацидоза и уменьшением значений pO_2 и SO_2 в венозной крови.

2. Выявленные изменения основных биохимических показателей крови (рост концентрации мочевины и креатинина, повышение уровня печеночных ферментов) указывают на наличие выраженной эндогенной интоксикации, возникающей в результате резорбции продуктов распада ткани из очага термического повреждения.

3. Нарушения в системе гомеостаза матери при термическом ожоге кожи в позднем периоде беременности у экспериментальных животных (крысы) приводят к гипотрофии плодов и их высокой постимплантационной смертности (19,7 %, $p < 0,01$).

Список литературы

1. Каримов ЗД, Жабборов УУ, Абдикулов БС, Хусанходжаева МТ. Травмы у беременных: современные аспекты проблемы (обзор литературы). *Журнал им. Н.В.*

Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2013;(1):33-37. [дата обращения: 2021 апрель 10]. Режим доступа: <https://www.jnmp.ru/jour/article/view/8/9>

2. Шифман ЕМ, Пырегов АВ. Травма во время беременности. *Медицина неотложных состояний*. 2011;(7–8):38–39. [дата обращения: 2021 апрель 10]. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/24326>
3. Отеллин ВА, Хожай ЛИ, Ордян НЭ. Пренатальные стрессорные воздействия и развивающийся головной мозг. Адаптивные механизмы, непосредственные и отсроченные эффекты. Санкт-Петербург, РФ; 2007. 240 с. [дата обращения: 2021 апрель 10]. Режим доступа: https://www.rfbr.ru/rffi/portal/books/o_61527#1
4. Гужвина ЕН, Ильенко ЛИ, Туманова ЕЛ, Тризно НН, Бахмутова ЛА. Применение природного препарата «Траумель С» для лечения плацентарной недостаточности в эксперименте. *Астраханский медицинский журнал*. 2011;6(3):72–76. [дата обращения: 2021 апрель 10]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-prirodnogo-preparata-traumel-s-dlya-lecheniya-platsentarnoy-nedostatochnosti-v-eksperimente/viewer>
5. Глуткин АВ, Ковальчук ТВ, Ковальчук ВИ. Устройство для моделирования ожоговой раны у лабораторного животного. Патент 7927 РБ, № u20110576. 2012. [дата обращения: 2021 апрель 10]. Режим доступа: <http://elib.grsmu.by/handle/files/1153>
6. Глуткин АВ, Ковальчук ТВ, Ковальчук ВИ. Предохранительная камера для экспериментального исследования ожоговой раны у лабораторного животного. Патент 7926 РБ, № u 20110577. 2012. [дата обращения: 2021 апрель 10]. Режим доступа: <http://elib.grsmu.by/handle/files/1151>
7. Saveringhaus JW. Blood gas calculator *J Appl Physiol* 1966;(21):1108–1116. DOI: <https://doi.org/10.1152/jap.1966.21.3.1108>
8. Напалкова ВВ, Бирюкова НП. Оценка эмбриотоксических и тератогенных свойств триклабендазола суспензии. *Российский паразитологический журнал*. 2017;41(3):277–281. [дата обращения: 2021 апрель 10]. Режим доступа: <https://vniigis.elpub.ru/jour/article/view/423/426>
9. R: What is R? The R Project for Statistical Computing. [Электронный ресурс]. [дата обращения: 2021 апрель 10]. Режим доступа: <https://www.r-project.org/about.html>
10. Литвицкий ПФ. Нарушения кислотно-основного состояния. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(2):28–39. [дата обращения: 2021 апрель 10]. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/544/471#>
11. Зайко НН, Быць ЮВ. Патологическая физиология. Москва, РФ; 2008. 640 с.
12. Кузнецова ВА, Соловьева АГ, Перетягин СП, Костина ОВ, Преснякова МВ, Перетягин ПВ, Лузан АС. Биохимические показатели сыворотки крови крыс при лечении ожоговой раны в условиях влажной среды. *Вестник новых медицинских технологий*. 2017;24(3):104–108. DOI: https://doi.org/10.12737/article_59c4a5664962b7.12610607
13. Алексеев АА, Крутиков МГ, Шлык ИВ, Левин ГЯ, Ушакова ТА, Тюрников ЮИ, Богданов СБ, Бобровников АЭ. Диагностика и лечение ожогового шока: клинические рекомендации. Москва, РФ; 2014. 17 с.

References

1. Karimov ZD, Jabborov UU, Abdikulov BS, Husanhodzhaeva MT. Traumas in pregnant women: the modern aspects of the problem (the review of the literature). *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2013;(1):33–37. [date of access 2020 Apr 12]. Available from: <https://www.jnmp.ru/jour/article/view/8/9> (In Russ.).
2. Shifman EM, Pyregov AV. Trauma during pregnancy. *Emergency medicine*. 2011;(7–8):38–39. [date of access 2020 Apr 12]. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/24326> (In Russ.).
3. Otellin VA, Hozhaj LI, Ordjan N Je. Prenatal stress and the developing brain. Adaptive mechanisms, immediate and delayed effects. Saint Petersburg; 2007. 240 p. [date of access 2020 Apr 12]. Available from: https://www.rfbr.ru/rffi/portal/books/o_61527#1 (In Russ.).
4. Guzvina EN, Ilenko EI, Tumanova EN, Trizno NN, Bahmutova LA. The usage of natural preparation «Traumel С» for the correction of placental insufficiency in experiment. *Astrakhan medical journal*. 2011;6(3):72–76. [date of access 2020 Apr 12]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-prirodnogo-preparata-traumel-s-dlya-lecheniya-platsentarnoy-nedostatochnosti-v-eksperimente/viewer> (In Russ.).
5. Glutkin AV, Kovalchuk TV, Kovalchuk VI. A device for simulating a burn wound in a laboratory animal. Patent 7927 BY, № u 2011057. 2012. [date of access 2020 Apr 12]. Available from <http://elib.grsmu.by/handle/files/1153> (In Russ.).
6. Glutkin AV, Kovalchuk TV, Kovalchuk VI. A safety chamber for the experimental study of a burn wound in a laboratory animal. Patent 7927 BY, N u 20110577. 2012. [date of access 2020 Apr 12]. Available from: <http://elib.grsmu.by/handle/files/1151> (In Russ.).
7. Saveringhaus JW. Blood gas calculator. *Journal of Applied Physiology*. 1966;21:1108–1116. DOI: <https://doi.org/10.1152/jap.1966.21.3.1108>
8. Napalkova VV, Biryukova NP. Evaluation of embryotoxic and teratogenic properties triclofenazole suspension. *Russian Journal of Parasitology*. 2017;41(3):277–281. [date of access 2020 Apr 12]. Available from: <https://vniigis.elpub.ru/jour/article/view/423/426> (In Russ.).
9. R: What is R? The R Project for Statistical Computing. [Электронный ресурс]. [дата обращения: 2021 апрель 10]. Режим доступа: <https://www.r-project.org/about.html>
10. Litvitskiy P.F. Disorders of acid-base state. *Current Pediatrics*. 2011;10(1):83–92. [date of access 2020 Apr 12]. Available from: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/544/471#> (In Russ.).
11. Zajko NN, Byc' JuV. Pathological physiology. Moscow; 2008. 640p. (In Russ.).
12. Kuznetsova VL, Soloveva AG, Peretyagin SP, Kostina OV, Presnyakova MV, Peretyagin PV, Luzan AS. Biochemical parameters of blood serum in rats during therapy of thermal injury in the water environment. *Journal of new medical technologies*. 2017;24(3):104–108. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.12737/article_59c4a5664962b7.12610607
13. Alekseev AA, Krutikov MG, Shlyk IV, Levin GJa, Ushakova TA, Tjurnikov JuI, Bogdanov SB, Bobrovnikov AJe. *Diagnosis and treatment of burn shock: clinical recommendations*. Moscow; 2014. 17 p. (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Ковальчук-Болбатун Татьяна Викторовна, аспирант 2-й кафедры хирургических болезней, УО «Гродненский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-7046>

e-mail: 7881632@mail.ru

Смотрин Сергей Михайлович, д.м.н., профессор, профессор 2-й кафедры хирургических болезней, УО «Гродненский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3944-1124>

Tatsiana V. Kovalchuk-Bolbatun, post-graduate student at the Second Department of Surgical Diseases, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-7046>

e-mail: 7881632@mail.ru

Siarhei M. Smotryn, DMedSc, Professor, Professor at the Second Department of Surgical Diseases, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3944-1124>

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ковальчук-Болбатун Татьяна Викторовна

e-mail: 7881632@mail.ru

Tatsiana V. Kovalchuk-Bolbatun

e-mail: 7881632@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 13.09.2021

Revised / Поступила после рецензирования 02.11.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021

УДК 614.253.1-036.21:[616.98:578.834.1](476.2)
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-16>



Особенности работы врачей стационарных организаций здравоохранения Гомельской области в условиях пандемии COVID-19

© Т. М. Шаршакова¹, В. С. Волчек²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить специфику функционирования стационарных организаций здравоохранения Гомельской области в условиях распространения коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Проведено анкетирование 78 врачей стационарных организаций здравоохранения, что дало возможность проанализировать особенности работы в условиях роста заболеваемости коронавирусной инфекцией COVID-19 и связанные с этим трудности.

Результаты. По мнению респондентов, в период пандемии COVID-19 произошло значительное увеличение продолжительности и напряженности труда врачей стационарных организаций здравоохранения. В подавляющем большинстве случаев (74,7 %) с врачами стационарных организаций здравоохранения было проведено обучение по вопросам профилактики, диагностики, проведения противоэпидемических мероприятий при выявлении и лечении пациентов с COVID-19. Тем не менее высоким посчитали уровень своей профессиональной компетентности для работы с пациентами с COVID-19 лишь 25,6 % респондентов. Кроме того, показатель удовлетворенности врачей существующими алгоритмами оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 составил $6,87 \pm 2,06$ балла из 10 возможных.

Заключение. В значительной степени врачей стационарных организаций здравоохранения Гомельской области при работе с пациентами беспокоят такие обстоятельства, как увеличение продолжительности и напряженности рабочего дня, сложность принятия взвешенных и оптимальных решений по организации работы стационаров в период пандемии, а также проблемы, вызванные контактом с пациентами (боязнь заразиться самим и заразить свою семью, организация ухода за детьми во время закрытия в связи с карантинном школьных и дошкольных учреждений и т. д.).

Ключевые слова: стационарные организации здравоохранения, коронавирус, пандемия, COVID-19.

Вклад авторов. Шаршакова Т.М., Волчек В.С.: концепция и дизайн исследования, проведение социологического опроса, анализ и обсуждение данных, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шаршакова ТМ, Волчек ВС. Особенности работы врачей стационарных организаций здравоохранения Гомельской области в условиях пандемии COVID-19. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(4):121–128. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-16>

Specificity of the work of physicians in inpatient healthcare facilities of the Gomel region in the situation of the COVID-19 pandemic

© Tamara M. Sharshakova¹, Vladislav S. Volchek²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective. To study the specificity of the functioning of inpatient healthcare facilities in the Gomel region in the spread of the coronavirus disease COVID-19.

Materials and methods. A survey among 78 physicians of the inpatient healthcare facilities was conducted, which provided an opportunity to analyze the specificity of the work in the spread of the coronavirus disease COVID-19 and related difficulties.

Results. According to the respondents, in the situation of the COVID-19 pandemic, there has been a considerable growth in working hours and intensity of the work of the physicians in the inpatient healthcare facilities. In the vast majority of the cases (74.7 %), the physicians in the inpatient healthcare facilities underwent training on prevention, diagnostics, adoption of anti-epidemic measures in the detection and treatment of COVID-19 patients. Nevertheless, only 25.6 % of the respondents considered their professional competence level with regard to their work with COVID-19 patients to be high. Moreover, the physicians' satisfaction rate for the existing strategies for rendering medical care to COVID-19 patients was 6.87 ± 2.06 out of 10.

Conclusion. To a large extent, the physicians of inpatient healthcare facilities of the Gomel region during their work with patients are concerned about such circumstances as longer working hours and increased working intensity, complexity of making balanced and optimal decisions regarding the organization of the work of inpatient healthcare facilities during the pandemic, as well as issues related to contact with patients (worrying about getting infected and infecting family, organization of childcare due to the closure of schools and preschool institutions during quarantine and others).

Keywords: *inpatient healthcare organizations, coronavirus, pandemic, COVID-19.*

Author contributions. Sharshakova T.M., Volchek V.S.: research concept and design, conduction of a sociological survey, analysis and discussion of data, statistical data processing, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Sharshakova TM, Volchek VS. Specificity of the work of physicians in inpatient healthcare facilities of the Gomel region in the situation of the COVID-19 pandemic. *Health and Ecology Issues.* 2021;18(4):121–128. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-16>

Введение

В эпоху урбанизации особо возрос риск заражения инфекциями, передающимися воздушно-капельным путем. Это связано с большой плотностью населения, когда трудно выдерживать безопасную в плане заражения дистанцию. Это еще раз подтверждено быстрым распространением по планете коронавирусной инфекции [1].

Впервые она была выявлена в конце 2019 г. в Китайской Народной Республике. А уже в марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии COVID-19 [2,3,4].

Вспышка COVID-19 проверяет на прочность национальные системы здравоохранения, их потенциал противодействия, степень готовности и скорость реагирования на чрезвычайные ситуации. Стремительное распространение COVID-19 подчеркивает настоятельную необходимость укрепления медицинских кадров как неотъемлемой части любой устойчивой системы здравоохранения [5]. Медицинские работники служат фундаментом системы здравоохранения. Миллионы представителей этой профессии в силу ее характера каждый день рискуют здоровьем, выполняя свою работу. Однако кто защищает самих медработников, находящихся в эпицентре борьбы с пандемией COVID-19? Чтобы обеспечить им необходимую защиту в предстоящей долгой битве за

спасение жизней, первоочередное внимание должно уделяться уважению их трудовых прав и созданию для них достойных условий труда [6].

В Гомельской области проживают 1 338 512 человек, городское население составляет 1 062 952 человека, сельское — 325 560. Количество людей старше трудоспособного возраста — 335 869 (24,2 %), из них 239 238 (71,2 %) человек проживают в городской местности [7]. Соответственно, риск заболеть COVID-19 даже в условиях самоизоляции и ограниченного передвижения у городского населения достаточно высок. А учитывая, что люди пожилого возраста и пациенты с хроническими заболеваниями вынуждены часто обращаться в лечебные учреждения, риск заражения этой категории населения повышается. В связи с этим перед организациями здравоохранения стоит важная задача по предотвращению распространения инфекции в их стенах. Особые меры борьбы с инфекцией, такие как визуальные предупреждения, дыхательная гигиена и соблюдение правил поведения при кашле, ношение маски, изоляция лиц с симптомами респираторной инфекции и меры защиты от воздушно-капельных инфекций, могут помочь предотвратить респираторное заражение медицинских работников и пациентов в стационарных организациях здравоохранения [8, 9, 10].

Цель исследования

Изучить специфику функционирования стационарных организаций здравоохранения Гомельской области в условиях распространения коронавирусной инфекции COVID-19 с учетом мнения врачей о современном состоянии, условиях и организации медицинской помощи.

Материалы и методы

Проанализированы результаты социологического опроса 78 врачей стационарных организаций здравоохранения Гомельской области. Средний возраст респондентов составил $41,4 \pm 10,54$ года, в группу исследования вошли как мужчины ($n = 29$), так и женщины ($n = 49$). Стаж работы опрошенных составлял $17,6 \pm 10,7$ года.

Среди респондентов были врачи различных специальностей: врачи общей практики — 14 (17,9 %), хирурги-онкологи — 9 (11,5, %), инфекционисты — 9 (11,5 %), терапевты, фтизиатры, хирурги — по 6 (7,7 %) человек каждой специальности, анестезиологи-реаниматологи — 5 (6,4 %), онкологи — 4 (5,1 %), неврологи — 3 (3,8%), а также по 2 (2,6 %) специалиста акушера-гинеколога, врача лабораторной диагностики, радиационного онколога, кардиолога и по 1 (1,3 %) реабилитологу, неонатологу, педиатру, рентгенологу, психотерапевту, пульмонологу, травматологу-ортопеду, эндоскописту.

Из всех опрошенных 61 врач (78,2 %) работает в стационарных организациях здравоохранения г. Гомеля, 17 специалистов (21,8 %) — в районных организациях здравоохранения.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ «Statistica», 8.0. Параметры, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением. Параметры, имеющие значение, отличное от нормального, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Сравнение непараметрических показателей выполнено с помощью точного двустороннего критерия χ^2 Фишера. Сравнение параметрических показателей выполнено с помощью критерия Манна — Уитни для двух независимых групп, критерий значимости различия — $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе опроса выяснилось, что более трети опрошенных (34,6 %) переболела

COVID-19 в легкой форме, 21,8 % — не болели и не находились на самоизоляции, примерно столько же респондентов (20,5 %) переболели в среднетяжелой форме, а 15 (19,2 %) ответили, что не знают, переболели ли они COVID-19, 2 (2,6 %) респондента не болели, но находились на самоизоляции.

На момент опроса более половины респондентов (51,3 %) не работали непосредственно в «красной зоне», работали более трех месяцев — 35 (44,9 %) человек. Стоит отметить, что уровень своей профессиональной компетентности для работы с пациентами с COVID-19 как высокий оценили лишь 25,6 % респондентов, 50 (64,1 %) — как средний, а 7 (9 %) — как низкий.

Ответы респондентов, которым предложили оценить по 10-балльной системе степень увеличения продолжительности и напряженности труда, распределились следующим образом: 0 баллов — 6 (7,7 %) человек, 1 балл — 4 (5,1 %), 3 балла — 1 (1,3 %), 5 баллов — 9 (11,5 %), 6 баллов — 8 (10,3 %), 7 баллов — 9 (11,5 %), 8 баллов — 15 (19,2 %), 9 баллов — 5 (6,4 %), 10 баллов — 21 (26,9 %) респондент. Среднее значение этого показателя — $6,89 \pm 0,35$. Таким образом, более двух третей опрошенных считают, что работа в условиях пандемии привела к значительному увеличению продолжительности и напряженности труда врачей стационарных организаций здравоохранения Гомельской области.

Какие же основные трудности возникали у врачей при оказании медицинской помощи пациентам с COVID-19? Ответы респондентов по частоте встречаемости были такими: ограничение возможностей диагностики — 38 (48,7 %), недостаточно эффективное взаимодействие медицинских работников — 29 (37,2 %), отсутствие необходимых протоколов лечения — 22 (28,4 %), недостаточное количество средств индивидуальной защиты — 13 (16,7 %), недостаточное количество лекарственных средств — 11 (14,1 %), недостаточное количество дезинфицирующих средств — 4 (5,1 %), отсутствие методологической помощи со стороны центров гигиены и эпидемиологии во время первой волны пандемии — 2 (2,6 %). Психологический дискомфорт, заполнение большого количества медицинской документации, отсутствие отдыха отметили по 1 (1,3 %) опрошенному. На то, что трудностей не возникало, указали лишь 5 (6,41 %) специалистов.

Приобретя некоторый опыт работы в условиях распространения коронавирусной

инфекции, врачи стационаров видят, что необходимо сделать для повышения эффективности лечения пациентов с COVID-19. В первую очередь это касается организации работы. На важность реорганизовать обучение медицинского персонала по вопросам лечения и диагностики COVID-19 указал 51 (65,4 %) опрошенный, оптимизировать график работы медицинского персонала — 35 (44,9 %), увеличить материальное стимулирование медицинских работников — 33 (42,3%) респондента, обеспечить организации здравоохранения необходимыми лекарственными средствами — 18 (23,1 %), привлечь к работе студентов и волонтеров — 11 (14,1%), улучшить обеспечение врачей средствами индивидуальной защиты — 10 (12,8 %), провести всеобщую вакцинацию и осуществлять контроль за соблюдением масочного режима населением — 2 (2,6 %), уменьшить объем документации и создать единую базу регистрации пациентов для систематизации информации на территории каждой организации здравоохранения — 1 (1,3 %).

На момент опроса 34,6 % респондентов были осведомлены в полной мере об эпидемиологической ситуации по COVID-19 (количество случаев заражения, показатели заболеваемости, показатели смертности и др.), 37,2 % опрошенных осведомлены частично, 21,8 % из числа участников исследования указали на недостаточность своей информированности, 2 (2,6 %) человека признались, что не следят за информацией, еще 2 (2,6 %) — что не доверяют официальной статистике, а 1 (1,3 %) считает, что информация об эпидемиологической ситуации по COVID-19 некорректна.

Об этиопатогенезе COVID-19 в полной мере осведомлена большая часть врачей стационарных организаций здравоохранения (61,5 %), 22 (28,2 %) респондента осведомлены частично, 8 (10,3 %) опрошенных — недостаточно. При этом абсолютное большинство (94,9 %) респондентов ответили, что при лечении пациентов с COVID-19 руководствовались приказами и инструкциями Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Кроме того, врачи стационарных организаций здравоохранения использовали научные публикации по теме лечения COVID, об этом сообщили 19 (48,1 %) человек, 31,6 % опрошенных пользовались для этих целей Интернет-источниками, на личный опыт опирались в 40,5 % случаев.

В подавляющем большинстве случаев (74,7 %) с врачами стационарных организаций здравоохранения было проведено обучение по вопросам профилактики, диагностики, проведения противоэпидемических мероприятий при выявлении и лечении пациентов с COVID-19, 2 (2,6 %) респондента пополняли знания через участие в конференциях и вебинарах, еще 2 (2,6 %) — самостоятельно, а 16 (20,3 %) врачей утверждали, что обучения по вопросам профилактики, диагностики, проведения противоэпидемических мероприятий при выявлении и лечении пациентов с COVID-19 с ними не проводилось.

На предложение оценить по 10-балльной системе источники информации, способствующие принятию окончательного решения о лечении пациентов с COVID-19, респонденты расставили приоритеты следующим образом:

1. Интернет-источники: 0 баллов — 20 (25,3 %), 1 балл — 8 (10,1 %), 2 балла — 4 (5,1 %), 3 балла — 10 (12,7 %), 4 балла — 4 (5,1 %), 5 баллов — 10 (12,7 %), 6 баллов — 10 (12,7 %), 7 баллов — 2 (2,5 %), 8 баллов — 8 (10,1 %), 9 баллов — 0 (0 %), 10 баллов — 3 (3,8 %). Среднее значение — $3,74 \pm 2,94$ балла.

2. Научные публикации: 0 баллов — 8 (10,1 %), 1 балл — 2 (2,5 %), 2 балла — 3 (3,8 %), 3 балла — 3 (3,8 %), 4 балла — 0 (0 %), 5 баллов — 10 (12,7 %), 6 баллов — 9 (11,4 %), 7 баллов — 13 (16,5 %), 8 баллов — 16 (20,3 %), 9 баллов — 6 (7,6 %), 10 баллов — 9 (11,4 %). Среднее значение — $6,08 \pm 2,99$ балла.

3. Приказы и инструкции Министерства здравоохранения Республики Беларусь: 0 баллов — 2 (2,5 %), 1 балл — 0 (0 %), 2 балла — 2 (2,5 %), 3 балла — 0 (0 %), 4 балла — 1 (1,3 %), 5 баллов — 2 (2,5 %), 6 баллов — 1 (1,3 %), 7 баллов — 2 (2,5 %), 8 баллов — 10 (12,7 %), 9 баллов — 21 (26,6 %), 10 баллов — 38 (48,1 %). Среднее значение — $8,66 \pm 2,21$ балла.

4. Приказы и инструкции главного управления здравоохранения Гомельского областного исполнительного комитета: 0 баллов — 2 (2,5 %), 1 балл — 0 (0 %), 2 балла — 2 (2,5 %), 3 балла — 0 (0 %), 4 балла — 3 (3,8 %), 5 баллов — 1 (1,3 %), 6 баллов — 5 (6,3 %), 7 баллов — 2 (2,5 %), 8 баллов — 9 (11,4 %), 9 баллов — 16 (20,3 %), 10 баллов — 39 (49,4 %). Среднее значение — $8,53 \pm 2,32$ балла.

5. Личный опыт: 0 баллов — 6 (7,6 %), 1 балл — 1 (1,3 %), 2 балла — 3 (3,8 %), 3 балла — 1 (1,3 %), 4 балла — 2 (2,5 %), 5 баллов — 12 (15,2 %), 6 баллов — 8 (10,1 %),

7 баллов — 11 (13,9 %), 8 баллов — 9 (11,4 %), 9 баллов — 9 (11,4 %), 10 баллов — 17 (21,5 %). Среднее значение — $6,69 \pm 2,94$ балла.

Таким образом, наиболее высоко респонденты оценивали такие источники информа-

ции, как приказы и инструкции Министерства здравоохранения Республики Беларусь и главного управления здравоохранения Гомельского облисполкома (рисунок 1).

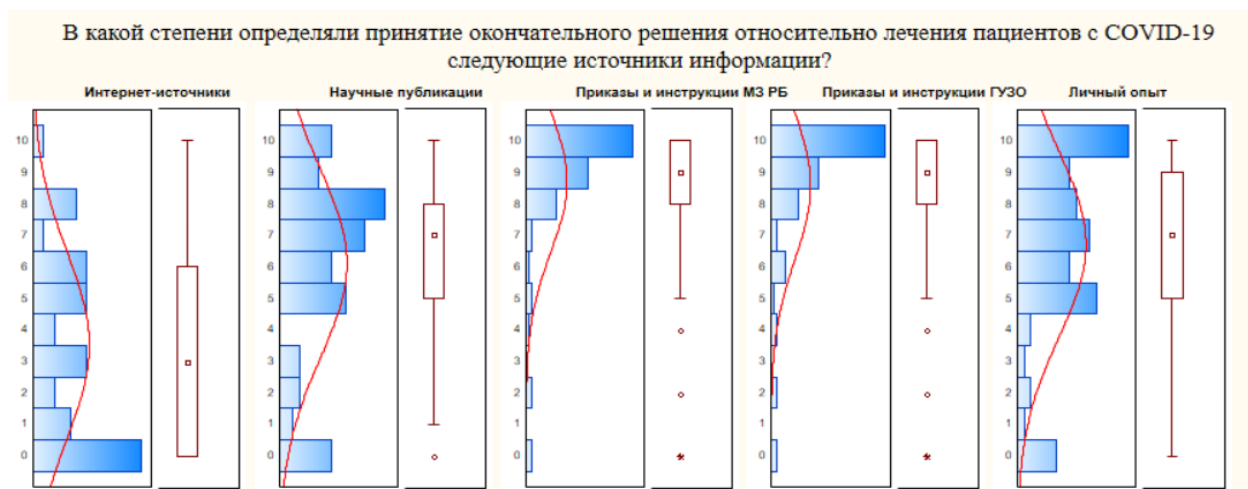


Рисунок 1. Сравнительная характеристика значимости различных источников информации в принятии окончательного решения относительно лечения пациентов с COVID-19

Figure 1. Comparative characteristics of the significance of various sources of information in making a final decision regarding the treatment of COVID-19 patients

Руководствуясь алгоритмами оказания помощи пациентам с COVID-19, разработанными Министерством здравоохранения Республики Беларусь (что подтвердили 87,3 % респондентов), врачи тем не менее использовали также алгоритмы, созданные известными белорусскими специалистами (13,9 %), европейские (12,7 %), алгоритмы, применяемые в ряде клиник Российской Федерации (11,4 %). При этом 6 респондентов (7,6%) утверждали, что универсального алгоритма оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 не существует. Стоит также отметить, что только 10 респондентов (12,7 %) оценили удовлетворенность существующими алгоритмами оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 на максимальный балл — 10. Показатель средней удовлетворенности составил $6,87 \pm 2,06$ балла из 10 возможных.

Респондентам было предложено высказать свое мнение о причинах использования различных сценариев лечения пациентов с COVID-19, в том числе агрессивных. Ответы были различными. Одни (49 (62 %) респондентов) утверждали, что это было вызвано поиском наиболее эффективных способов лечения, другие (30 (38 %) респондентов) ссылались на необходимость использовать накопленный опыт коллег, в том числе зарубежных. Объяснялось такое разнообразие сценариев лечения также низкой эффектив-

ностью имеющихся лекарственных средств (27 (34,2 %) опрошенных), неподходящими (по мнению 27 (34,2 %) респондентов) методами, которые использовались для лечения тяжелых пациентов. Еще 22 (27,8 %) респондента связали наличие различных сценариев лечения с влиянием научных публикаций, в том числе из сети Интернет.

Участники исследования сформулировали несколько наиболее важных проблем, связанных с организацией медицинской помощи в условиях COVID-19: частая смена алгоритмов, приказов по ведению и лечению пациентов с COVID-19; труднодоступность КТ-исследования для амбулаторной сети; большое количество пациентов, нуждающихся в доступе к кислородной точке; необоснованное назначение антибактериальных препаратов на амбулаторном этапе.

Кроме этого был отмечен ряд недостатков, отрицательно влияющих на лечение данной категории пациентов. Среди них — большое количество ложноположительных результатов тестирования на наличие COVID-19; отсутствие четких критериев оценки выздоровления пациентов; недостаточное разграничение потоков пациентов; нехватка коек в отдельно стоящих зданиях стационаров для оказания помощи пациентам с COVID-19; перегрузка среднего медицинского персонала; моральное напряжение медицинских работников и др.

Выяснилось также, что особенно беспокоит врачей в процессе их профессиональной деятельности. Для наглядности проведено сравнение количества врачей, которые не видят поводов для беспокойства (оценка — 0 баллов), и тех, кто испытывает особенное беспокойство в процессе трудовой деятельности (оценка — 10 баллов).

Так, оказалось, что беспокойство по поводу собственной профессиональной компетенции при переводе на работу в COVID-отделения и отделения интенсивной терапии из обычных отделений не возникало у 17 (21,5 %) респондентов, тогда как 10 баллов этому показателю поставили 11 (13,9 %) человек. Среднее значение — $4,79 \pm 3,57$ балла.

Также значительная часть врачей не видит препятствий в доступе к необходимым средствам индивидуальной защиты (0 баллов — 27 (34,2 %) опрошенных в противовес 5 (6,3 %) респондентам, оценившим трудность такого доступа в 10 баллов; среднее значение — $3,72 \pm 3,65$ балла); также не ощущают они и трудности при доступе к экспресс-тестированию на COVID-19 при появлении симптомов (0 баллов — 26 (32,9 %), 10 баллов — 14 (17,7 %) специалистов; среднее значение — $4,26 \pm 4,04$ балла), к необходимой информации и возможности обмена информацией (0 баллов — 14 (17,7 %), 10 баллов — 10 (12,7 %); среднее значение — $4,9 \pm 3,59$ балла).

Около трети врачей оценили в 0 баллов свое беспокойство по поводу негативного воздействия таких обстоятельств, как орга-

низация ухода за детьми во время карантина (закрытия школьных и дошкольных учреждений) и возникновение или обострение семейно-бытовых проблем в связи с новыми условиями работы, тогда как на 10 баллов оценили свое беспокойство по этим поводам 15 (19 %) и 11 (13,9 %) человек соответственно. А вот страх заражения COVID-19 на рабочем месте не испытывают лишь 15 (19 %) респондентов, но и это количество почти в два раза превышает количество тех, кто особенно подвержен этому страху (8 (10,1 %) опрошенных, оценивших это обстоятельство в 10 баллов).

Тем не менее два обстоятельства наиболее беспокоят врачей, недаром число оценивших их в 10 баллов составило 18 (22,8 %) человек, тогда как 0 баллов поставили лишь 11 (13,9 %) врачей. Это касается увеличения продолжительности и напряженности рабочего дня. То же можно сказать и о таком показателе, как страх принести инфекцию домой и заразить членов семьи и родственников: в 10 баллов оценили это обстоятельство 26 (32,9 %) опрошенных, в 0 баллов — 9 (11,4 %).

Вместе с тем средние значения с учетом всех баллов свидетельствуют, что основное количество врачей волнует наличие перечисленных выше обстоятельств, что является поводом для более тщательной проработки организационных мероприятий в период пандемии в стационарных организациях здравоохранения Гомельской области (таблица 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика степени беспокойства врачей стационарных организаций здравоохранения в отношении различных обстоятельств профессиональной деятельности

Table 1. Comparative characteristics of the degree of concern of the physicians of the inpatient healthcare facilities in relation to various circumstances of professional activity

Обстоятельство профессиональной деятельности	Среднее значение степени обеспокоенности
Увеличение продолжительности и напряженности рабочего дня	$6,32 \pm 3,47$ балла
Страх заражения COVID-19 на рабочем месте	$4,83 \pm 3,35$ балла
Страх принести инфекцию домой и заразить членов семьи и родственников	$7,05 \pm 3,36$ балла
Доступ к необходимым средствам индивидуальной защиты	$3,72 \pm 3,65$ балла
Отсутствие доступа к экспресс-тестированию на COVID-19 при появлении симптомов	$4,26 \pm 4,04$ балла
Организация ухода за детьми во время карантина (закрытия школьных и дошкольных учреждений)	$5,09 \pm 3,99$ балла
Возникновение или обострение семейно-бытовых проблем в связи с новыми условиями работы	$3,95 \pm 3,78$ балла
Сомнения в собственной профессиональной компетенции при переводе на работу в COVID-отделения и отделения интенсивной терапии из обычных отделений	$4,79 \pm 3,57$ балла
Доступ к необходимой информации и возможности обмена информацией	$4,9 \pm 3,59$ балла

Заключение

Таким образом, борьба с коронавирусом стала серьезным испытанием для системы здравоохранения Республики Беларусь. Проведенный опрос выявил проблемные вопросы, возникшие в ходе профессиональной деятельности врачей стационарных организаций здравоохранения. По мнению респондентов, в период пандемии COVID-19 произошло значительное увеличение продолжительности и напряженности труда. Отмечаются также трудности, возникающие при проведении диагностики, недостатки во взаимодействии медицинских работников, ощущается порой нехватка средств индивидуальной защиты и некоторых лекарственных средств и т. д.

По мнению врачей стационарных организаций, необходимо реорганизовать обучение медицинского персонала по вопросам

лечения и диагностики COVID-19, оптимизировать график работы медицинского персонала, увеличить материальное стимулирование медицинских работников. Кроме того, они считают важным привлекать к работе студентов и волонтеров, активно проводить вакцинацию населения, контролировать соблюдение в общественных местах масочного режима и др.

Ситуация с распространением коронавирусной инфекции, необходимость оперативно реагировать на этот вызов, искать пути преодоления возникающих трудностей, несомненно, станут поводом для анализа деятельности системы здравоохранения в современных условиях, оптимизации внедряемых в систему здравоохранения организационных мероприятий, направленных на улучшение медицинской помощи населению.

Список литературы

1. Измайлов АА, Аюпов РТ, Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Меньшиков КВ, Забелин МВ. Организация работы онкологической службы в Республике Башкортостан в условиях пандемии Covid-19. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020;(3):195-208. DOI: <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00067>
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang Bet, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
3. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Feb 10;41(2):145-151. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
4. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
5. Li L, Xv Q, Yan J. COVID-19: the need for continuous medical education and training. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e23. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30125-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30125-9)
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
7. Статистический бюллетень «Общая численность населения, численность населения по возрасту и полу, состоянию в браке, уровню образования, национальностям, языку, источникам средств к существованию по Республике Беларусь». Национальный статистический комитет Республики Беларусь. [дата обращения: 2021 апрель 12]. Режим доступа: https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/publications/izdania/public_bulletin/index_17853/
8. Huang JZ, Han MF, Luo TD, Ren AK, Zhou XP. [Mental health survey of medical staff in a tertiary infectious disease hospital for COVID-19]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2020 Mar 20;38(3):192-195. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121094-20200219-00063>
9. Dyer C. Covid-19: 15000 deregistered doctors are told, "Your NHS needs you". *BMJ*. 2020 Mar 20;368:m1152. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1152>
10. Hopman J, Allegranzi B, Mehtar S. Managing COVID-19 in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1549-1550. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4169>

References

1. Izmailov AA, Ayupov RT, Sultanbaev AV, MusinSHI, Menshikov KV, Zabelin MV. Organization of the work of the oncological service in the Republic of Bashkortostan in the context of the Covid-19 pandemic. *Current problems of health care and medical statistics*. 2021(3):195-208. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.24411 / 2312-2935-2020-00067>
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang Bet, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
3. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Feb 10;41(2):145-151. (Chinese). DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
4. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>

5. Li L, Xv Q, Yan J. COVID-19: the need for continuous medical education and training. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e23.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30125-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30125-9)

6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Apr 7;323(13):1239-1242.

DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

7. Statistical bulletin "Total population, population by age and sex, marital status, level of education, nationalities, language, sources of livelihood in the Republic of Belarus". National Statistical Committee of the Republic of Belarus. [date of access 2021 Apr 12]. Available from: <https://www.belstat.gov.by/en/> (In Rus.).

8. Huang JZ, Han MF, Luo TD, Ren AK, Zhou XP. [Mental health survey of medical staff in a tertiary infectious disease hospital for COVID-19]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2020 Mar 20;38(3):192-195. (Chinese).

DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121094-20200219-00063>

9. Dyer C. Covid-19: 15000 deregistered doctors are told, "Your NHS needs you". *BMJ.* 2020 Mar 20;368:m1152.

DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1152>

10. Hopman J, Allegranzi B, Mehtar S. Managing COVID-19 in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA.* 2020 Apr 28;323(16):1549-1550.

DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4169>

Информация об авторах / Information about the authors

Шаршакова Тамара Михайловна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-5939>

e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Волчек Владислав Станиславович, врач-интерн, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6027-0078>

e-mail: volvst@yandex.ru

Tamara M. Sharshakova, DMedSC, Professor, Head of the Department of Public Health and Public Health with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-5939>

e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Vladislav S. Volchek, medical intern, Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6027-0078>

e-mail: volvst@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Шаршакова Тамара Михайловна

e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Tamara M. Sharshakova

e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 21.09.2021

Revised / Поступила после рецензирования 15.11.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021

УДК 617.51/.53-006.6-036.22:616.21(476)
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-17>



Онкоэпидемиологические особенности опухолей головы и шеи в разрезе компетенции оториноларингологической службы по регионам Республики Беларусь

© Ж. В. Колядич

*Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова,
г. Минск, Беларусь*

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Проанализировать онкоэпидемиологические особенности опухолей головы и шеи в разрезе компетенции оториноларингологической службы по регионам Республики Беларусь.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили сведения о 21 533 случаях заболеваний злокачественными новообразованиями головы и шеи (включая опухоли гортани), зарегистрированных в Белорусском канцер-регистре с 2009 по 2018 г.

Результаты. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями головы и шеи за последнее десятилетие произошли значительные изменения. Лидирующие позиции занимают такие опухоли визуальной локализации, как рак ротоглотки (14,9 %), дна полости рта (12,4 %), миндалины (11,4 %) и языка (исключая корень языка) (11,4 %), которые доступны для диагностики при рутинном клиническом осмотре.

Заключение. Анализ впервые выявленных случаев злокачественных новообразований в зависимости от локализации показал, что независимо от обеспеченности врачами-оториноларингологами и укомплектованности штатов пациенты с начальными проявлениями опухолевого процесса своевременно не попадают к профильным специалистам для морфологической верификации, что требует принятия организационных решений по маршрутизации пациентов на разных уровнях оказания медицинской помощи и определения роли и зоны ответственности профильных специалистов первичного звена.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, язык, миндалины, ротоглотка, носоглотка, полость носа.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Колядич ЖВ. Онкоэпидемиологические особенности опухолей головы и шеи в разрезе компетенции оториноларингологической службы по регионам Республики Беларусь. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(4):129–135. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-17>

Onco-epidemiological features of head and neck tumors within the competence of the otorhinolaryngological service across the regions of the Republic of Belarus

© Zhanna V. Kaliadzich

N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

ABSTRACT

Objective. To analyze the onco-epidemiological features of head and neck tumors within the competence of the otorhinolaryngological service across the regions of the Republic of Belarus.

Materials and methods. The material for the study was data on 21,533 cases of malignant neoplasms of the head and neck (including laryngeal tumors) registered in the Belarusian Cancer Registry from 2009 to 2018.

Results. Significant changes have occurred in the structure of the incidence of head and neck malignant neoplasms over the past decade. The leading positions are occupied by such tumors of visual localization as cancer of the oropharynx (14.9 %), the floor of the oral cavity (12.4 %), tonsils (11.4 %) and tongue (excluding the root of the tongue) (11.4 %), which are available for diagnosis during routine clinical examination.

Conclusion. The analysis of newly diagnosed cases of malignant neoplasms depending on the localization has showed that regardless of the availability of otorhinolaryngologists and staffing levels, patients with primary manifestations of the tumor process are not timely referred to the health experts for morphological verification, which requires further organizational decisions on patient referral at different levels of health care and defining the role and scope of responsibility of subject-matter primary care specialists.

Keywords: tumors of the head and neck, tongue, tonsils, oropharynx, nasopharynx, nasal cavity.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Kaliadzich ZhV. Onco-epidemiological features of head and neck tumors within the competence of the otorhinolaryngological service across the regions of the Republic of Belarus. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):129–135. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-17>

Введение

Органы головы и шеи представляют собой одну из наиболее сложных анатомических областей человеческого организма и являются предметом изучения врачей многих специальностей: онкологов, оториноларингологов, стоматологов, челюстно-лицевых хирургов, нейрохирургов, офтальмологов.

Опухоли головы и шеи объединяют разнобразную по локализации и гистологической структуре группу новообразований, характеризующихся общими особенностями клинического течения: быстрый рост, раннее метастазирование, высокий риск развития локорегионарных рецидивов и новых опухолей. Своевременность диагностики опухолей головы и шеи во многом зависит от онкологической грамотности профильных врачей первичной медицинской помощи.

Цель исследования

Проанализировать онкоэпидемиологические особенности опухолей головы и шеи в разрезе компетенции оториноларингологической службы по регионам Республики Беларусь.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили сведения о 21 533 случаях заболеваний злокачественными новообразованиями головы и шеи (включая опухоли гортани), зарегистрированных в Белорусском канцер-регистре с 2009 по 2018 г.

Изучение онкоэпидемиологических особенностей новообразований головы и шеи осуществлялось путем проведения сравнительного анализа структуры заболеваемости и распределения по стадиям вновь выявленных случаев заболеваний по регионам республики. Использовались средние показате-

тели за два пятилетних периода: 2009–2013 и 2014–2018 гг., что позволило уменьшить влияние случайных отклонений данных в отдельные годы. Для оценки своевременности диагностики рассчитывалась доля пациентов с опухолями, выявленными в ранних (I–II) и поздних (III–IV) стадиях.

Анализировались случаи злокачественных новообразований основания языка — C01, миндалины — C09, ротоглотки — C10, носоглотки — C11, грушевидного синуса — C12, нижней части глотки — C13, полости носа — C30.0, придаточных пазух — C31, гортани — C32, относящихся к компетенции врачей-оториноларингологов.

Ситуацию с врачебными кадрами оценивали на основании данных официальной статистической отчетности [1] по численности практикующих врачей в пересчете на 10 тыс. жителей региона, рассчитывались показатели укомплектованности врачебных должностей оториноларингологов, коэффициент совместительства [2].

Результаты и обсуждение

Распределение злокачественных новообразований головы и шеи по локализации в 2009 и 2018 гг. представлено на рисунке 1.

Как следует из приведенных на рисунке 1 данных, за последнее десятилетие в структуре заболеваемости произошли значительные изменения. Так, в 2018 г. наиболее высокий удельный вес в этой группе составляли рак ротоглотки (14,9 %), дна полости рта (12,4 %), миндалины (11,4 %) и языка (исключая корень) (11,4 %), в то время как в 2009 г. лидирующие позиции занимали злокачественные новообразования губы (15,4 %), ротоглотки (11,6 %), миндалины (11,3 %) и нижней части глотки (10,6 %).

Удельный вес ряда опухолей, доступных визуальному осмотру, практически не изменился, например, опухоли корня языка выявлялись в 2009 г. у 5,7 % пациентов и у 5,5 % — в 2018 г., опухоли нёба встречались соответственно в 3,3 и 4,3 % случаев, уменьшился удельный вес опухолей десны — с 4,0 % до 2,5 %. Остается неизменно высокой доля опухолей нижней части глотки

(в 2009 г. — 10,6 и 10,3 % — в 2018 г.). Учитывая устойчивую тенденцию к снижению числа пациентов с впервые установленным диагнозом рака губы, а также тот факт, что в 62 % случаев опухоль обнаруживалась на I стадии [3], мы исключили эту нозологию из сравнительного анализа.

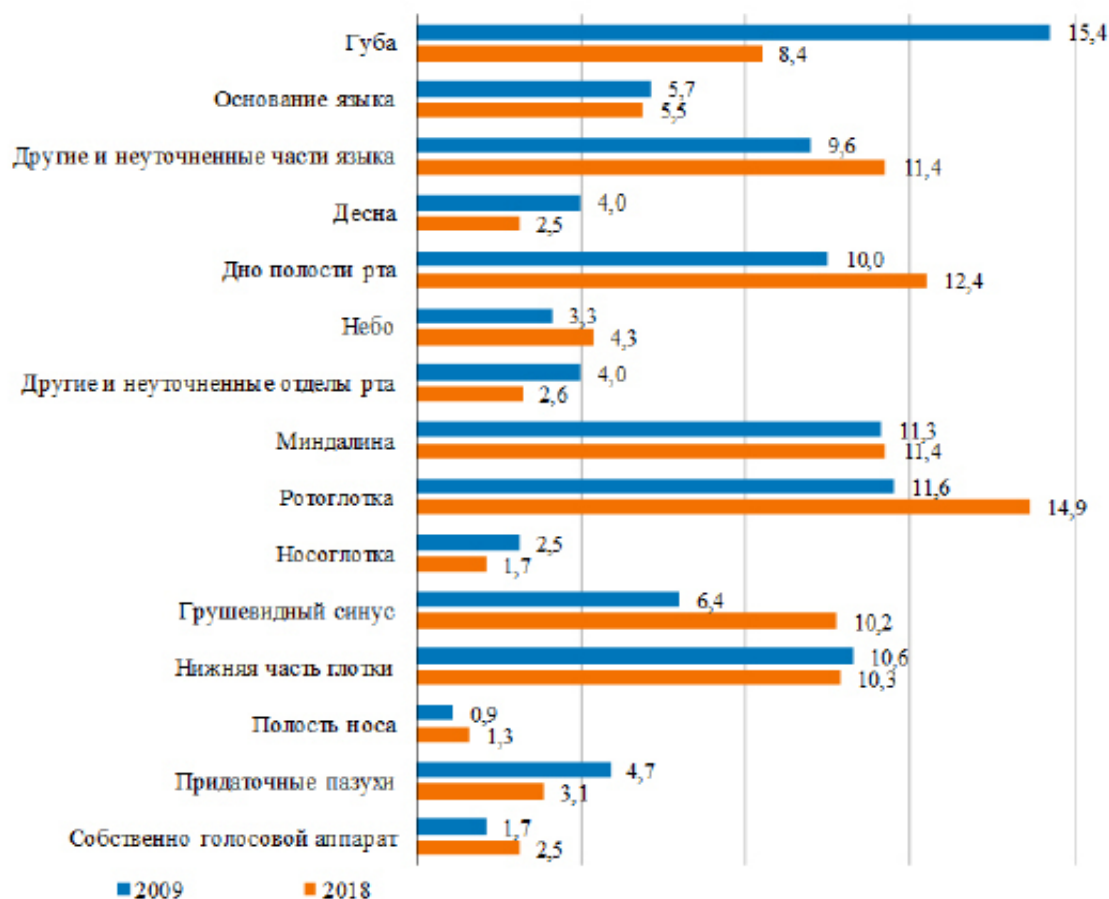


Рисунок 1. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями головы и шеи в 2009 и 2018 гг., %
Picture 1. Structure of the incidence rates of the malignant neoplasms of the head and neck in 2009 and 2018, %

При сравнении двух пятилетних периодов (2009–2013 и 2014–2018 гг.) отмечено снижение частоты ранней и своевременной диагностики злокачественных новообразований, относящихся к компетенции врачей-оториноларингологов, с 21,4 до 17,2 % и увеличение доли заболевших с III-IV стадиями с 77,1 до 80,7 % (различия статистически не значимы, $p > 0,05$). Особого внимания заслуживает тот факт, что большинство опухолей ЛОР-органов (основания языка,

миндалина, ротоглотки) относятся к опухолям визуальных локализаций, но при этом на протяжении 10 лет количество местно-распространенных опухолей неуклонно растет.

Анализ числа вновь выявленных случаев злокачественных новообразований головы и шеи позволил выявить наиболее неблагоприятные с точки зрения своевременной диагностики регионы страны (таблица 1) и оценить работу оториноларингологической службы в них.

Таблица 1. Распределение по стадиям впервые выявленных злокачественных новообразований ЛОР-органов в регионах Республики Беларусь за 2009–2013 и 2014–2018 гг., %
Table 1. Stage distribution of newly diagnosed malignant neoplasms of the ENT organs across the regions of the Republic of Belarus over 2009–2013 and 2014–2018, %

Область	Распределение по стадиям опухолей, относящихся к компетенции врачей-оториноларингологов			
	2009–2013 гг.		2014–2018 гг.	
	I–II	III–V	I–II	III–IV
Брестская	27,5	68,6	25,9	70,8
Витебская	18,0	80,2	19,9	78,6
Гомельская	20,5	78,7	17,6	81,4
Гродненская	17,9	81,1	18,5	80,2
Минская	30,4	68,3	14,5*	81,7
Могилевская	22,1	76,6	18,0	81,0
г. Минск	14,2	84,2	8,0*	89,3

* При сравнении двух пятилетних периодов различия статистически значимы при $p < 0,01$

При сравнении двух пятилетних периодов показатели своевременной диагностики опухолей ЛОР-органов ухудшились во всех областях, за исключением Витебской и Гродненской, где незначительно увеличилась доля пациентов с опухолями, выявленными в I–II стадиях ($p > 0,05$). Значительное ухудшение ситуации отмечено в Минской области, где данный показатель сократился в 2,1 раза ($p < 0,01$). В г. Минске частота вновь выявленных случаев заболевания в I–II стадиях в 2014–2018 гг. составляла лишь 8,0 % ($p < 0,01$). Частота выявления опухолей ЛОР-органов в III–IV стадиях колебалась от 70,8 % в Брестской области до 89,3 % в г. Минске.

Удельный вес впервые выявленных в поздних стадиях случаев злокачествен-

ных новообразований ЛОР-органов среди сельского населения Республики Беларусь составил 82,8 %, а среди городских жителей — 79,7 %.

Проведенное исследование показало, что самый низкий уровень эффективности работы по раннему выявлению опухолей головы и шеи оториноларингологической службой отмечается на протяжении последних 10 лет в г. Минске и Минской области.

Качество оказания медицинской помощи и совершенствование системы профилактики заболеваний, в том числе и онкологических, требует достаточного кадрового потенциала [4]. Показатели обеспеченности регионов врачами-оториноларингологами приведены в таблице 2.

Таблица 2. Обеспеченность населения врачами-оториноларингологами (взрослые + детские) на 10 тыс. жителей по регионам

Table 2. Availability of otorhinolaryngologists per 10,000 population (adults + children) across the regions

Область	Обеспеченность врачами-оториноларингологами на 10 тыс. жителей по годам									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Брестская	0,7	0,6	0,6	0,6	0,7	0,6	0,7	0,7	0,6	0,8
Витебская	0,7	0,7	0,7	0,6	0,7	0,7	0,8	0,8	0,7	0,9
Гомельская	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	0,7	0,8	0,8	0,8	0,9
Гродненская	0,8	0,8	0,8	0,7	0,8	0,7	0,8	0,9	0,8	0,9
Минская	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,5	0,7
Могилевская	0,6	0,7	0,6	0,6	0,7	0,6	0,7	0,8	0,8	1,0
г. Минск	0,9	0,9	1,1	1,1	1,1	0,9	1,2	1,1	1,0	1,3
Республика Беларусь	0,7	0,7	0,8	0,7	0,8	0,7	0,8	0,8	0,8	1,0

Примечание. Приведены данные для Минской области с организациями областного подчинения в г. Минске, для г. Минска — без организаций областного подчинения

Из представленных в таблице 2 данных видно, что в 2010 г. обеспеченность врачами-оториноларингологами по стране колебалась от 0,9 в г. Минске до 0,5 на 10 тыс. жителей в Минской области, в 2018 г. этот показатель снизился во всех регионах, за исключением Минской области, а с 2019 г. отмечается рост этого показателя повсеместно. В 2019 г. высокая обеспеченность (1,3 на 10 тыс. населения) специализированными врачебными кадрами отмечена в г. Минске, в то же время в Минской области сохранялась низкая обеспеченность врачами этой специальности (0,7 на 10 тыс. населения). По регионам данный показатель отмечался

на уровне среднереспубликанского (1,0 на 10 тыс. населения) в Могилевской области и близкого к нему (0,9 на 10 тыс. населения) — в Витебской, Гомельской и Гродненской областях. Следует отметить, что, несмотря на высокую обеспеченность врачами-оториноларингологами в г. Минске и низкую — в Минской области, в этих регионах наблюдаются одинаково высокие показатели выявления опухолей визуальной локализации в распространенных стадиях.

Показатели укомплектованности врачебных должностей и коэффициент совместительства приведены в таблице 3.

Таблица 3. Показатели укомплектованности врачами-оториноларингологами в регионах Республики Беларусь (2019 г.)

Table 3. Staffing levels for otorhinolaryngologists across the regions of the Republic of Belarus (2019)

Регион	Число штатных должностей	Число занятых	Число физических лиц	Укомплектованность по занятым должностям	Укомплектованность по физическим лицам	Коэффициент совместительства
Республика	912	846,75	680	92,85	74,56	1,25
Брестская	110,25	95,25	79	86,39	71,66	1,21
Витебская	110,75	105	79	94,81	71,33	1,33
Гродненская	98,25	92,75	82	94,40	83,46	1,13
Гомельская	129,25	122,75	102	94,97	78,92	1,20
Минская	102,5	98,25	75	95,85	73,17	1,31
Могилевская	103,25	100,5	75	97,34	72,64	1,34
г. Минск	257,75	232,25	188	90,11	72,94	1,24

Как следует из данных таблицы 3, в среднем по стране укомплектованность по занятым должностям врачей-оториноларингологов составляет 92,85 %, что достигается высоким коэффициентом совместительства — 1,25. Во всех регионах отмечается недоукомплектованность по физическим лицам, что свидетельствует о недостатке специалистов в оториноларингологической службе. Лучшая укомплектованность врачами-оториноларингологами регистрируется в Гродненской области: при показателях укомплектованности по занятым должностям и по физическим лицам выше республиканских коэффициент совместительства ниже, чем в других регионах и в среднем по республике. В Могилевской области высокие показатели укомплектованности по занятым должностям врачей-оториноларингологов компенсируются совместительством специалистами вакантных должностей с коэффициентом выше 1,3.

Факт наличия совместительства не только свидетельствует о дефиците кадров, но и оказывает отрицательное влияние на доступность и качество оказываемой медицинской помощи. Недоукомплектованность регионов врачами-оториноларингологами не позволяет в полной мере обеспечить раннюю диагностику опухолей головы и шеи. Однако, как показывает проведенное исследование, на примере г. Минска и Минской области видно, что независимо от обеспеченности специалистами и укомплектованности штатными единицами пациенты с начальными проявлениями опухолевого процесса своевременно не попадают к профильным специалистам для морфологической верификации.

Учитывая, что большинство опухолей ЛОР-органов могут выявляться на ранних стадиях при визуальном осмотре и биопсии подозрительных образований, приоритетным направлением организации противора-

ковой борьбы должна стать разработка программы ранней диагностики, что не требует значительных вложений средств для приобретения дополнительного диагностического оборудования.

В то же время скрининговые мероприятия при первичном осмотре населения не требуют участия врачей-оториноларингологов, а деление на подгруппы здоров/болен на основании опроса и клинического осмотра и последующее направление пациентов с подозрением на злокачественную опухоль на комплексное обследование к профильному специалисту возможно на уровне врача общей практики. Поэтому к решению проблем ранней диагностики злокачественных новообразований головы и шеи, относящихся к опухолям визуальной локализации (губа, язык, слизистая оболочка полости рта, ротоглотка), должно быть привлечено первичное звено системы здравоохранения — врачи общей практики.

Заключение

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями головы и шеи за последнее десятилетие произошли значительные изменения. Лидирующие позиции занимают такие опухоли визуальной локализации, как рак ротоглотки (14,9 %), дна полости рта (12,4 %), миндалины (11,4 %) и языка (исключая корень языка) (11,4 %), которые доступны для диагностики при рутинном клиническом осмотре.

Сохраняется негативная тенденция к снижению частоты ранней и своевременной диагностики злокачественных новообразований головы и шеи: если в период 2009–2013 гг. опухоли языка, десны, слизистой

оболочки полости рта, нёба в III–IV стадиях выявлялись в 56,8 % случаев, то в период 2014–2018 гг. — в 62,7 %, опухоли ЛОР-органов соответственно в 77,1 и 80,7 % случаев, что свидетельствует о недостаточной онкологической грамотности медицинских работников и онконастороженности у пациентов.

Проведенный анализ показателей своевременной диагностики в разрезе регионов показал снижение частоты выявления опухолей ЛОР-органов в I–II стадии во всех областях страны, за исключением Витебской и Гродненской. Отмечено значительное ухудшение ситуации в Минской области и г. Минске, где зарегистрировано статистически значимое снижение частоты вновь выявленных случаев онкологических заболеваний ЛОР-органов в I–II стадиях ($p < 0,01$). Лучшие показатели по выявлению злокачественных новообразований оториноларингологической службой демонстрирует Брестская область, однако нельзя считать приемлемым выявление более 50 % опухолей визуальной локализации в поздних стадиях.

Анализ впервые выявленных случаев злокачественных новообразований в зависимости от локализации показал, что независимо от обеспеченности врачами-оториноларингологами и укомплектованности штатов пациенты с начальными проявлениями опухолевого процесса своевременно не попадают к профильным специалистам для морфологической верификации, что требует принятия организационных решений по маршрутизации пациентов на разных уровнях оказания медицинской помощи и определения роли и зоны ответственности профильных специалистов первичного звена.

Список литературы

1. Агапов ВС, Андреищев АР, Васьков ЕА, Гук АС, Гофман ВР, Глазников ЛА и др. *Заболевания, повреждения и опухоли челюстно-лицевой области: руководство по клинической стоматологии*. СПб.: «СпецЛит»; 2007.
2. Письменный ИВ, Архипов ВД, Байриков ИМ, Письменный ВИ. Диагностика и лечение опухолей головы и шеи. *Евразийский онкологический журнал*. 2016;2(4):207-252.
3. Пархоменко ЛБ. Рак органов головы и шеи и предрасполагающие к нему факторы. *Медицинские новости*. 2018;9:3-9.
4. Решетов ИВ. Реконструктивная и пластическая хирургия опухолей головы и шеи. *Практическая онкология*. 2003;1(4):9-14.
5. Болотина АВ, Владимирова ЛЮ, Деньгина НВ, Новик АВ, Романов ИС. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. *Злокачественные опухоли*. 2020;10(3s2-1):93-108. DOI:<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-06>
6. Любаев ВА. Перспективы лечения злокачественных опухолей головы и шеи. *Вестник Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина Российской академии медицинских наук*. 2006;2(17). Прил.1:34.
7. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2019 г. РНПЦ МТ; 2020. [Электронный ресурс]. Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения. [дата обращения 2021 октябрь 13]. Режим доступа: https://belcmt.by/docs/Stat/Healthcare_in_RB_2019.pdf
8. Вальчук ЭА, Гулицкая НИ, Царук ФП. Основы организационно-методической службы и статистического анализа в здравоохранении. Минск: «Харвест»; 2007.
9. Океанов АЕ, Моисеев ПИ, Левин АФ, Евмененко АА, Ипатий ТВ. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2009–2018 гг. Минск: Национальная библиотека Беларуси; 2019.

10. Стародубов ВИ, Иванова МА, Бантьева МН, Соколовская ТА, Армасhevская ОВ. Деятельность и обеспеченность специалистами первичного звена. *Российский медицинский журнал*. 2014;1:4-7.

References

1. Agapov VC, Andreischev AR, Vaskov EA, Guk AS, Gofman VR, Glaznikov LA, et al. *Diseases, lesions and tumors of the maxillofacial region: manual of clinical dentistry*. St. Petersburg: "SpetsLit"; 2007. (In Russ.).
2. Pismenny IV, Archipov VD, Bayrickov IM, Pismenny VI. Diagnosis and treatment of head and neck tumours. *Eurasian Journal of Oncology*. 2016;2(4):207-252. (In Russ.).
3. Parkhomenko LB. Head and neck cancer and preventing factors. *Medical news*. 2018;9:3-9. (In Russ.).
4. Reshetov IV. Reconstructive and plastic surgery of head and neck tumours. *Practical oncology*. 2003;1(4):9-14. (In Russ.).
5. Bolotina LV, Vladimirova LU, Dengina NV, Novik AV, Romano IS. Practical guidelines for the treatment of malignant tumours of the head and neck. *Malignant Tumours*. 2020;10(3s2-1):93-108. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-06>
6. Lubaev VL. Prospects of treatment of malignant tumours of head and neck. Newsletter of N.N. *Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2006;2(17), Annex.1:34. (In Russ.).
7. Public health in the Republic of Belarus: an office statistical copil. for 2019: RSPC MT; 2020. [date of access 2021 October 13]. Available from: https://belcmt.by/docs/Stat/Healthcare_in_RB_2019.pdf(In Russ.).
8. Valchuk EA, Gulitskaya NI, Tsaruk FP. Fundamentals of organizational-methodological service and statistical analysis in public health. Minsk: "Harvest"; 2007. (In Russ.).
9. Okeanov AE, Moiseev PI, Levin LF, Evmenenko AA, Ipatiy TB. Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of data of Belarusian cancer register for 2009-2018. Minsk: National Library of Belarus; 2019. (In Russ.).
10. Starodubov VI, Ivanova MA, Bantseva MN, Sokolovskaya TA, Armashevskaya OV. Activity and staffing of primary care specialists. *Russian medical journal*. 2014;1:4-7. (In Russ.).

Информация об авторе / Information about the author

Колядич Жанна Викторовна, д.м.н., заведующий лабораторией онкопатологии головы и шеи с группой онкопатологии центральной нервной системы, ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3759-141X>
e-mail: janept@list.ru

Zhanna V. Kaliadzich, DMedSc, Chief of the Oncology Division of Head and Neck Tumors with Neurosurgical Group, N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3759-141X>
e-mail: janept@list.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Колядич Жанна Викторовна
e-mail: janept@list.ru

Zhanna V. Kaliadzich
e-mail: janept@list.ru

Received / Поступила в редакцию 02.09.2021

Revised / Поступила после рецензирования 06.10.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021



К 100-летию открытия медицинского факультета Белорусского государственного университета (1921–2021 гг.)

© М. П. Каплиева¹, А. А. Каплиев²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Институт истории Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить процесс становления медицинского факультета Белорусского государственного университета в начале 1920-х гг.

Материалы и методы. Архивные, периодические и повествовательные источники, обработанные при помощи общенаучных и специальных исторических методов исследования.

Результаты. Появление высшего медицинского образования в Беларуси стало возможным только после прочного установления на ее территории советской власти. Значимую роль в процессе отбора кадров будущих врачей и их подготовки сыграла политическая и идеологическая составляющие, но вместе с тем при становлении медицинского факультета внедрялись и демократические элементы самоуправления.

Заключение. Несмотря на успешный опыт организации медицинского факультета БГУ, малое число выпускников в 1920-х гг. и общий недостаток врачей в БССР предопределили необходимость его реорганизации в самостоятельное учебное заведение — Минский медицинский институт.

Ключевые слова: медицинский факультет, Белорусский государственный университет, здравоохранение, образование.

Вклад авторов. Каплиева М.П.: концепция и дизайн исследования, редактирование, обсуждение данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Каплиев А.А.: сбор материала и создание базы данных, обзор публикаций по теме статьи, обсуждение данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Каплиева МП, Каплиев АА. К 100-летию открытия медицинского факультета Белорусского государственного университета (1921–2021 гг.). *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(4):136–142. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-18>

To the 100th anniversary of the Medical Faculty of Belarusian State University (1921–2021)

Marina P. Kapliyeva¹, Alexey A. Kaplyev²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Institute of History of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ABSTRACT

Objective. To study the process of formation of the Medical Faculty of Belarusian State University in the early 1920s.

Materials and methods. Archival, periodical and narrative sources processed by general scientific and special historical research methods.

Results. The emergency of a higher medical education in Belarus became possible only after the solid establishment of Soviet power in its territory. Political and ideological components played a significant role in the processes of the selection of future doctors and their education, but at the same time, democratic elements of self-government were implemented along with the formation of the Medical Faculty.

Conclusion. Despite the successful experience of organizing the Medical Faculty of Belarusian State University, a small number of graduates in the 1920s and the general lack of doctors in the BSSR predetermined the need for its reorganization into an self-administered academic institution—Minsk Medical Institute.

Keywords: medical faculty, Belarusian State University, healthcare, education.

Author contributions. Kapliyeva M.P.: research concept and design, editing, discussing data, checking critical content, approving the manuscript for publication; Kapliyev A.A.: collecting material and creating a sample database, reviewing publications on the topic of the article, discussing data.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Kapliyeva MP, Kapliyev AA. To the 100th anniversary of the Medical Faculty of Belarusian State University (1921–2021). *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):136–142. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-18>

Введение

В этом году отметил столетие Белорусский государственный медицинский университет, который берет свое начало с момента основания медицинского факультета (медфака) Белорусского государственного университета (БГУ) в 1921 г. В отечественном научном дискурсе процесс организации медфака БГУ представлен крайне отрывисто и несистемно.

Цель исследования

Изучить процесс становления медицинского факультета Белорусского государственного университета в начале 1920-х гг.

Материалы и методы

Исследование проведено на основании анализа оригинальных архивных, периодических и повествовательных источников, обработанных при помощи общенаучных и специальных исторических методов исследования.

Результаты и обсуждение

В период нахождения Беларуси в составе Российской империи (1795–1917 гг.) ввиду ограничений, наложенных на территорию Северо-Западного края после подавления национально-освободительных восстаний 1830–1831 и 1863 гг., фактически все высшие учебные заведения были ликвидированы. Данная политика в области образования почти на 80 лет предопределила, что врачи, которые практиковали на территории Беларуси, получали медицинское образование не на родине, а на медицинских факультетах университетов Дерпта, Казани, Киева, Москвы, Петербурга, а также Австрии, Польши, Германии и Швейцарии.

После Октябрьской революции 1917 г. советские власти уделяли большое внимание развитию образования и выделяли средства в том числе на национальные проекты высших учебных заведений. В частности, в период установления советской власти на

территории Беларуси в конце 1917 г. обсуждалась идея открытия полноценного университета с обязательным медицинским факультетом, но последующие боевые действия и германская оккупация отложили решение этого вопроса. Однако даже во время немецкой оккупации Беларуси выдающиеся ученые — академик Е. Карский и профессор М. Довнар-Запольский продвигали собственные проекты создания Белорусского университета с обязательным включением в его состав медицинского факультета [1].

Реализовать идею открытия белорусского вуза в то время не удалось, но проект не был забыт и осуществился уже после отхода немецких войск во время становления Социалистической Советской Республики Белоруссии (ССРБ) в начале 1919 г. В то время из-за последствий военной мобилизации докторов времен Первой мировой (1914–1918 гг.) и Гражданской войн медицинская сеть Беларуси страдала от острой нехватки квалифицированных врачебных кадров. Для ликвидации дефицита кадрового обеспечения медицинской сети врачами была поставлена задача неотложной организации высшего медицинского образования на территории Беларуси.

Уже 21 января 1919 г. председатель Временного рабоче-крестьянского советского правительства Беларуси Д. Жилунович получил из Москвы телеграмму с информацией о поручении наркоматом просвещения РСФСР декану математического факультета Нижегородского педагогического университета, профессору И. Брайцеву (по происхождению белорусу из Могилевской губернии), работы по организации университета в Минске с шестью факультетами: математическим, естественным, агрономическим, литературно-художественным, социально-историческим и медицинским [2]. Уже на исходе существования ССРБ ее Центральный исполнительный комитет (ЦИК) 25 февраля 1919 г. издал постановление об открытии в

Минске государственного университета, на что был выделен 1 млн рублей [3].

Несмотря на окончание существования ССРБ в связи с объединением Беларуси и Литвы в Литовско-Белорусскую ССР, работа по организации белорусского вуза продолжалась: были созданы две комиссии по организации университета — Минская (при Минском губернском комиссариате просвещения) и Московская (при Народном комиссариате просвещения РСФСР). Последняя была создана для организационной и материальной поддержки проекта создания университета со стороны РСФСР, так как было очевидно, что разоренная войнами и революционной разрухой Беларусь не в состоянии была самостоятельно аккумулировать необходимые ресурсы [4]. Открытие университета должно было состояться 1 мая 1919 г., однако из-за начала советско-польской войны (1919–1921 гг.) и стремительного наступления польских войск, которые до августа 1919 г. заняли большую часть территории Беларуси, этого не произошло.

Только спустя год, с контрнаступлением советских войск в июле 1920 г., деятельность по созданию Белорусского университета возобновилась, что выразилось в восстановлении работы Минской и Московской подготовительных комиссий. Так, 7 августа 1920 г. мандат уполномоченного по делам организации университета в Минске получил заведующий Отделом здравоохранения Военнореволюционного комитета ССРБ С. Каминский, который должен был курировать создание именно медицинского факультета БГУ [5].

Комиссии подбирали состав профессоров для руководства кафедрами (для работы на медфаке БГУ были приглашены ученые из Москвы, Петрограда, Киева, Смоленска, Казани и других городов), а также составили общие учебные планы, определили помещения для занятий и практики студентов, заложили основы фундаментальной библиотеки. По воспоминаниям известного невропатолога М. Кроля, получившего приглашение к участию в Московской комиссии в августе 1920 г., наиболее активную роль в этой работе сыграл профессор Л. Минор, которого М. Кроль назвал «духовным отцом» медфака БГУ [6].

Однако немедленному открытию медицинского факультета и БГУ в целом препятствовали тотальные дефициты, бедность и разрушения в послевоенной Беларуси. По воспоминаниям М. Кроля, прибывшего в

Минск в составе комиссии по организации БГУ в конце декабря 1920 г., даже после окончания активных боевых действий советско-польской войны «в Минске нас удивили руины зданий, сожженных поляками при отступлении. Все свидетельствовало о том, что мы находимся в многострадальной пограничной полосе, служившей ареной непосредственных военных действий» [6]. Кроме того, отсутствие ясности о будущих границах Беларуси в условиях формального продолжения советско-польской войны обусловило постоянные переносы решения вопросов, связанных с открытием медицинского факультета в Минске.

Так, после отъезда очередной делегации Московской комиссии из Минска в начале января 1921 г. возникли сложности не только материального и организационного, но и политического характера: в Народном комиссариате просвещения РСФСР появилось предложение не открывать медфак в Минске, так как соответствующий факультет был рядом — при университете в Смоленске и достаточно было только расширить его [7]. В связи с противодействием открытию университета отдельные организаторы и даже наркомат просвещения ССРБ обращались к чиновникам из аппарата управления РСФСР за протекцией в деле открытия медфака при БГУ. Так, Народный комиссариат просвещения ССРБ обратился к влиятельному заместителю наркома здравоохранения РСФСР З. Соловьеву (уроженцу Гродно) с письмом, в котором обосновывалась необходимость сохранения при БГУ медицинского факультета. Авторы обращались к идеологической значимости открытия факультета: «...многомиллионные массы белорусского народа имеют право иметь собственный белорусский рассадник высшего образования. Без медицинского факультета он потеряет значительную степень привлекательности и интереса» [7]. С учетом протекций и в связи с закреплением государственно-правового статуса ССРБ путем заключения Союзного рабоче-крестьянского договора с РСФСР в январе 1921 г. вопрос об открытии медфака был положительно и окончательно решен. На совещаниях Московской комиссии по организации БГУ 22 и 29 марта 1921 г. были приняты учебные планы медфака, разработанные врачами и преподавателями — М. Кролем, Л. Минором и П. Карузиным при участии М. Давыдова [6]. Первые учебные планы БГУ были очень простыми — указывалась только дисциплина и общее количе-

ство часов на ее преподавание в каждом триместре. Учебный план медфака БГУ был рассчитан на 5 лет или 13 триместров: 6 триместров для основного (младшего) отделения и 7 — для старшего. Анализ учебных дисциплин, преподававшихся на медицинском факультете, показал, что наибольшее количество часов отводилось на хирургию, химию и анатомию. Значительное внимание уделялось пропедевтике, гистологии и эмбриологии, а также нервным болезням [8].

В условиях катастрофической нехватки врачей на местах и связанной с этим необходимостью подготовки прежде всего специалистов-практиков исключительно теоретические курсы, наподобие общественной медицины и истории медицины, читались в минимальном объеме — 4 и 2 часа соответственно. Следует отметить и отпечаток постреволюционного времени, который проявлялся прежде всего в стремлении к надлежащему политическому воспитанию нового советского студенчества, вследствие чего в учебном плане медфака БГУ на «общеобразовательные политические предметы» было выделено 19 часов — больше, чем на общественную медицину и историю медицины вместе взятые [8].

Первым шагом в организации медфака стал поиск подходящего здания, которое в условиях послевоенных разрушений в Минске трудно было отыскать. В результате для основного корпуса медфака было выделено здание бывшей духовной семинарии, для анатомического театра — разрушенное здание фабрики «Виктория», профильные кафедры были распределены по соответствующим клиникам [6].

Однако из-за хозяйственной разрухи даже согласованные технические вопросы не всегда означали положительное решение: в ходе командировки из Москвы в Минск делегации временного правления БГУ (8–15 апреля 1921 г.) констатировалось занятие намеченных для медфака БГУ зданий другими учреждениями. Духовная семинария, которая рассматривалась как основное здание медфака, была передана военному ведомству, где был открыт приемный пункт для польских военнопленных, а здание фабрики «Виктория» (будущий анатомический театр) заняла слесарная мастерская [6].

Для окончательного решения вопроса 17 апреля 1921 г. было созвано специальное Объединенное совещание представителей СНК и ЦИК ССРБ, а также всех комиссий и коллегий по созданию БГУ, по итогам кото-

рого все указанные ранее здания, в том числе три больницы и бывший Минский военный госпиталь, окончательно переданы под базы медфака [6]. Фактически весь 1921 г. прошел в подготовке организации учебного процесса нового университета. Правительством ССРБ обратилось к ученым — уроженцам Беларуси с призывом принять участие в организации университета в Минске. Одним из первых ученых, откликнувшихся на призыв, стал будущий декан медицинского факультета БГУ М. Кроль. Всего на январь 1921 г. к медицинскому факультету кроме М. Кроля были приписаны невропатолог, профессор Л. Минор, хирург, профессор В. Брайцев, анатом, профессор П. Карузин [10].

Несмотря на торжественное открытие БГУ 11 июля 1921 г. (было приурочено к годовщине занятия Красной Армией Минска 11 июля 1920 г.), фактическое начало занятий на медфаке стартовало только 31 октября 1921 г., а до тех пор активно велась вступительная кампания [11]. В рамках осуществления культурной революции советская образовательная политика поощряла получение высшего образования представителями пролетариата (прежде всего — трудящимися) ради создания «новой» интеллигенции.

Осуществляя линию на «пролетаризацию студенчества», еще 2 августа 1918 г. СНК РСФСР принял постановление о преимущественном приеме в вузы представителей пролетариата и беднейшего крестьянства, согласно которому студенты из вышеозначенных слоев населения получали значительное преимущество при зачислении в вузы (в тексте декрета буквально ставились «на первое место») с обязательным выделением им стипендии. Одновременно отменялась и плата за обучение во всех вузах. В 1921 г. Народный комиссар просвещения ССРБ В. Игнатовский отметил: «Образуется новый тип студенчества, вышедшего от сохи и станка, для которого интересы пролетариата и крестьянства будут собственными интересами» [12].

Однако для отбора абитуриентов на медфак БГУ были выработаны специальные критерии: возраст не менее 17 лет, образование в размере рабочего факультета или школы второй ступени, а также сдача коллоквиума по математике, физике и естествознанию. В случае отсутствия среднего образования абитуриент подлежал расширенному экзамену. Следует отметить и влияние элементов классового подхода к образованию

в советском государстве, что выражалось в предоставлении преимуществ при поступлении для выпускников рабочих факультетов, медицинских работников со стажем не менее года, «красных» медсестер и санитаров, работавших на фронте не менее года, лиц физического труда, не менее года работавших на ответственных партийных, профессиональных и советских должностях, а также абитуриентов пролетарского происхождения [13].

После обнародования правил приема за две недели на медфак на 250 мест было принято 1300 заявлений, в связи с чем количество мест на медфаке было увеличено до 400, однако в итоге на 1921/22 учебный год были изначально зачислены только 365 человек. После ряда перерегистраций окончательно первый набор студентов на все курсы медфака составил только 239 студентов, из которых факультет окончили менее 200 [14].

За лето–осень 1921 г. была выработана структура управления медицинским факультетом. Работу факультета возглавлял деканат, который избирался сроком на 1 год. В состав первого деканата медицинского факультета вошли химик Б. Беркенгейм (декан), невропатолог М. Кроль (заместитель декана), биолог А. Федюшин (секретарь). Однако Б. Беркенгейм не вступил в должность и факультет временно возглавил А. Федюшин, а вскоре деканом стал профессор М. Кроль, который фактически и построил медицинский факультет БГУ. При деканате действовали три предметные комиссии: терапевтическая, хирургическая и медико-биологическая [7].

В начале существования университета его факультеты строились на коллегиальных и демократических принципах самоуправления. Так, на медицинском факультете БГУ был создан президиум факультета, который до июля 1921 г. состоял из декана М. Кроля, его заместителя, доктора Перельмана и секретаря А. Федюшина. Позже в состав президиума медфака были включены и представители студенчества. В частности, членом президиума медфака стал С. Боркуевич, который при своем статусе студента одновременно занимал должность заместителя наркома здравоохранения ССРБ [14].

На момент начала занятий первого 1921/22 учебного года на медфаке было только 5 профессоров и 28 преподавателей [7]. Структурно факультет состоял из 7 кафедр (анатомии, органической химии, бота-

ники, зоологии, нервных болезней, патологической анатомии и гистологии, физики).

Для повышения качества обучения при медицинском факультете был оборудован анатомический театр, располагавшийся во втором корпусе БГУ. Анатомический театр медфака БГУ считался одним из лучших на пространстве советских республик, а его вместимость составляла около 200 человек. Остальные лаборатории и кабинеты факультета также оснащались по лучшим стандартам: приборы для физического кабинета были получены из Москвы, химическая лаборатория также обеспечивалась всеми необходимыми приборами, препаратами и реактивами с запасом на 2–3 года.

В соответствии с Положением о высших учебных заведениях от 1 сентября 1921 г. советские университеты должны были сами готовить научных сотрудников для собственных нужд. Для этого в 1924 г. при медфаке была открыта ординатура, а в 1926 г. — аспирантура. Однако осуществление полномасштабной подготовки научных кадров было крайне затруднительным, так как наборы на факультет были минимальными даже для обеспечения нужд медицинской сети Беларуси докторами [15].

Заключение

Организационные сложности тяжело сказались на дальнейшей деятельности медфака БГУ, особенно в начальные годы его работы: первый выпуск врачей в 1925 г. состоял всего из 21 человека, однако на 1927 г. медфак БГУ выпустил уже 400 молодых врачей. Вместе с тем, несмотря на определенные успехи, БССР отставала от остальных республик СССР по обеспечению врачами: на 1924 г. в БССР на 10 тыс. человек населения приходилось лишь 1,6 врача, в то время как в РСФСР — 3, что предопределило необходимость повышения численности студентов-медиков и преобразования в 1930 г. медицинского факультета БГУ в самостоятельный вуз — Минский медицинский институт (ныне — Белорусский государственный медицинский университет). Таким образом, преодолевая материальные, кадровые и организационные сложности в послевоенной Беларуси удалось построить собственную систему подготовки врачей, которая была жизненно необходима для молодой советской системы здравоохранения.

Список литературы

1. Пічэта УІ. Пытаньне аб вышэйшай школе на Беларусі ў мінулым. Менск: [б. в.]; 1928. 19 с.
2. Переписка с правительством Белоруссии по организационным вопросам. Национальный архив Республики Беларусь (НАРБ). Фонд 4. Описание 1. Дело 121. 19 л.
3. Декрет Центрального Исполнительного Комитета Рабочих, Крестьянских и Солдатских Депутатов С.С.Р. Белоруссии от 25 февраля 1919 г. *Звезда*. 1919;386:4.
4. Белорусский государственный университет. Официальный сайт. [Электронный ресурс]. [Дата обращения: 2021 июнь 28]. Режим доступа: <https://time.bsu.by/by/bsu-hist/bsu-history/1921-1941/prolog-1919-1920/arkhivnye-dokumenty/440-pratakol-1-pasyadzhenyya-zhury-pa-zamyashchenni-kafedra-fakulteta-gramadskikh-navuk-dzyarzha-naga-universiteta-minsku.html>.
5. Протоколы заседаний коллегии комиссариата здравоохранения БССР и его приказы. Национальный архив Республики Беларусь (НАРБ). Фонд 8. Описание 1. Дело 25. 143 л.
6. Кроль МБ. Першыя крокі па арганізацыі мэдыфаку Б.Дз.У. (Успаміны). В: *Беларускі дзяржаўны ўніверсітэт, 1921–1927: Да 10-й гадавіны Кастрычнікавай рэвалюцыі*. Мінск: [б. в.]; 1927. с. 47-51.
7. Шишко ЕИ, Ключарев АА, Курбако АИ. *Минский ордена Трудового Красного Знамени государственный медицинский институт: (к70-летию)*. Минск: Вышэйшая школа; 1991. 192 с.
8. Турук Ф. Университетская летопись. *Труды Белорусского Государственного Университета в Минске*. 1922;1:175-207.
9. Постановления президиума ЦИК БССР и протоколы заседаний комиссии по организации университета. Национальный архив Республики Беларусь (НАРБ). Фонд 205. Описание 1. Дело 2. 118 л.
10. Каминский С. Быть-ли университету в Минске. *Звезда*. 1921;21:2.
11. Материалы об открытии университета (постановления, протоколы, докладные записки, телеграммы, отчеты). Национальный архив Республики Беларусь (НАРБ). Фонд 205. Описание 1. Дело 1. 144 л.
12. *Красный студент*: Сборник Рабочего Факультета при Белорусском Государственном Университете. Минск: [б. и.]; 1922. 60 с.
13. Правила приема на медицинский факультет Белорусского Государственного Университета. *Звезда*. 1921;190:4.
14. Белорусский Государственный Университет. *Вестник Народного Комиссариата Просвещения С.С.Р.Б.* 1922;11-12: 45-46.
15. Герке ПЯ. Первые годы высшего медицинского образования в Белоруссии. В: *Вопросы истории медицины и здравоохранения БССР (материалы второй научной конференции)*. Минск: Беларусь; 1965. с. 52-54.

References

1. Picheta UI. *The question about higher education in Belarus in the past*. Mensk: [s. n.]; 1928. 19 p. (in Bel.).
2. Correspondence with the Government of Belarus on the organization issues. National Archive of the Republic of Belarus (NARB). Collection. 4. Inventory 1. File 121.19 p. (inRuss.).
3. Decree of the Central Executive Committee of the Worker, Peasant and Soldier deputies of the S.S.R. of Belarus from February, 25 1919. *Star*. 1919;386:4. (in Russ.).
4. Belarusian State University. Official site. [Electronic resource]. [Date of access: 2021 June 28]. Available from: <https://time.bsu.by/by/bsu-hist/bsu-history/1921-1941/prolog-1919-1920/arkhivnye-dokumenty/440-pratakol-1-pasyadzhenyya-zhury-pa-zamyashchenni-kafedra-fakulteta-gramadskikh-navuk-dzyarzha-naga-universiteta-minsku.html> (in Russ.).
5. Board meeting minutes and orders of the Healthcare Commissariat of the BSSR. National Archive of the Republic of Belarus (NARB). Collection 8. Inventory 1. File 25. 143 p. (inRuss.).
6. Krol' MB. The first steps of the organization of the Medical faculty of BSU (Memoirs). In: *Belarusian State University, 1921–1927: To 10th anniversary of the October Revolution*. Minsk: [s. n.]; 1927. p. 47-51. (in Bel.).
7. Shishko EI, Klyucharev AA, Kurbako AI. *Minsk State Medical University awarded with the Order of the Red Banner (to 70th anniversary)*. Minsk: Vysheyshaya shkola; 1991. 192 p. (in Russ.).
8. Turuk F. University annals. In: *Works of Belarusian State University*. 1922; 1: 175-207. (in Russ.).
9. Presidium resolutions of the Central Executive Committee of the BSSR and university organization commission's meetings protocols. National Archive of the Republic of Belarus (NARB). Collection 205. Inventory 1. File 2. 143 p. (inRuss.).
10. Kaminskiy S. Whether to be a university in Minsk. *Star*. 1921;21:2. (in Russ.).
11. Materials about university opening (resolutions, protocols, report notes, telegrams, reports). National Archive of the Republic of Belarus (NARB). Collection 205. Inventory 1. File 1. 144 p. (inRuss.).
12. *Red Student*: Collection of the Labor Faculty of Belarusian State University. Minsk: [s. n.]; 1922. 60 p. (in Russ.).
13. Admission rules of Medical faculty of the Belarusian State University. *Star*. 1921;190:4. (in Russ.).
14. Belarusian State University. *The Gerald of the People's Commissariat of Education of the S.S.R.B.* 1922; 11-12: 45-46. (in Russ.).
15. Gerke PYa. The first years of higher medical education in Belarus. In: *Issues of history of medicine and healthcare in BSSR (materials of the second scientific conference)*. Minsk: Belarus; 1965. p. 52-54. (inRuss.).

Информация об авторах / Information about the authors

Каплиева Марина Петровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4685-7440>

e-mail: kapliyeva@mail.ru

Каплиев Алексей Александрович, к.ист.н., старший научный сотрудник отдела новейшей истории Беларуси, ГНУ «Институт истории Национальной академии наук Беларуси»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-6160>

e-mail: kapliyev@history.by

Marina P. Kapliyeva, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at Department of Internal Diseases No. 1 with the course of Endocrinology, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4685-7440>

e-mail: kapliyeva@mail.ru

Alexey A. Kapliyev, PhD (History), senior research associate at the Department of Modern History of Belarus, Institute of History of the National Academy of Sciences of Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-6160>

e-mail: kapliyev@history.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Каплиева Марина Петровна

e-mail: kapliyeva@mail.ru

Marina P. Kapliyeva

e-mail: kapliyeva@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 15.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 12.10.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021

УДК 66.094.3.097; 628.168.4
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-19>



Обоснование применения фотокатализа для очистки природной и питьевой воды от загрязнителей биологического происхождения

© Д. О. Цымбал, М. Е. Мазаник

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить эффективность фотокаталитических методов окисления органических веществ в рамках подготовки питьевой воды. Показать целесообразность применения описанного метода для проектирования очистных сооружений.

Материалы и методы. Изучена степень окисляемости 58 органических веществ различного класса опасности. В основе выборки лежали два признака: происхождение (биологическое и искусственное) и заявленная в разных источниках степень окисляемости.

Результаты. Продемонстрирована высокая эффективность фотокатализа для деструкции органических веществ сточных вод различных производств: значения окисляемости находятся в диапазоне от 70 до 100 %.

Заключение. Применение фотокатализа может быть использовано для проектирования очистных сооружений сточных вод с целью снижения вероятности биологического загрязнения природных вод, предназначенных для производства питьевой воды.

Ключевые слова: фотокатализ, минерализация, окисление, TiO_2 , биологический загрязнитель, питьевая вода.

Вклад авторов. Экспериментальная часть работы выполнена Д. О. Цымбалом на кафедре экологической химии факультета экологической и техногенной безопасности Национального университета кораблестроения имени адмирала Макарова (Украина, г. Николаев). Концепция фотореактора для фотокаталитической очистки сточных вод от биологических загрязнителей разработана на кафедре биологической химии Гомельского государственного медицинского университета совместно с М. Е. Мазаник.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Цымбал Д.О., Мазаник М.Е. Обоснование применения фотокатализа для очистки природной и питьевой воды от загрязнителей биологического происхождения. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(3):143–152. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-19>

Rationale for the use of photocatalysis for natural and drinking water purification from pollutants of biological origin

© Denis O. Tsybal, Maria E. Mazanik

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective. To evaluate the effectiveness of photocatalytic methods of oxidation of organic substances for the preparation of drinking water. To show the expediency of the use of the described method for the design of wastewater treatment facilities.

Materials and methods. The oxidation degrees of 58 organic substances of various hazard classes were studied. The sampling frame was based on two characteristics: origin (biological and artificial) and the oxidation state stated in different sources.

Results. A high efficiency of photocatalysis for the destruction of organic substances in wastewater from various industries has been shown: the degrees of oxidation range from 70 to 100 %.

Conclusion. Photocatalysis can be used to design wastewater treatment facilities with a view to reducing the probability of biological pollution of natural waters intended for drinking water production.

Keywords: photocatalysis, mineralisation, oxidation, TiO_2 , biological pollutant, drinking water.

Author contributions. The experimental part of the work was carried out by D.O. Tsymbal at the Department of Environmental Chemistry of the Faculty of Environmental and Technogenic Safety, National University of Shipbuilding named after Admiral Makarov (Ukraine, city of Nikolaev). The concept of a photoreactor for photocatalytic wastewater treatment from biological pollutants was developed at the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University, together with M.E. Mazanik.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Tsymbal DO, Mazanik ME. Rationale for the use of photocatalysis for natural and drinking water purification from pollutants of biological origin. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):143–152. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-19>

Введение

Вода — важнейшее вещество и среда для биохимических реакций организма. Качество питьевой воды напрямую определяет степень заболеваемости той или иной группы людей многими эндемичными или глобально распространенными заболеваниями и диктует современной медицине важное направление для проведения мер профилактики.

Согласно ВОЗ [1], всего 71 % людей использует безопасную для здоровья воду и более 2 млрд человек на планете используют воду, загрязненную фекалиями и другими поллютантами. Это, в свою очередь, может привести к таким заболеваниям, как холера, дизентерия, тиф, полиомиелит, гастроэнтерит и др. [2, 3]. Несмотря на то, что в Республике Беларусь достаточно хорошо налажена система подачи питьевой воды, все же среди стран Европы и Северной Америки она остается на 35 месте из 48, представленных в рейтинге [4]. Для повышения качества воды и снижения заболеваемости населения Беларуси необходимо придерживаться основного направления развития методов очистки [5]. Предложенная статья является результатом поиска новых высокоэффективных методов.

Среди множества показателей качества воды одним из наиболее важных является химическое потребление кислорода (ХПК), которое обобщенно указывает на наличие органических поллютантов. К таковым могут относиться как низкомолекулярные (ацетон, этиленгликоль, фенол, бензол и др.), так и высокомолекулярные соединения (флокулянты, некоторые пестициды, ферменты и другие БАВ) [5–7].

В Республике Беларусь среди всех стран СНГ наибольшая плотность сельскохозяйственных предприятий и, соответственно, здесь отмечается наибольшее количество сточных вод с органическими веществами биологического происхождения на единицу

площади. К подобным соединениям кроме ферментов, углеводов, ДНК и РНК относятся и различные белки, включая прионные. Многие из этих веществ могут быть патогенными, а механизмы их воздействия на организм полностью не изучены [2, 6]. С учетом высокого залегания подземных вод на всей территории Республики Беларусь риск загрязнения питьевой воды очень высок [8].

В настоящей статье предлагается способ очистки различных типов вод от органических веществ фотокаталитическим методом.

Для апробации метода было проведено исследование степени окисляемости веществ путем разработки специального реактора и сравнения результатов с арбитражным методом определения ХПК. Подобный подход позволяет не только оценить эффективность метода, но и определить его преимущества по сравнению с арбитражем.

Несмотря на арбитражный статус, недостатки у ведущей методики есть: высокие температуры проведения окисления (минерализации), низкая воспроизводимость результатов измерений, применение токсичных веществ (таких как HgSO_4) и дорогих (например, Ag_2SO_4) реагентов, большие затраты времени и искажение показателей измерения при наличии некоторых ионов [6].

Уже на протяжении двух десятков лет в мире активно изучается фотокаталитическая минерализация органических веществ в водной среде [8–13]. Среди всех чистых, допированных и комбинированных катализаторов наибольшую популярность приобрел TiO_2 . Его используют для очистки воздуха и воды от различных поллютантов. Применение обусловлено рядом существенных преимуществ: TiO_2 является экологически безопасным, дешевым, химически инертным, имеет высокую стабильность состава и строения при обычных условиях [8–14].

Первой попыткой применения TiO_2 для аналитических целей было создание мето-

дики определения общего потребления кислорода (ОПК) [15]. Впоследствии появились работы, описывающие попытки модификации классических методов определения ХПК с фотокаталитической инициацией окисления. В данных работах в качестве снейвинджеров (поглотителей) электронов выступали типичные окислители — калий дихромат и калий перманганат [16–20]. Для обоснования эффективности метода было исследовано фотокаталитическое окисление глюкозы и калий дифталата (стандартные восстановители, применяемые в арбитражной методике определения ХПК) и представлены методы определения ХПК для некоторых типов вод. Результаты были подтверждены сравнениями с результатами, полученными исследователями разных стран [8–20].

В данной работе был использован катализатор нано- TiO_2 марки P25 производства фирмы Degussa — непористый порошок сме-

си анатаза и рутила в соотношении 70:30, с площадью поверхности $55 \pm 15 \text{ м}^2 \cdot \text{г}^{-1}$ и размерами кристаллитов до 30 нм в частицах диаметром 0,1 мкм [21]. По данным исследований, при действии УФ-света С-диапазона в оксиде электроны валентной зоны (e^-) переходят в зону проводимости, оставляя там позитивно заряженные вакансии — дырки (h^+), которые являются сильными окислителями (потенциал ϕ достигает +3,5 В) [20, 22, 23]. Высокий потенциал достигается также путем образования различных О-содержащих радикалов (например, OH^\cdot), которые образуются на освещенной ультрафиолетом поверхности TiO_2 .

Исходя из проведенных исследований и анализа литературных данных, авторы предлагают схему гетерогенного фотокаталитического окисления органических восстановителей (рисунок 1) [24–33].

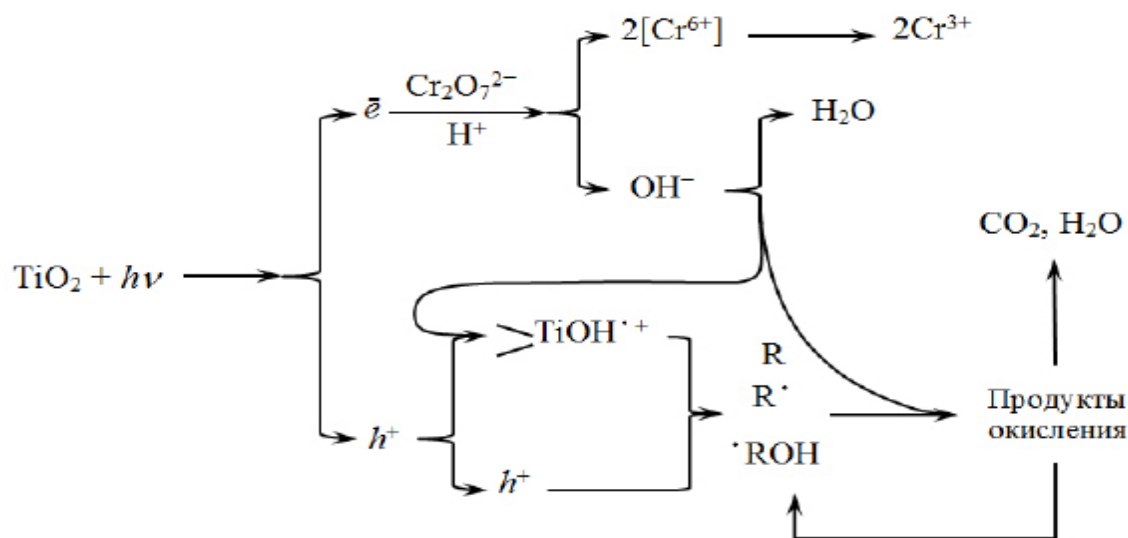


Рисунок 1. Схема фотокаталитической минерализации органических веществ с использованием дихромата калия в качестве поглотителя электронов
Figure 1. Scheme of photocatalytic mineralization of organic substances using potassium dichromate as an electron absorber

При действии UV-излучения на катализаторе генерируются свободные электроны и дырки. Электроны, благодаря высокому окислительному потенциалу дихромата калия, поглощаются атомами хрома, инициируя разрыв связей с кислородом. Последний, отрываясь от дихромата с парой лишних электронов, протонируется с образованием гидроксид-радикала. Он, в свою очередь, может вступать в прямые реакции с орга-

ническим веществом (реализуя не прямое окисление в процессе фотокатализа) или сорбироваться на дырках фотокатализатора, образуя активные центры окисления органических веществ. Часть образующихся радикалов протонируется с образованием воды.

Параллельно ионы хрома, принимая легкодоступные электроны, восстанавливаются до Cr^{3+} . Дальнейшего восстановления не про-

исходит, так как промежуточный ион Cr^{2+} в водных растворах неустойчив, сохраняется только в атмосфере инертного газа и является сильным восстановителем. Стандартный окислительно-восстановительный потенциал системы $\text{Cr}^{3+}/\text{Cr}^{2+}$ равен $-0,41$ В, и это, скорее всего, является лимитирующим фактором полного восстановления дихромата калия до металлического хрома.

На дырках окисление органических восстановителей проходит двумя термодинамически возможными путями: по механизму Лэнгмюра — Гиншельвуда (прямое окисление дырками) и по механизму Илей — Райдила (окисление на активных центрах). Последний является доминирующим в системах с поглотителями электронов, так как восстановление дихромат-иона с образованием гидроксид-радикалов проходит на границе фаз, что в разы увеличивает концентрацию OH^- на поверхности катализатора по сравнению с таковой в толще раствора.

Процесс генерирования пары «электрон-дырка» является обратимым, и рекомбинация электронов существенно снижает потенциал окисления. Для предотвращения рекомбинации добавляются химические окислители — скейвинджеры электронов [34–37]. В наших исследованиях в качестве скейвинджера мы использовали $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ($\varphi^0(\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}) = +1,36$ В).

Цель исследования

Изучить факторы, влияющие на степень окисляемости органических поллютантов с дальнейшей оптимизацией условий, и определить возможность применения метода для проектирования очистных сооружений.

Материалы и методы

Реагенты и растворы

Изначально для выбора условий проведения минерализации было принято решение ориентироваться на данные, полученные в других исследованиях [8–20, 38–41]. Однако почти везде в качестве стандартного вещества для окисления (восстановителя) предлагалась глюкоза. Так как глюкоза является легкоокисляемым веществом, а поллютанты биологического происхождения — трудноокисляемые вещества, было принято решение об уточнении оптимальных свойств проведения окисления. Процесс оптимизации и подробная методика проведения фотокатализа будет описана в отдельной работе. Здесь предлагаются сокращенная

методика и уже обновленные оптимальные условия окисления:

- для легкоокисляемых поллютантов — концентрация скейвинджера C_0 ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$) = $0,005$ моль \times дм $^{-3}$, масса фотокатализатора m (TiO_2) = 4 г \times дм $^{-3}$, время облучения τ = 20 мин, температура t = 85 °С, объем H_2SO_4 (разбавленной 1:10) V = $2,4$ см 3 . Окисляются на 100 % такие вещества, как глюкоза, сахароза, глицерин, маннит;

- для трудноокисляемых поллютантов — концентрация скейвинджера C_0 ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$) = $0,0025$ моль \times дм $^{-3}$, масса фотокатализатора m (TiO_2) = 4 г \times дм $^{-3}$, время облучения τ = 60 мин, температура t = 85 °С, объем H_2SO_4 (разбавленной 1:10) V = $5,00$ см 3 . Окисляются практически на 100 % такие вещества, как уксусная кислота, бензол, толуол, этанол, фенол.

Условия эксперимента создавались с применением следующих растворов: раствор калий дихромата, $1,0$ н., приготовленный из фиксаля; раствор восстановителя, ХПК = 1000 мгО \times дм $^{-3}$; кислота серная концентрированная, х.ч.; фотокатализатор нано- TiO_2 ; раствор соли Мора, х.ч., $0,25$ н.; раствор ферроина ($1,485$ г $1,10$ -фенантролина и $0,695$ г $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ в 100 см 3 раствора); H_2O дистиллированная.

Методика эксперимента

В мерную колбу на 50 см 3 поэтапно вводили растворы: дихромата калия $1,5$ см 3 , серной кислоты 5 см 3 , органического вещества 5 см 3 и дистиллированную воду до метки. Готовый раствор количественно переносился в фотореактор (рисунок 2).

Далее добавлялся фотокатализатор, мешалка и в центр вставлялась кварцевая колба с УФ-лампой мощностью 9 Вт (OSRAM, HNS S 9W G23, λ 254 нм). Мощность лампы рекомендована в [8]. Суспензия поддерживалась постоянным перемешиванием на магнитной мешалке ~ 800 об. мин $^{-1}$. Температура суспензии поддерживалась на должном уровне водяной баней.

Результаты и обсуждение

Результаты фотокаталитической минерализации органических веществ представлены в таблице 1. Для сравнения представлены литературные данные [6] и некоторые авторские [7], полученные в условиях арбитражной и ускоренной методики.

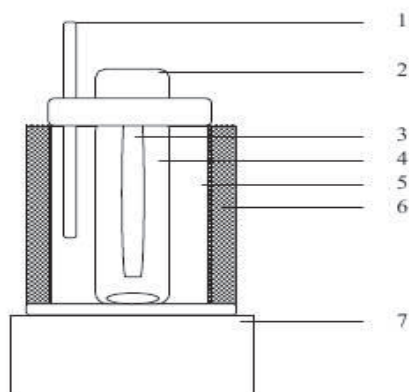


Рисунок 2. Фотореактор: 1 — термометр;
2 — цоколь УФ-лампы; 3 — УФ-лампа; 4 — реакционная колба; 5 — водяная баня; 6 — термоизоляция бани;
7 — магнитная мешалка
Figure 2. Photoreactor: 1 — thermometer; 2 — base of the UV lamp; 3 — UV lamp; 4 — reaction flask; 5 — water bath;
6 — thermal insulation of the bath; 7 — magnetic stirrer

Таблица 1. Сравнение окисляемости (%) органических поллютантов: алканов, спиртов, фенолов, кетонов, кислот, сложных эфиров, углеводов, аминов, аминокислот, амидов, аренов, поверхностно-активных веществ, галогенсодержащих веществ

Table 1. Comparison of the degrees of oxidation (%) of organic pollutants: alkanes, alcohols, phenols, ketones, acids, esters, amines, amino acids, amides, arenes, surfactants, halogenating substances

№ п/п	Название	Окисляемость ¹ , %	Окисляемость ² , %	Окисляемость ³ , %
Алканы				
1	Гексан	—	—	89
2	Гептан	—	—	91
3	Октан	—	—	83
4	Изооктан	—	—	85
5	Нонан	—	—	63
6	Декан	—	—	33
Спирты				
7	Метанол	—	—	96
8	Этанол	37	94	99
9	Пропанол	—	—	94
10	Изопропанол	58	96	98
11	Бутанол -2	—	—	95
12	Этиленгликоль	100	—	100
13	Глицерин	100	—	99
14	Маннит	98	—	100
15	Бензиловый спирт	—	—	100
Фенолы				
16	Фенол	96	99	98
17	Резорцин	97	—	97
Кетоны				
18	Ацетон	53	93	79
19	Ацетилацетон	—	—	90
20	Метилэтилкетон	33	—	87
Кислоты				
21	Щавелевая	100	—	99
22	Винная	100	100	100
23	Молочная	37	81*	95

Окончание таблицы 1

№ п/п	Название	Окисляемость ¹ , %	Окисляемость ² , %	Окисляемость ³ , %
24	Уксусная	7	95	91
25	Гидрофталат калия	99	101	100
Этеры и Эстеры				
26	Диоксан	100	—	97
27	Амилацетат	59	95	98
28	Этилацетат	24	61*	93
Углеводы				
29	Глюкоза	97	—	98
30	Лактоза	—	—	100
31	Сахароза	100	—	99
Амины				
32	Анилин	100	113	107
33	Нитроанилин	—	—	100
34	Этаноламин	—	—	98
Аминокислоты				
35	Глицин	100	100	92
36	Аланин	—	—	97
37	Валин	67	94	96
38	Лейцин	—	—	98
39	Фенилаланин	—	—	100
40	Пролин	—	—	89
41	Серин	—	—	98
42	Аспарагин	—	—	100
43	Глутамин	—	—	
44	Гистидин	67	—	96
45	Аргинин	—	—	97
Амиды				
46	Ацетамид	7,5	36*	91
47	Мочевина	0	3*	84
48	Тиомочевина	—	—	100
49	Диметилформамид	43	60	96
Арены				
50	Бензол	19	19	97
51	Нитробензол	20	99	98
52	Толуол	19	56*	93
53	Этилбензол	—	—	95
54	Изопропилбензол (Кумол)	—	—	96
ПАВы				
55	Лаурилсульфат натрия	21	72	94
56	Цетилапиридиний бромид	22*	56*	88
Галогенорганика				
57	Хлороформ	—	—	70
Азосоединение				
58	Бензотриазол	—	—	100

Примечание: 1 — окисляемость в условиях арбитражной методики без катализатора (Hg_2SO_4), %; 2 — окисляемость в условиях арбитражной методики, %; 3 — окисляемость в условиях фотокаталитической минерализации, %; * — авторские результаты, полученные арбитражным методом

Из данных таблицы 1 видно, что при оптимизированных условиях окисления трудноокисляемых веществ система UV-на- TiO_2 - $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ дает хороший химический выход практически по всем классам органических соединений.

Заключение

Ввиду высокого риска биогенного заражения питьевых вод Республики Беларусь предложенный метод объективно может считаться достаточно прогрессивным для анализа воды на станциях водоподготовки и в модифицированном виде может являться одним из способов очистки воды от органических молекул биологического происхожде-

ния и микроорганизмов еще на стадии водоподготовки.

Для проектирования высокоэффективных очистительных сооружений для сточных и природных вод предлагается в дальнейшем изучать процессы окисления разных органических соединений в различных модификациях фотокаталитической системы.

Также авторы считают целесообразной возможность разработки новой, более эффективной методики определения ХПК, которая будет экспрессной, воспроизводимой и точной, позволит проводить окисление веществ в сравнительно мягких условиях, что позволит более точно оценивать качество питьевой воды.

Список литературы

1. The measurement and monitoring of water supply, sanitation and hygiene (WASH) affordability: a missing element of monitoring of Sustainable Development Goal (SDG) Targets 6.1 and 6.2. New York: United Nations Children's Fund (UNICEF) and the World Health Organization, 2021. [date of access 2021 April 15]. Available from: Available from: <https://washdata.org/sites/default/files/2021-05/unicef-who-2021-affordability-of-wash-services-full.pdf>
2. World Health Organization (WHO). Animal Waste, Water Quality and Human Health. Edited by Al Dufour, Jamie Bartram, Robert Bos and Victor Gannon. [date of access 2021 April 15]. Available from: Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75700>
3. WHO OECD ILSI/HESI *International workshop on risk assessment of combined exposures to multiple chemicals. Series on testing and assessment*. 2017;40. [date of access 2021 April 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255543/9789241512374-eng.pdf>
4. Progress on household drinking water, sanitation and hygiene 2000-2020: Five years into the SDGs. Geneva: World Health Organization (WHO) and the United Nations Children's Fund (UNICEF), 2021. [date of access 2021 April 15]. Available from: <https://washdata.org/sites/default/files/2021-06/jmp-2021-wash-households-LAUNCH-VERSION.pdf>
5. WHO (2006). Guidelines for Drinking-water Quality, 1st Addendum to the 3rd ed., Volume 1: Recommendations, World Health Organization, Geneva. [date of access 2021 April 15]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43285/9789241546768_eng.pdf
6. Лурье ЮЮ. Аналитическая химия промышленных сточных вод. М.: Химия; 1984. с. 73-78.
7. Галковский СВ, Самосюк АС. Использование водных ресурсов в республике Беларусь. *Экономика и социум*. 2016;11(30):355-358. [дата обращения 2021 апрель 15]. Режим доступа: https://rep.polessu.by/bitstream/123456789/21407/1/Ispol%27zovanie_vodnykh_resursov.pdf
8. Freudenhammer H, Bahnemann D, Bousselmi L, Geissen S-U, Ghrabi A, Saleh F, Siemon U, Vogelwohl A. Detoxification and recycling of wastewater by solar-catalytic treatment. *Water Sci Technol*. 1997;35(4):149-156. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0273-1223\(97\)00020-6](https://doi.org/10.1016/S0273-1223(97)00020-6)
9. Валеева АА, Козлова ЕА, Дорошева ИБ. Синтез и аттестация фотокатализаторов на основе нанотрубок диоксида титана для очистки воды и воздуха от вредных органических примесей. В: *Фундаментальные исследования и прикладные разработки процессов переработки и утилизации техногенных образований «Техноген-2019»*. 2019;196-198. [дата обращения 2021 апрель 15]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38545017>
10. Константинова ЕА, Кыгин ВГ, Марикуца АВ, Трусов ГВ. Фотокатализаторы на основе TiO_2 , функционирующие при освещении в видимом диапазоне света. В: *Сборник научных трудов VI съезда биофизиков России*. 2019;109. [дата обращения 2021 апрель 15]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41173550>
11. Агеева ВА, Голубенко ЕВ, Ромащенко ИА, Шубина ЕН. Эффективные каталитические системы для превращения спиртов в альдегиды. В: *Химия: достижения и перспективы: Сборник научных статей по материалам V Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых*. 2020;91-94. [дата обращения 2021 апрель 15]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42904182>
12. Соболева НМ, Носонович АА, Гончарук ВВ. Гетерогенный фотокатализ в процессах обработки воды. *Химия и технология воды*. 2007;29 (2):125-159. [дата обращения 2021 апрель 15]. Режим доступа: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/5503>
13. Ilisz I, Foglein KJ, Dombi A. The photochemical behavior of hydrogen peroxide in near UV-irradiated aqueous TiO_2 suspensions. *Mol Catal A Chem*. 1998;135:55-61. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(97\)00296-3](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(97)00296-3)
14. Abdel-Magd A, Abdel-Wahab, Abd El-Aal M Gaber. TiO_2 -photocatalytic oxidation of selected heterocyclic sulfur compounds. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. 1998;114(3):213-218. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1010-6030\(98\)00204-4](https://doi.org/10.1016/S1010-6030(98)00204-4)
15. Matthews RW, Abdullah M, Low GK-C. Photocatalytic oxidation for total organic carbon analysis. *Anal Chim Acta*. 1990;233:171-179. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(00\)83476-5](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(00)83476-5)
16. Ai SY, Li JQ, Yang Y, Gao MN, Pan ZS. Study on photocatalytic oxidation for determination of chemical oxygen demand using a nano- TiO_2 - $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ system. *Anal Chim Acta*. 2004;509:237-241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2003.09.056>
17. Ku Y, Jung I-L. Photocatalytic reduction of Cr(VI) in aqueous solutions by UV irradiation with the presence of titanium dioxide. *Water Res*. 2001;35(1):135-142. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(00\)00098-1](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(00)00098-1)

18. Balconi ML, Borgarello M, Ferraroli R. Chemical oxygen demand determination in well and river waters by flow-injection analysis using a microwave oven during the oxidation step. *Anal Chim Acta*. 1992;261:295-299. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-2670\(00\)01145-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-2670(00)01145-4)
19. Kim YC, Sasaki S, Yano K, Ikebukuro K, Hashimoto K, Karube I. Photocatalytic sensor for the determination of chemical oxygen demand using flow injection analysis. *Anal Chim Acta*. 2001;432:59-66. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(00\)01145-4](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(00)01145-4)
20. Кельїна СЮ, Дедков ЮМ. Возможности использования системы УФ-нано-TiO₂-K₂Cr₂O₇ для определения ХПК. *Журнал аналитической химии*. 2016;71(12):1270-1278. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0044450216120069>
21. Degussa Technical Bulletin Pigments, Highly Dispersed Metallic Oxides Produced by the AEROSIL® Process. 1990;56:11.
22. Hoffmann MR, Martin ST, W Choi, Bahnemann DW. Environmental Applications of Semiconductor Photocatalysis. *Chem Rev*. 1995;95(1):69-96. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr00033a004>
23. Капинос ЕИ, Викторова ТИ, Халявка ТА. Механизм и кинетика фотокаталитической деструкции ДДТ на оксидных титансодержащих катализаторах. *Український хімічний журнал*. 2009;75(12):102-105. [дата обращения 2021 апрель 15]. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1021/cr00033a004>
24. Song Y, Wang C, Li J. Modification of porphyrin/dipyridine metal complexes on the surface of TiO₂ nanotubes with enhanced photocatalytic activity for photoreduction of CO₂ into methanol. *Journal of Materials Research*. 2018;33(17):2612-2620. DOI: <https://doi.org/10.1557/jmr.2018.294>
25. Beinik I, Bruix A, Adamsen KC. Water Dissociation and Hydroxyl Ordering on Anatase TiO₂ (001)-(1×4). *Physical Review Letters*. 2018;121(20):206003. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.121.206003>
26. Mengjie W, Kun L. Application of and research on TiO₂ photocatalysis technology. *E3S Web of Conferences*: 2, Changchun. 2020;165:05001. DOI: <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202016505001>
27. Mahmood A, Militky J, Pechociakova M, Wiener J. TiO₂ based photo-catalysis for virus disinfection. *Journal of Fiber Bioengineering and Informatics*. 2020;14(1):53-66. DOI: <https://doi.org/10.3993/JFBIM00364>
28. Gopinath KP, Madhav NV, Krishnan A, et al. Present applications of titanium dioxide for the photocatalytic removal of pollutants from water: A review. *Journal of Environmental Management*. 2020;270:110906. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.110906>
29. Li J, Li L, Zheng L, Xian Y, Jin L. Determination of chemical oxygen demand values by a photocatalytic oxidation method using nano-TiO₂ film on quartz. *Talanta*. 2006;68(3):765-770. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2005.06.012>
30. Zhu L, Chen Y, Wu Y, Li X, Tang H. A surface-fluorinated-TiO₂-KMnO₄ photocatalytic system for determination of chemical oxygen demand. *Anal Chim Acta*. 2006;571:242-247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2006.04.073>
31. Park H, Choi W. Photocatalysis using ZnO thin films and nanoneedles grown by metal-organic chemical vapor deposition. *Phys Chem B* 2004;108(13):4086-4093. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.200306673>
32. Mrowetz M, Selli E. Photocatalytic degradation of formic and benzoic acids and hydrogen peroxide evolution in TiO₂ and ZnO water suspensions. *Phys Chem Chem Phys*. 2005;7(6):1100-1102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2005.09.009>
33. Yu JC, Yu J, Ho W, Jiang ZT, Zhang LZ. Effects of F Doping on the Photocatalytic Activity and Microstructures of Nanocrystalline TiO₂ Powders. *Chem Mater*. 2002;14(9):3808-3816. DOI: <https://doi.org/10.1021/cm020027c>
34. Fu HX, Lu GX, Li SB. Adsorption and photo-induced reduction of Cr(VI) ion in Cr(VI)-4CP (4-chlorophenol) aqueous system in the presence of TiO₂ as photocatalyst. *J Photochem Photobiol A Chem*. 1998;114:81-88. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1010-6030\(98\)00205-6](https://doi.org/10.1016/S1010-6030(98)00205-6)
35. Malato S, Blanco J, Richter C, Braun B, Maldonado M.I. Enhancement of the rate of solar photocatalytic mineralization of organic pollutants by inorganic oxidizing species. *Appl Catal B Environ*. 1998;17(4):347-356. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0926-3373\(98\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S0926-3373(98)00019-8)
36. Colon G, Hidalgo MC, Navio JA. Photocatalytic deactivation of commercial TiO₂ samples during simultaneous photoreduction of Cr(VI) and photooxidation of salicylic acid. *J Photochem Photobiol A Chem*. 2001;138(1):79-85. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1010-6030\(00\)00372-5](https://doi.org/10.1016/S1010-6030(00)00372-5)
37. Schrank SG, Jose HJ, Moreira RFFM. Simultaneous photocatalytic Cr(VI) reduction and dye oxidation in a TiO₂ slurry reactor. *J Photochem Photobiol A Chem*. 2002;147(1):71-76. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1010-6030\(01\)00626-8](https://doi.org/10.1016/S1010-6030(01)00626-8)
38. Kelina SY, Tsybmal DO, Dedkov YM. New methods for the determination of chemical oxygen demand. *Methods and Objects of Chemical Analysis*. 2017;12(1):17-23. DOI: <https://doi.org/10.17721/moca.2017.17-23>
39. Кельїна СЮ, Цымбал ДО, Дедков ЮМ. Новые возможности катализа процесса окисления при определении химического потребления кислорода (обзор). *Заводская лаборатория. Диагностика материалов*. 2012;78(9):8-12. [дата обращения 2021 апрель 15]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17957962>
40. Кельїна СЮ, Цымбал ДО, Трохименко ГГ, Сухарева АС. Моніторинг поверхневих вод Миколаївської області за показниками хімічного споживання кисню в умовах гетерогенного фотокаталізу. *Наук. вісн. НАТУ України*. 2015;25(6):147-153. [дата обращения 2021 апрель 15]. Режим доступа: <http://eir.nuos.edu.ua/xmlui/handle/123456789/2943>
41. Hamidi H, Niazmand MA, Asrar K, Okolnikova GE. Purification of water contaminated with petroleum hydrocarbons by using the solar Photocatalytic method. *International Research Journal*. 2021;6-1(108):172-177. DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.108.6.027>

References

1. The measurement and monitoring of water supply, sanitation and hygiene (WASH) affordability: a missing element of monitoring of Sustainable Development Goal (SDG) Targets 6.1 and 6.2. New York: United Nations Children's Fund (UNICEF) and the World Health Organization, 2021. [date of access 2021 April 15]. Available from: Available from: <https://washdata.org/sites/default/files/2021-05/unicef-who-2021-affordability-of-wash-services-full.pdf>
2. World Health Organization (WHO). Animal Waste, Water Quality and Human Health. Edited by Al Dufour, Jamie Bartram, Robert Bos and Victor Gannon. [date of access 2021 April 15]. Available from: from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75700>
3. WHO OECD ILSI/HESI *International workshop on risk assessment of combined exposures to multiple chemicals. Series on testing and assessment*. 2017;40. [date of access 2021 April 15]. Available from: <https://apps.who>

[int/iris/bitstream/handle/10665/255543/9789241512374-eng.pdf](https://iris/bitstream/handle/10665/255543/9789241512374-eng.pdf)

4. Progress on household drinking water, sanitation and hygiene 2000-2020: Five years into the SDGs. Geneva: World Health Organization (WHO) and the United Nations Children's Fund (UNICEF), 2021. [date of access 2021 April 15]. Available from: <https://washdata.org/sites/default/files/2021-06/jmp-2021-wash-households-LAUNCH-VERSION.pdf>
5. WHO (2006). Guidelines for Drinking-water Quality, 1st Addendum to the 3rd ed., Volume 1: Recommendations, World Health Organization, Geneva. [date of access 2021 April 15]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43285/9789241546768_eng.pdf
6. Lur'e JuJu. Analytical chemistry of industrial wastewater. M.: Chemistry; 1984. P. 73-78.
7. Galkovsky SV, Samosyuk AS. Use of water resources in the Republic of Belarus. *Economy and society*. 2016;11(30):355-358. [date of access 2021 April 15]. Available from: https://rep.polessu.by/bitstream/123456789/21407/1/Ispol%27zovanie_vodnykh_resursov.pdf
8. Freudenhammer H, Bahnemenn D, Bousselmi L, Geissen S-U, Ghrabi A, Saleh F, Siemon U, Vogelpohl A. Detoxification and recycling of wastewater by solar-catalytic treatment. *Water Sci Technol*. 1997;35(4):149-156. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0273-1223\(97\)00020-6](https://doi.org/10.1016/S0273-1223(97)00020-6)
9. Valeeva AA, Kozlova EA, Dorosheva IB. Synthesis and certification of photocatalysts based on titanium dioxide nanotubes for purifying water and air from harmful organic impurities. *Fundamental research and applied development of the processes of processing and disposal of technogenic formations "Technogen-2019"*. 2019;196-198. [date of access 2021 April 15]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38545017>
10. Konstantinova EA, Kytin VG, Marikuca AV, Trusov GV. TiO₂ based photocatalysts operating under visible light illumination. *Collection of scientific papers of the VI Congress of Biophysicists of Russia*. 2019;109. [date of access 2021 April 15]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41173550>
11. Ageeva VA, Golubenko EV, Romashhenko IA, Shubina EN. Efficient catalytic systems for converting alcohols to aldehydes. *Chemistry: achievements and prospects: Collection of scientific articles based on the materials of the V All-Russian scientific-practical conference of students and young scientists*. 2020;91-94. [date of access 2021 April 15]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42904182>
12. Soboleva NM, Nosonovich AA, Goncharuk VV. Heterogeneous photocatalysis in water treatment processes. *Chemistry and technology of water*. 2007;29(2):125-159. [date of access 2021 April 15]. Available from: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/5503>
13. Ilisz I, Foglein KJ, Dombi A. The photochemical behavior of hydrogen peroxide in near UV-irradiated aqueous TiO₂ suspensions. *Mol Catal A Chem*. 1998;135:55-61. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(97\)00296-3](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(97)00296-3)
14. Abdel-Magd A, Abdel-Wahab, Abd El-Aal M Gaber. TiO₂-photocatalytic oxidation of selected heterocyclic sulfur compounds. *Journal of Photochemistry and Photobiology A Chemistry*. 1998;114(3):213-218. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1010-6030\(98\)00204-4](https://doi.org/10.1016/S1010-6030(98)00204-4)
15. Matthews RW, Abdullah M, Low GK-C. Photocatalytic oxidation for total organic carbon analysis. *Anal Chim Acta*. 1990;233:171-179. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(00\)83476-5](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(00)83476-5)
16. Ai SY, Li JQ, Yang Y, Gao MN, Pan ZS. Study on photocatalytic oxidation for determination of chemical oxygen demand using a nano-TiO₂-K₂Cr₂O₇ system. *Anal Chim Acta*. 2004;509:237-241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2003.09.056>
17. Ku Y, Jung I-L. Photocatalytic reduction of Cr(VI) in aqueous solutions by UV irradiation with the presence of titanium dioxide. *Water Res*. 2001;35(1):135-142. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(00\)00098-1](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(00)00098-1)
18. Balconi ML, Borgarello M, Ferraroli R. Chemical oxygen demand determination in well and river waters by flow-injection analysis using a microwave oven during the oxidation step. *Anal Chim Acta*. 1992;261:295-299. DOI: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/5503>
19. Kim YC, Sasaki S, Yano K, Ikebukuro K, Hashimoto K, Karube I. Photocatalytic sensor for the determination of chemical oxygen demand using flow injection analysis. *Anal Chim Acta*. 2001;432:59-66. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(00\)01145-4](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(00)01145-4)
20. Kelina SJu, Dedkov JuM. Possibilities of using the UV – nano-TiO₂ – K₂Cr₂O₇ system for COD determination. *Journal of Analytical Chemistry*. 2016;71(12):1270-1278. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0044450216120069>
21. Degussa Technical Bulletin Pigments, Highly Dispersed Metallic Oxides Produced by the AEROSIL® Process.1990;56:11.
22. Hoffmann MR, Martin ST, W Choi, Bahnemann DW. Environmental Applications of Semiconductor Photocatalysis. *Chem Rev*. 1995;95(1):69-96. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr00033a004>
23. Kapinus EI, Viktorova TI, Haljavka TA. Mechanism and kinetics of photocatalytic degradation of DDT on titanium oxide catalysts. *Ukrainian chemical journal*. 2009;75(12):102-105. [date of access 2021 April 15]. Available from: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/82717>
24. Song Y, Wang C, Li J. Modification of porphyrin/dipyridine metal complexes on the surface of TiO₂ nanotubes with enhanced photocatalytic activity for photoreduction of CO₂ into methanol. *Journal of Materials Research*. 2018;33(17):2612-2620. DOI: <https://doi.org/10.1557/jmr.2018.294>
25. Beinik I, Bruix A, Adamsen KC. Water Dissociation and Hydroxyl Ordering on Anatase TiO₂ (001)-(1×4). *Physical Review Letters*. 2018;121(20):206003. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.121.206003>
26. Mengjie W, Kun L. Application of and research on TiO₂ photocatalysis technology. *E3S Web of Conferences: 2, Changchun*. 2020;165:05001. DOI: <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202016505001>
27. Mahmood A, Militky J, Pechociakova M, Wiener J. TiO₂ based photo-catalysis for virus disinfection. *Journal of Fiber Bioengineering and Informatics*. 2020;14(1):53-66. DOI: <https://doi.org/10.3993/JFBIM00364>
28. Gopinath KP, Madhav NV, Krishnan A, et al. Present applications of titanium dioxide for the photocatalytic removal of pollutants from water: A review. *Journal of Environmental Management*. 2020;270:110906. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.110906>
29. Li J, Li L, Zheng L, Xian Y, Jin L. Determination of chemical oxygen demand values by a photocatalytic oxidation method using nano-TiO₂ film on quartz. *Talanta*. 2006;68(3):765-770. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2005.06.012>
30. Zhu L, Chen Y, Wu Y, Li X, Tang H. A surface-fluorinated-TiO₂-KMnO₄ photocatalytic system for determination of chemical oxygen demand. *Anal Chim Acta*. 2006;571:242-247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2006.04.073>
31. Park H, Choi W. Photocatalysis using ZnO thin films and nanoneedles grown by metal-organic chemical vapor deposition. *Phys Chem. B*. 2004;108(13):4086-4093. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.200306673>
32. Mrowetz M, Selli E. Photocatalytic degradation of formic and benzoic acids and hydrogen peroxide evolution in TiO₂ and ZnO water suspensions. *Phys Chem Chem. Phys*. 2005;7(6):1100-1102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2005.09.009>

33. Yu JC, Yu J, Ho W, Jiang ZT, Zhang LZ. Effects of F⁻ Doping on the Photocatalytic Activity and Microstructures of Nanocrystalline TiO₂ Powders. *Chem Mater*. 2002;14(9):3808-3816.
DOI: <https://doi.org/10.1021/cm020027c>

34. Fu HX, Lu GX, Li SB. Adsorption and photo-induced reduction of Cr(VI) ion in Cr(VI)-4CP (4-chlorophenol) aqueous system in the presence of TiO₂ as photocatalyst. *J Photochem Photobiol A Chem*. 1998;114:81-88.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S1010-6030\(98\)00205-6](https://doi.org/10.1016/S1010-6030(98)00205-6)

35. Malato S, Blanco J, Richter C, Braun B, Maldonado M.I. Enhancement of the rate of solar photocatalytic mineralization of organic pollutants by inorganic oxidizing species. *Appl Catal B Environ*. 1998;17(4):347-356.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0926-3373\(98\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S0926-3373(98)00019-8)

36. Colon G, Hidalgo MC, Navio JA. Photocatalytic deactivation of commercial TiO₂ samples during simultaneous photoreduction of Cr(VI) and photooxidation of salicylic acid. *J Photochem Photobiol A Chem*. 2001;138(1):79-85.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S1010-6030\(00\)00372-5](https://doi.org/10.1016/S1010-6030(00)00372-5)

37. Schrank SG, Jose HJ, Moreira RFP. Simultaneous photocatalytic Cr(VI) reduction and dye oxidation in a TiO₂ slurry reactor. *J Photochem Photobiol A Chem*. 2002;147(1):71-76.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S1010-6030\(01\)00626-8](https://doi.org/10.1016/S1010-6030(01)00626-8)

38. Kelina SY, Tsymbal DO, Dedkov YM. New methods for the determination of chemical oxygen demand. *Methods and Objects of Chemical Analysis*. 2017;12(1):17-23.
DOI: <https://doi.org/10.17721/moca.2017.17-23>

39. Kelina SJu, Tsymbal DO, Dedkov JuM. New possibilities of catalyzing the oxidation process in determining the chemical oxygen consumption (review). *Factory laboratory. Diagnostics of materials*. 2012;78(9):8-12. [date of access 2021 April 15]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17957962>

40. Kelina SJu, Tsymbal DO, Trohimenko GG, Suhareva AS. Monitoring of surface waters of the Nikolaev area on indicators of chemical consumption of oxygen in the conditions of heterogeneous photocatalysis. *Scientific Bulletin of NLTU of Ukraine*. 2015;25(6):147-153. [date of access 2021 April 15]. Available from: <http://eir.nuos.edu.ua/xmlui/handle/123456789/2943>

41. Hamidi H, Niazmand MA, Asrar K, Okolnikova GE. Purification of water contaminated with petroleum hydrocarbons by using the solar Photocatalytic method. *International Research Journal*. 2021;6-1(108):172-177.
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.108.6.027>

Информация об авторах / Information about the authors

Цымбал Денис Олегович, преподаватель кафедры биологической химии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6420-3884>

e-mail: Gvidyan@gmail.com

Мазаник Мария Евгеньевна, старший преподаватель кафедры биологической химии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5357-4791>

e-mail: mazanik_maria@mail.ru

Denis O. Tsymbal, Lecturer at the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6420-3884>
e-mail: Gvidyan@gmail.com

Maria E. Mazanik, Senior Lecturer at the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5357-4791>
e-mail: mazanik_maria@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Цымбал Денис Олегович

e-mail: Gvidyan@gmail.com

Denis O. Tsymbal

e-mail: Gvidyan@gmail.com

Received / Поступила в редакцию 12.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 17.07.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021

УДК 614.2:616.441-008.64-092-036.22(476)
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-20>



Аутоиммунный тиреоидит: организационно-медицинские мероприятия по раннему выявлению в Республике Беларусь

© В. А. Рожко¹, И. В. Веялкин¹, С. Н. Никонович¹, Т. М. Шаршакова²

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

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить эффективность проводимых организационно-медицинских мероприятий по раннему выявлению и диспансеризации пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) в регионах Республики Беларусь и разработать меры по их совершенствованию.

Материалы и методы. Проанализированы данные о заболеваемости АИТ и первичным гипотиреозом (ПГТ) в Республике Беларусь за 1997–2017 гг., представлены данные социологического исследования, проведен анализ амбулаторных карт пациентов. Использованы эпидемиологические и социологические методы.

Результаты. В Республике Беларусь сформировались два организационно-медицинских подхода к ранней диагностике АИТ. В ходе исследования отмечен низкий уровень компетентности врачей-терапевтов участковых (врачей общей практики) Брестской и Гомельской областей. В учреждении «Гомельский областной эндокринологический диспансер» показано отсутствие пациентов с диагнозом АИТ даже при наличии патогномичной картины УЗИ и высокого уровня титра АТ-ТПО, что свидетельствует о недоучете заболеваемости.

Заключение. В результате проведенного исследования был разработан и внедрен алгоритм организационно-медицинских мероприятий по раннему выявлению и диспансеризации пациентов с АИТ с целью профилактики развития ПГТ.

Ключевые слова: эпидемиология, аутоиммунный тиреоидит, первичный гипотиреоз, организационно-медицинские мероприятия.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Рожко ВА, Веялкин ИВ, Никонович СН, Шаршакова ТМ. Аутоиммунный тиреоидит: организационно-медицинские мероприятия по раннему выявлению в Республике Беларусь. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(4):153–161. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-20>

Autoimmune thyroiditis: organizational and medical measures for early detection in the Republic of Belarus

© Valentin A. Rozhko, Ilya V. Veyalkin, Siarhey N. Nikanovich,
Tamara M. Sharshakova

¹Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective. To evaluate the effectiveness of conducted organizational and medical measures for early detection and medical examination of patients with autoimmune thyroiditis (AIT) in the regions of the Republic of Belarus and to develop measures to enhance them.

Materials and methods. Data on the incidence rates of AIT and primary hypothyroidism (PGT) in the Republic of Belarus from 1997 to 2017 were analyzed, data of a sociological study were presented and patients' records were analyzed. Epidemiological and sociological methods were used.

Results. In the Republic of Belarus, two organizational and medical approaches to early diagnosis of AIT have been developed. The study has found a low competence level among therapists (general practi-

tioners) of the Brest and Gomel regions and showed the absence of patients with AIT at Gomel Regional Endocrinological Dispensary even if there is a pathognomonic ultrasound picture and a high level of AT-TPO titer, which indicates that the incidence is undercounted.

Conclusion. As a result of the performed study, the algorithm for organizational and medical measures has been developed and implemented for early detection and clinical examination of AIT patients aimed at PGT prevention.

Keywords: *epidemiology, autoimmune thyroiditis, primary hypothyroidism, organizational and medical measures.*

Author contributions. All authors have made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Rozhko VA, Veyalkin IV, Nikanovich SN, Sharshakova TM. Autoimmune thyroiditis: organizational and medical measures for early detection in the Republic of Belarus. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):153–161. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-20>

Введение

Результаты проведенных международных исследований показали, что АИТ приобретает высокую социальную значимость, так как повышает риск развития других аутоиммунных заболеваний. В обзорной статье Энтони Уитни «Сопутствующая аутоиммунная патология при заболеваниях щитовидной железы» приведены доказательства связи аутоиммунной патологии щитовидной железы (ЩЖ) и сахарного диабета I типа, ревматоидного артрита, болезни Аддисона, гипопаратиреоза, аутоиммунного гепатита и многих других. При этом, по различным данным, от 3 до 20 % населения различных стран мира страдают АИТ [1–3].

Частота выявления аутоиммунных заболеваний ЩЖ имеет тенденцию к увеличению [4], что порой не может быть объяснимо только истинным ростом числа пациентов с АИТ, здесь присутствует также гипердиагностика субклинических вариантов и недоучет первичной заболеваемости (приказы, решения, качество медицинского наблюдения, правильность кодирования заболевания и т. д.), т. е. организационная компонента [5–10]. Кроме того, немаловажную роль в правильных подходах к раннему выявлению АИТ играет компетентность врачей общей практики (врачей-терапевтов участковых), так как диспансеризация на первом этапе возложена на данных специалистов, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях, согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.08.2016 г. № 96, которым утверждена инструкция «О порядке проведения диспансеризации» [11].

Цель исследования

Оценить эффективность проводимых организационно-медицинских мероприятий по раннему выявлению и диспансеризации пациентов с АИТ в регионах Республики Беларусь и разработать меры по их совершенствованию.

Материалы и методы

Исходным материалом для исследования служили данные годовых сводных статистических отчетов учреждений здравоохранения республики о работе лечебно-профилактических учреждений по областям (формы 12, 31, 32), данные Государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, других радиационных аварий, данные социологического опроса врачей-специалистов.

Популяционный эпидемиологический анализ заболеваемости проводился с использованием грубых интенсивных и повозрастных показателей (на 100 тыс. населения) за период с 1997 по 2017 г. Статистическая обработка материала была выполнена стандартными эпидемиологическими методами с использованием z-критерия, стандартной ошибки среднего (SE) и 95 % доверительных интервалов (95 % ДИ), рассчитанных на основе биномиального распределения (95 % ДИ) [3, 12]. Динамика заболеваемости характеризовалась показателями среднегодового темпа прироста заболеваемости $b \pm t \times SE$ (или удельно APC (95 % ДИ) % в год). Для определения групп лиц повышенного риска развития АИТ и ПГТ был проведен анализ по-

казателей отношения шансов заболеть в старшей возрастной группе по сравнению с предыдущей на момент установления диагноза.

Оценка уровня компетентности врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях, организация раннего выявления и диспансеризации пациентов с АИТ осуществлялась с использованием социологического метода (опроса). В социологическом опросе приняли участие врачи общей практики, врачи-терапевты участковые (224 респондента), из которых 104 (46,4 %) работали в Брестской и 120 (53,6 %) — в Гомельской области.

Различия признавались статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Первичная заболеваемость АИТ населения Республики Беларусь с 1997 по 2017 г. выросла в 1,6 раза ((1997 г. — $35,1 \pm 0,59$ ‰; 2017 г. — $57,7 \pm 0,78$ ‰). В то же время рост заболеваемости в регионах происходил неравномерно, в основном за счет Брестской, Гродненской, Минской областей и г. Минска. В Витебской и Гомельской областях уровень заболеваемости снизился (в 4,4 и 1,6 раза соответственно). В Могилевском регионе он остался практически на одном уровне (рисунок 1).

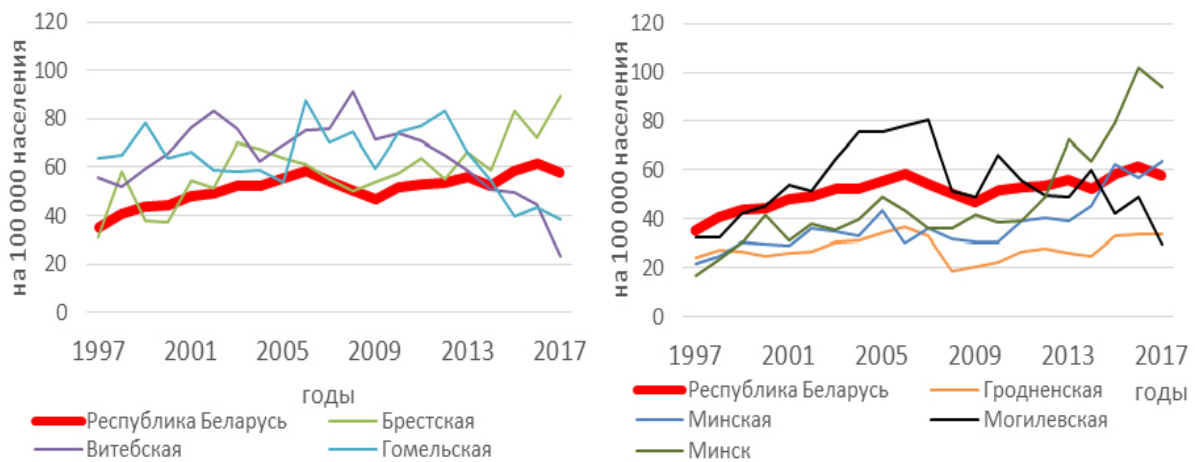


Рисунок 1. Первичная заболеваемость АИТ населения в областях Республики Беларусь
Figure 1. AIT primary incidence rates across the regions of the Republic of Belarus

Сформированные тренды заболеваемости АИТ (взрослое население) в регионах страны показали, что в Витебской, Гомельской и Могилевской областях период умеренного роста менялся снижением первич-

ной заболеваемости до окончания периода исследования в отличие от Брестской, Гродненской, Минской областей и г. Минска (рисунок 2).



Рисунок 2. Линейные тренды первичной заболеваемости АИТ в областях
Figure 2. Linear trends of AIT primary incidence rates in the regions

Учитывая схожесть динамики формирования первичной заболеваемости АИТ, в отдельных вышеуказанных регионах были выстроены линейные тренды по объединен-

ным выборкам, анализ которых показал, что в стране сформировалось два организационно-медицинских подхода, применяемых при ранней диагностике АИТ (рисунок 3).

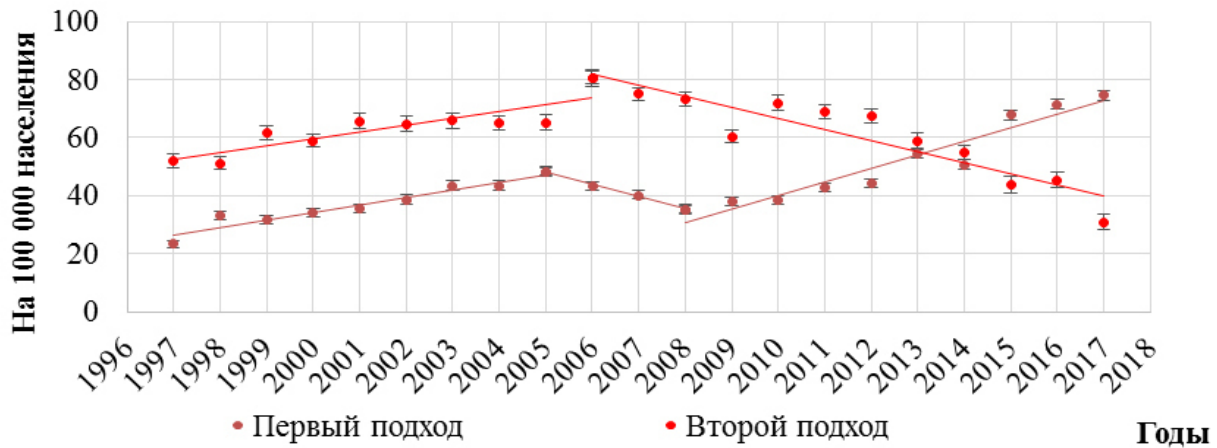


Рисунок 3. Линейные тренды первичной заболеваемости АИТ по объединенным выборкам
Figure 3. Linear trends of AIT primary incidence rates in pooled samples

Первый подход (Гродненская, Брестская, Минская области и г. Минск) характеризовался ростом ($4,7 \pm 1,11$ ‰ в год или на 9,4 (7,68–11,03) % в год) первичной заболеваемости АИТ с 2008 г. на фоне кратковременного снижения (2005–2008 гг.). Для второго (Витебская, Могилевская и Гомельская области) характерен отрицательный прирост после 2006 г. (на $-3,8 \pm 1,12$ ‰ в год или на -6,7 (от -9,18 до -4,22) % в год). Уровень заболеваемости (с 2013 г. до конца иссле-

дования, т. е. за 4 года) при единой нормативно-правовой базе отличался при разных подходах в 2 раза, что позволило выдвинуть гипотезу о влиянии организационно-медицинских компонент, которая была подтверждена анализом динамики соотношения первичной заболеваемости ПГТ к АИТ, для чего уровень первичной заболеваемости АИТ на протяжении всего периода исследования приняли за «1» (рисунок 4).

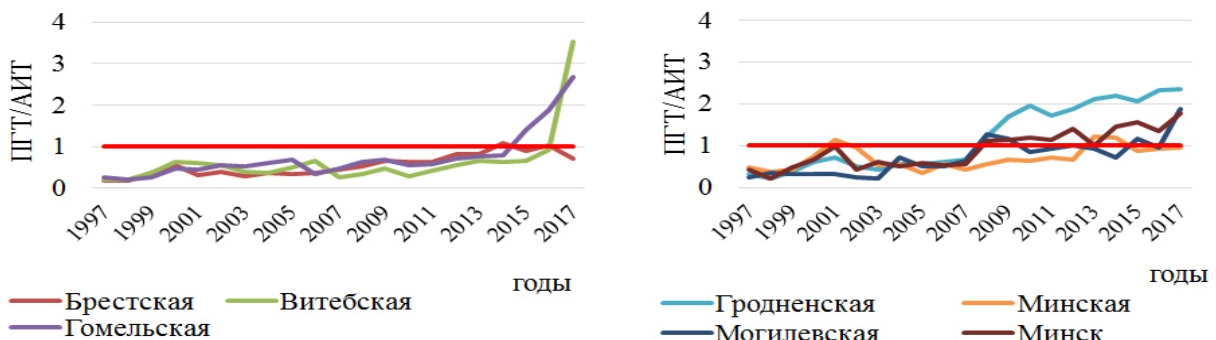


Рисунок 4. Динамика соотношения показателей заболеваемости ПГТ и АИТ в областях
Figure 4. Dynamics of the ratio of the PGT and AIT incidence rates across the regions

Только в Брестской (с 2014 г.) и Минской (с 2015 г.) областях уровень заболеваемости ПГТ был близок к «1» по отношению к АИТ. На конец исследуемого периода со-

отношение ПГТ/АИТ в регионах составило: Гомельской — 2,88, Витебской — 3,37, Могилевской — 1,72, Гродненской области — 3,52, в г. Минске — 1,93.

Как известно, к организационно-медицинским подходам можно отнести приказы, решения, уровень и качество диспансеризации и медицинского наблюдения, частоту скрининговых мероприятий, правильность кодирования заболеваемости (недоучет заболеваемости). Немаловажную роль в этом играет и поддержание уровня знаний врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях (компетентность врачей общей практики (врачей-терапевтов участковых), который включает знание критериев установления диагноза АИТ.

В Республике Беларусь выстроена многоуровневая система оказания медицинской помощи населению и действует единая нормативно-правовая база по раннему выявлению и диспансеризации пациентов с АИТ (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.08.2016 г. № 96 «Об утверждении инструкции о порядке проведения диспансеризации»; приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 02.07.2013 г. № 764 «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях»; постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23.08.2019 г. № 90 «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения пациентов с эндокринологическими заболеваниями (детское население)»; постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16.03.2010 г. № 28 «О порядке организации диспансерного обследования граждан, пострадавших от катастрофы на Чернобыльской АЭС, других радиационных аварий, и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь и структурного элемента нормативного правового акта»).

Анализ нормативно-правовых актов показал, что имеются различия в подходах по раннему выявлению и диспансеризации пациентов с АИТ взрослого и детского населения. Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.08.2016 г. № 96 «Об утверждении инструкции о порядке проведения диспансеризации» все население страны подлежит диспансерному медицинскому осмотру, осуществляемому врачами-специалистами, оказывающими медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях

(врач-терапевт участковый, врач-педиатр участковый, врач общей практики), с целью планирования проведения дальнейших необходимых медицинских вмешательств и иных мероприятий. Данным нормативным актом для детского населения выделена нозологическая форма «Аутоиммунный тиреоидит (E06.3)» и определена схема диспансерного наблюдения, включающая перечень необходимых для верификации и контроля за заболеванием диагностических исследований: пальпация ЩЖ, УЗИ ЩЖ, определение в крови уровня ТТГ, св. Т4, АТ-ТПО и т. д. [13]. Медицинский осмотр осуществляется врачом-эндокринологом: при нарушении функции ЩЖ — 4 раза в год, при нормальной функции ЩЖ — 2 раза в год; врачом-педиатром участковым (врач-педиатр, врач общей практики) — 1 раз в год и т. д. В схеме диспансерного наблюдения взрослого населения имеются только диагнозы «Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности (E02)» и другие формы гипотиреоза (E03), в то время как диагноз «Аутоиммунный тиреоидит (E06.3)» либо «Тиреоидит» отсутствует. Кроме того, в схеме диспансерного наблюдения взрослого населения не предусматривается медицинское наблюдение за пациентами от 0 до 18 лет с диагнозом «Аутоиммунный тиреоидит (E06.3)». Отсутствует преимущество медицинского наблюдения педиатрической службой и врачами-специалистами, оказывающими медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях (врач-терапевт участковый, врач общей практики) пациентам с хроническими заболеваниями по достижении ими 18 лет.

Таким образом, если у детского населения диагноз «Аутоиммунный тиреоидит (E06.3)» рассматривается не только с нарушенной, но и с нормальной функцией ЩЖ и диспансерное наблюдение проводится эндокринологом, то взрослому населению аналогичный диагноз устанавливается врачами-специалистами, оказывающими медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях (врач-терапевт участковый, врач общей практики), которые осуществляют медицинский осмотр и диспансерное наблюдение за данным контингентом только исходя из своей компетенции.

Наряду с проанализированным выше нормативным актом в системе здравоохранения действуют клинические протоколы диагностики и лечения (взрослого и детского населения), позволяющие регламентировать диагностические подходы в установлении патологического процесса.

Согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23.08.2019 г. № 90 «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения пациентов с эндокринологическими заболеваниями (детское население)», выделена отдельная нозологическая группа (МКБ-10) пациентов с АИТ («Аутоиммунный тиреоидит»), где данная патология рассматривается с нормальной функцией ЩЖ, а к критериям оценки относятся данные УЗИ ЩЖ и показатели гормонального исследования крови (ТТГ, св. Т4, АТ-ТПО). Для взрослого населения (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 02.07.2013 г. № 764 «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях») нозологическая форма АИТ как самостоятельная не выделена (имеется группа заболеваний «Тиреоидит (Е06.3, Е06.2)»). Не прописаны четкие критерии установления диагноза и критерии снятия с учета, а консультация на областном уровне осуществляется при наличии гипотиреоза или тиреотоксикоза.

Отсутствие в двух ранее проанализированных нормативно-правовых актах самостоятельной нозологической формы АИТ и единых подходов при проведении организационно-медицинских мероприятий по раннему выявлению и динамическому наблюдению за пациентами, которые относятся к категории взрослого населения, может приводить к поздней диагностике АИТ и ПГТ.

Одним из этапов исследования было проведение социологического опроса врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях (врач-терапевт участковый,

врач общей практики) и оценка их уровня компетентности. Результаты оценки показали отсутствие различий между респондентами Брестской и Гомельской областей: а) знаний критериев установления диагноза «Аутоиммунный тиреоидит» («абсолютно правильные» и «условно правильные» ответы в Брестской области составили 34,6 % (36 человек) и 34,2 % (41 человек) — в Гомельской области); б) уверенных знаний патологии ЩЖ (Гомельская — 40 % (48 человек) и 26 % (27 человек) — Брестская область); в) выполнения требования клинического протокола при постановке диагноза «Аутоиммунный тиреоидит» (в полном объеме подтвердили 70 (67,3 %) респондентов Брестской и 70 (58,3 %) — Гомельской области). То есть наряду с неопределенностями в нормативно-правовых актах по раннему выявлению и диспансеризации пациентов с АИТ, относящихся к категории взрослого населения, отмечен низкий уровень компетентности врачей-терапевтов участковых (врачей общей практики) Брестской и Гомельской области.

Ретроспективный анализ 110 медицинских карт амбулаторного больного (форма 025/у-07) с диагнозом «Первичный гипотиреоз (Е03.8)» в учреждении «Гомельский областной эндокринологический диспансер» показал отсутствие пациентов с диагнозом АИТ даже при наличии патогномичной картины УЗИ и высокого уровня титра АТ-ТПО, что свидетельствует о недоучете заболеваемости.

Для определения групп лиц повышенного риска развития АИТ и ПГТ был проведен анализ показателей отношения шансов заболеть в старшей возрастной группе (рисунок 5) по сравнению с предыдущей на момент заболевания (верификации диагноза).

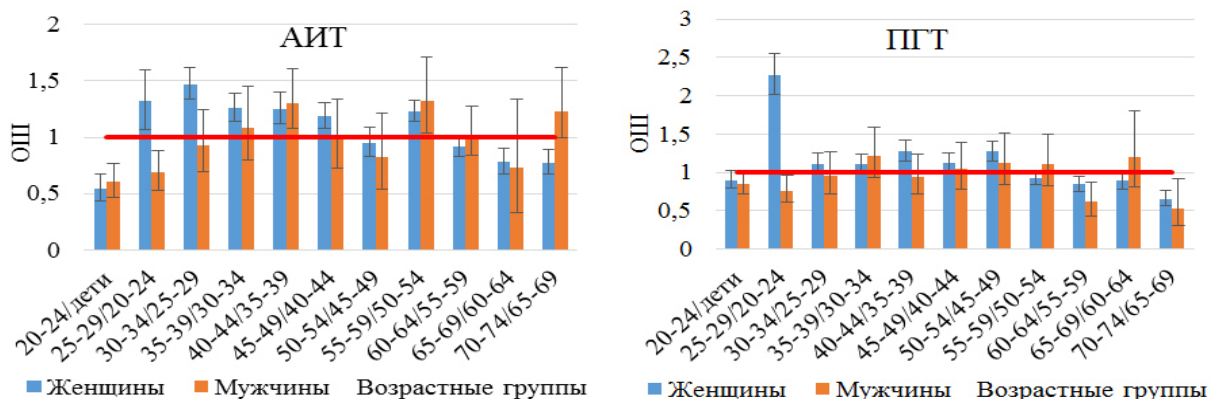


Рисунок 5. Отношение шансов заболеть АИТ и ПГТ в старшей возрастной группе по сравнению с предыдущей на момент заболевания

Figure 5. AIT and PGT odds ratio in the older age groups compared to the younger ones at the start of the disease

Высокий риск развития АИТ с увеличением возраста отмечался у женщин возрастных групп: 25–29 лет (1,31 раза), 30–34 года (1,47 раза), а высокий риск ПГТ — в возрастной группе 25–29 лет (2,27 раза).

В результате нами установлено, что женщины в возрасте 25–34 года являются группой повышенного риска развития АИТ с вероятным развитием ПГТ. Вероятность развития ПГТ у женщин в возрастной группе 25–29 лет при длительности протекания АИТ 5 и более лет возрастает более чем в 20 раз (ОШ = 20,43(18,90–22,08)).

Выявленные в ходе исследования проблемы требуют не только совершенствования нормативно-правовой базы (внесения изменений и дополнений в постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.08.2016 г. № 96 «Об утверждении инструкции о порядке проведения диспансеризации», Клинический протокол диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 764 от 02.07.2013), но и внедре-

ния многоуровневой системы подготовки и переподготовки врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях (врач-терапевт участковый, врач общей практики), по вопросам раннего выявления и диспансеризации пациентов с АИТ (создание учебно-методических центров обучения на базе областных специализированных организаций с привлечением в образовательный процесс наиболее квалифицированных врачей и оценкой эффективности проводимой работы на местах; внесение дополнений в коллективные договоры организаций здравоохранения системы мер, направленных на повышение мотивации врачей к самообразованию).

В результате проведенного исследования был разработан и внедрен алгоритм организационно-медицинских мероприятий по раннему выявлению и диспансеризации пациентов с АИТ (рисунок 6), который в рамках ежегодного скрининга женщин 25–34 лет позволит совершенствовать вопросы раннего выявления АИТ с целью профилактики развития ПГТ.

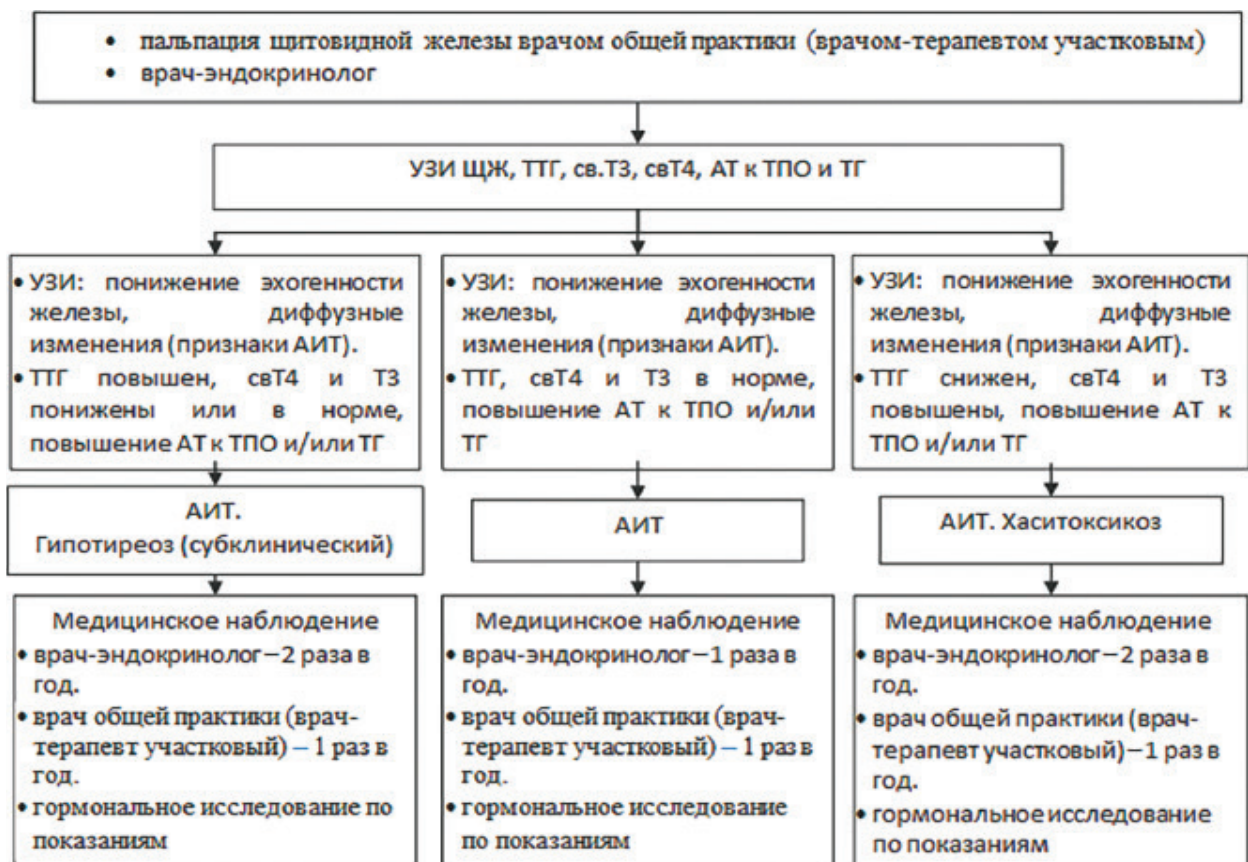


Рисунок 6. Алгоритм раннего выявления и диспансеризации групп лиц повышенного риска развития АИТ и ПГТ
Figure 6. Algorithm for early detection and clinical examination of AIT and PGT high risk groups

В территориальных организациях здравоохранения, оказывающих первичную медицинскую помощь населению, необходимо назначение ответственных лиц за организацию диспансеризации пациентов с патологией ЩЖ, своевременное доведение действующих нормативно-правовых актов до специалистов, организация контроля за ведением учета качества диагностики заболеваемости АИТ, что позволит более эффективно решать вопросы раннего выявления и диспансеризации пациентов с АИТ, создаст условия для преемственности в работе педиатрической и терапевтической служб.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что в Республике Беларусь сформировалось два организационно-медицинских подхода, применяемых при ранней диагностике АИТ. Первый подход характеризовался эффективностью проводимых ор-

ганизационных мероприятий: обеспечением преемственности между педиатрической и терапевтической службами, качественным учетом заболеваемости. Недостатками второго являются отсутствие преемственности между педиатрической и терапевтической службами и неполный учет заболеваемости. Проведенный социологический опрос показал низкий уровень компетентности врачей-терапевтов участковых (врачей общей практики) Брестской и Гомельской областей. В учреждении «Гомельский областной эндокринологический диспансер» показано отсутствие пациентов с диагнозом АИТ даже при наличии патогномичной картины УЗИ и высокого уровня титра АТ-ТПО, что свидетельствует о недоучете заболеваемости. В результате проведенного исследования был разработан и внедрен алгоритм организационно-медицинских мероприятий по раннему выявлению и диспансеризации пациентов с АИТ с целью профилактики развития ПГТ.

Список литературы

1. Абрамова НВ, Фадеев ВВ, Мельниченко ГА. Определение антител к щитовидной железе. *Врач*. 2004;(3):28-29.
2. Аметов АС. Аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хасимото, лимфomatозная струма Хасимото). *Амбулаторная хирургия*. 2001;(4):12-14.
3. Дедов ИИ, Трошина ЕА, Антонова СС, Александрова ГФ, Зилов АВ. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы. *Проблемы эндокринологии*. 2002;48(2):6-13.
4. Бронников ВИ, Гольрева ТП, Терещенко ИВ. Влияние антропогенных загрязнений на структуру щитовидной железы у жителей Перми. *Архив патологии*. 2005;(6):18-21.
5. Рожко ВА, Шаршакова ТМ, Веялкин ИВ, Данилова ЛИ. Особенности формирования первичной заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом в Республике Беларусь. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2019;(2):45-51.
6. Рымар ОД, Пьянкова АК, Максимов ВН, Шахматов СГ, Щепина ЮВ, Рябиков АН, Мустафина СВ. Анализ ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов аутоиммунных заболеваний у лиц с семейными случаями диффузного токсического зоба и аутоиммунного тиреоидита. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2016;12(2):46-54. DOI: <https://doi.org/10.14341/ket2016246-54>
7. Кандрор ВИ. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии. *Проблемы эндокринологии*. 2001;47(5):3-10.
8. Карлович НВ, Мохорт ТВ, Воронцова ТВ. Распространенность и характер аутоиммунной патологии щитовидной железы у лиц молодого возраста с сахарным диабетом типа 1. *Проблемы эндокринологии*. 2005;51(1):19-24.
9. Петунина НА. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного тиреоидита. *Проблемы эндокринологии*. 2002;48(6):16-21.
10. Ткач НВ, Парамонова НС, Карева ЕГ. Динамика заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом у детей и подростков Гродненской области. *Журнал Гродненского государственного медицинского ун-та*. 2005;(3):110-112.
11. Рожко ВА, Веялкин ИВ, Шаршакова ТМ. Заболеваемость аутоиммунным тиреоидитом в Республике Беларусь и радиационный фактор. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020;65(2):27-33. DOI: <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-2-27-33>
12. Шинкаркина АП, Виноградова ЮЕ, Виноградов ДА, Поверенный АМ. Аутоантитела к щитовидной железе при гемобластозах и цитопениях. *Терапевтический архив*. 2003;78(2):62-65.
13. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 96 от 12.08.2016 «Об утверждении Инструкции о порядке проведения диспансеризации» [Электронный ресурс]. Pravo.by. [дата обращения 2021 сентябрь 18]. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21631254&p1=1>

References

1. Abramova NV, Fadeev VV, Mel'nichenko GA. Determination of antibodies to the thyroid gland. *Vrach (The Doctor)*. 2004;(3):28-29. (In Russ.).
2. Ametov AS. Autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis, Hashimoto's lymphomatous struma). *Ambulatory Surgery (Russia)*. 2001;(4):12-14. (In Russ.).
3. Dedov II, Troshina YA, Antonova SS, Alexandrova GF, Zilov AV. Autoimmune thyroid diseases: state of the art. *Problems of Endocrinology*. 2002;48(2):6-13. (In Russ.).
4. Bronnikov VI, Golyreva TP, Tereshchenko IV. Influence of anthropogenic pollution on the structure of the thyroid gland in Perm residents. *Arkhiv Patologii*. 2005;(6):18-21. (In Russ.).
5. Rozhko VA, Sharshakova TM, Veyalkin IV, Danilova LI. Incidence Rates of Autoimmune Thyroiditis in Regions of the Republic of Belarus: Formation Features. *Issues of Organization and Information Health*. 2019;(2):45-51. (In Russ.).

6. Rymar OD, Mikitinskaya AK, Maksivov VN, Shahmatov SG, Schepina YuV, Ryabikov AN, Mustafina SV Association of candidate gene polymorphisms for autoimmune thyroid diseases in patients with familial diffuse toxic goiter and autoimmune thyroiditis. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2016;12(2):46-54. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/ket2016246-54>
7. Kandror VI Molecular genetic aspects of thyroid disease. *Problems of Endocrinology*. 2001;47(5):3-10. (In Russ.).
8. Karlovich NV, Mokhort TV, Vorontsova TV The prevalence and pattern of autoimmune thyroid disease in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2005;51(1):19-24. (In Russ.).
9. Petunina NA Clinical picture, diagnosis, and treatment of autoimmune thyroiditis. *Problems of Endocrinology*. 2002;48(6):16-21. (In Russ.).
10. Tkach NV, Paramonova NC, Kareva YeG Dynamics of autoimmune thyroiditis morbidity rate in children and adolescences of the Grodno region. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2005;(3):110-112. (In Russ.).
11. Rozhko VA, Veyalkin IV, Sharshakova TM. Primary Incidence of Autoimmune Thyroiditis in the Republic of Belarus and Radiation Factor. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2020;65(2):27-33. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-2-27-33>
12. Shinkarkina AP, Vinogradova YE, Vinogradov DL, Poverenny AM. Thyroid autoantibodies in hemoblastoses and cytopenias. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2003;78(2):62-65. (In Russ.).
13. Order of Ministry of Public Health of the Republic of Belarus from 12.08.2016 N96 "Об утверждении Инструкции о порядке проведения диспансеризации" [Electronic resource]. Pravo.by. [date of access 2021 September 18]. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21631254&p1=1>

Информация об авторах / Information about the authors

Рожко Валентин Александрович, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4783-6166>

e-mail: vrozhko@mail.ru

Веялкин Илья Владимирович, к.б.н., доцент, заведующий лабораторией эпидемиологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9935-691X>

e-mail: veyalkin@mail.ru

Никонович Сергей Николаевич, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1617-537X>

e-mail: snikonovich@gmail.com

Шаршакова Тамара Михайловна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-5939>

e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Valentin A. Rozhko, researcher at the Laboratory of Epidemiology, Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4783-6166>

e-mail: vrozhko@mail.ru

Ilya V. Veyalkin, PhD (Biol), Associate Professor, Head of the Laboratory of Epidemiology, Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9935-691X>

e-mail: veyalkin@mail.ru

Siarhey N. Nikanovich, senior researcher at the Laboratory of Epidemiology, Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1617-537X>

e-mail: snikonovich@gmail.com

Tamara M. Sharshakova, DMedSc, Professor, Head of the Department of Public Health and Health Care with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-5939>

e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Рожко Валентин Александрович

e-mail: vrozhko@mail.ru

Valentin A. Rozhko

e-mail: vrozhko@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 17.11.2021

Revised / Поступила после рецензирования 18.11.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021



Системная красная волчанка: трудности ранней диагностики

© А. В. Проневич¹, Н. Г. Кадочкина²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Беларусь

РЕЗЮМЕ

В статье представлен клинический случай такого сложного для диагностики заболевания, как системная красная волчанка (СКВ), для которой характерны атипичные варианты дебюта, быстрое развитие осложнений, недостаточный терапевтический ответ. Подчеркнуто, что для своевременной постановки диагноза, начала лечения и предупреждения осложнений особенно значимыми являются первые клинические проявления болезни. Сделан вывод о том, что ошибки диагностики, позднее начало лечения могут быть связаны в том числе с отсутствием настороженности врачей в отношении СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, ревматология, тромбозы.

Вклад авторов. Проневич А.В., Кадочкина Н.Г.: концепция и постановка предварительного диагноза, сбор материала по клиническому случаю, обсуждение симптомов и проявлений болезни, описание самого клинического случая, обзор публикаций по теме статьи, редактирование, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Проневич А.В., Кадочкина Н.Г. Системная красная волчанка: трудности ранней диагностики. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(4):162–166. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-21>

Systemic lupus erythematosus: challenges of early detection

© Anna V. Pronevich¹, Natalia G. Kadochkina²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ABSTRACT

The article presents a clinical case of such difficult for detection disease as systemic lupus erythematosus (SLE), which is characterized by atypical debut options, rapid development of complications, inadequate response to therapy. It is emphasized that the first clinical manifestations of the disease are the most important for its timely diagnosis, beginning of treatment and prevention of complications. The study concludes that mistakes in the diagnosis, late beginning of treatment may be related to the absence of SLE awareness among physicians.

Keywords: systemic lupus erythematosus, rheumatology, thrombosis.

Author contributions. Pronevich A.V., Kadochkina N.G.: research concept and preliminary diagnosis, collecting material of the clinical case, discussion of the symptoms and manifestations of the disease, description of the clinical case itself, reviewing publications on the topic of the article, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Pronevich AV, Kadochkina NG. Systemic lupus erythematosus: challenges of early detection. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):162–166. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-21>

Введение

Системная красная волчанка — это аутоиммунное воспалительное заболевание соединительной ткани, для которого характерны выработка аутоантител к различным компонентам клеточного ядра, развитие иммунного воспаления тканей и внутренних органов, прогрессирующее течение и неблагоприятный прогноз при несвоевременности адекватного лечения. Поэтому важно вовремя выявить это заболевание. Однако на ранних этапах признаки системности патологии зачастую отсутствуют и СКВ выступает «под маской» самых разнообразных заболеваний [1], поэтому не случайно ее называют «болезнью тысячи лиц».

Распространенность СКВ составляет около 10–150 на 100 тыс. человек, соотношение женщин и мужчин — около 9:1 [2]. Пик заболеваемости приходится на возраст от 15 до 40 лет, поэтому СКВ считается одним из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний женщин детородного возраста [1].

Принято считать, что наиболее частыми клиническими проявлениями СКВ являются конституциональные симптомы (усталость, лихорадка, потеря веса), боль в суставах или мышцах (артралгия, артрит, миалгия) и кожная сыпь (скуловая сыпь, светочувствительность и дискоидные поражения) [3, 4, 5].

Почки у пациента с СКВ являются теми органами, которые наиболее часто вовлекаются в патологический процесс [6]. У трети пациентов с СКВ симптомы поражения почек имеют место уже в момент дебюта заболевания. При этом не всегда такие яркие симптомы СКВ, как артриты и артралгии, дерматит и «волчаночная бабочка» возникают одновременно с нефритом. У каждого второго пациента при развитии Люпус-нефрита (ЛН) в дебюте клиника поражения почек является доминирующей и определяет так называемые «нефритические маски» СКВ [7, 8].

Частым клинико-лабораторным симптомокомплексом при СКВ является вторичный антифосфолипидный синдром (АФС), включающий рецидивирующие тромбозы (артериальный и/или венозный), акушерскую патологию (невынашивание беременности), связанный с синтезом антифосфолипидных антител (АФА): волчаночного антикоагулянта (ВА), антикардиолипидных антител (аКЛ) и антител к β 2-гликопротеиду I (анти- β 2-ГП-I) [9, 10]. Частота обнаружения АФА у пациентов с СКВ колеблется от 12 до 44 % для ВА и

от 10 до 19 % — для анти- β 2-ГП-I [11]. АФС может развиваться у 50 % пациентов с СКВ и наличием АФА.

По данным М. Taraborelli и соавт., у пациентов с СКВ с диагностическими титрами классических АФА достоверно чаще развивается тромбоз глубоких вен, тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА), поражение клапанов сердца, когнитивная дисфункция, при этом реже обнаруживаются антитела к экстрагируемым ядерным антигенам и поражение кожи [12].

Тестирование аутоантител является центральным для подтверждения диагноза СКВ. Диагностика должна включать тестирование на антинуклеарные антитела (ANA), тестирование на двухцепочечную ДНК и тестирование на антитела подтипа СКВ (анти-Sm, -RNP, -SSA / Ro и -SSB / La). Более чем 95 % пациентов с СКВ будут иметь высокий титр ANA. Более чем у 50 % пациентов с СКВ будут обнаружены антитела к ДНК или положительный результат теста на антитела подтипа [13, 14]. АФА, такие как антитела к кардиолипину и антитела против β 2-гликопротеина I (β 2-GPI) при тестировании на волчаночный антикоагулянт, могут быть фактором риска тромбоза [15].

Учитывая особую значимость ранней постановки диагноза СКВ для своевременной терапии, представляется важным продемонстрировать возможные клинические «маски» этого сложного для диагностики заболевания.

Случай из клинической практики

Пациентка П., 27 лет, обратилась на прием к терапевту в филиал № 2 ГУЗ «Гомельская центральная городская поликлиника» (ГУЗ «ГЦГП») с жалобами на выраженную слабость, одышку при незначительной физической нагрузке, тянущие боли в животе, боль в левой ноге, гематому в области верхнего века правого глаза, появившуюся без предшествующей травматизации. Из анамнеза заболевания было установлено, что вышеуказанные жалобы появились беспричинно несколько недель назад. Пациентка обращалась в УЗ «Жлобинская центральная районная больница», была госпитализирована в хирургическое отделение с диагнозом: «Феморальный флеботромбоз слева. Асцит. Двухсторонний гидроторакс», откуда была выписана по настоянию родственников.

Из анамнеза жизни: вредных привычек не отмечала, семейный анамнез и аллерго-анамнез неотягощены. Из перенесенных заболеваний отмечала острые респираторно-вирусные заболевания.

При анализе медицинской документации было установлено, что за год до появления жалоб, учитывая переходящую протеинурию, в УЗ «Жлобинская поликлиника № 2» пациентке был выставлен диагноз «Острый тубулоинтестициальный нефрит».

При оценке объективного статуса общее состояние пациентки было расценено как тяжелое. При осмотре была выявлена выраженная бледность кожных покровов и видимых слизистых, периферическая пастозность и признаки флеботромбоза левой нижней конечности. На коже лица в области правого верхнего века определялась гематома. Пациентка была правильного телосложения, астенична, ИМТ — 19 кг/м², температура тела — 36,8 °С. Аускультативно тоны сердца были приглушены, ритмичны, артериальное давление — 105/70 мм рт.ст., пульс — 98 уд./мин, ритмичный. Дыхание в средних отделах обоих легких определялось как ослабленное везикулярное, в нижних отделах не выслушивалось, частота дыхания — 19 в мин. Живот был увеличен в размере за счет асцита. Печень при пальпации безболезненна, не выступала из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпировалась. Нарушения мочеиспускания, стула отмечено не было.

Общий анализ крови выявил снижение гемоглобина (63 г/л), лейкоцитов крови ($2,8 \times 10^9$ /л), увеличение СОЭ (52 мм/ч). УЗИ почек: выраженные диффузные изменения паренхимы обеих почек, нефроптоз справа. УЗИ органов брюшной полости, легких: диффузные изменения паренхимы печени, признаки асцита, 2-стороннего гидроторакса.

Учитывая тяжесть состояния, данные лабораторно-инструментальных исследований, пациентка была направлена в ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (ГУЗ «ГТКБСМП») с диагнозом: «Анемия тяжелой степени. Асцит. Двухсторонний гидроторакс. Феморальный флеботромбоз слева».

В ГУЗ «ГТКБСМП» с учетом проведенных лабораторных исследований (общий анализ крови: эритроциты — $2,79 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 76 г/л, лейкоциты — $2,4 \times 10^9$ /л, СОЭ — 62 мм/ч, общий анализ мочи: реакция — кислая, уд. вес — 1016, белок — 0,76, лейкоциты — в большом количестве, эритроциты — в большом количестве, гиалиновые цилиндры — 1–2 в поле зрения, биохимический анализ крови: мочевины — 23,4 ммоль/л, общий белок — 49 г/л, креатинин — 130 мкмоль/л, натрий — 143 ммоль/л, калий — 5,0 ммоль/л, ИФА крови:

антитела к двуспиральной ДНК — 473,3 (полож.), ANASCREEN — 10,79 (полож.), IgGk Sm-Ar < 2 (отр.), IgG к SS-A-Ar — 184,8 (норма — до 20), волчаночный антикоагулянт крови — 0,94 (норма — 0,8–1,2) был выставлен диагноз: «СКВ, острое течение, активность II. Полисерозит. Лейкопения. Анемия средней степени тяжести. Нефритический синдром. Вторичный АФС (феморальный тромбоз слева). Субконъюнктивальное кровоизлияние справа. Гематома правого верхнего века».

С учетом выставленного диагноза для дальнейшего лечения пациентка была переведена в ревматологическое отделение ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 1», где ей были назначены пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг, гидроксихлорохин 0,2 мг, пентоксифиллин в/в, варфарин 2,5 мг.

Учитывая нарастающие признаки почечной недостаточности, пациентка была переведена в отделение нефрологии У «Гомельская областная специализированная клиническая больница» с диагнозом: «СКВ. ЛН. Нефротический синдром. ХБП 3», где, несмотря на проводимое лечение, наступил летальный исход. Проведенное патологоанатомическое вскрытие трупа пациентки подтвердило клинический диагноз.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует трудности практической диагностики СКВ, в том числе ее своевременности.

Первым клиническим проявлением заболевания у пациентки можно предположить ЛН, который был расценен участковым врачом как первичный острый гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом (протеинурией). Необходимо подчеркнуть, что ЛН не имеет каких-либо специфических, свойственных именно ему признаков. Установлено, что прогноз СКВ во многом определяется именно вовлечением почек. У 20 % пациентов ЛН может приводить к терминальной почечной недостаточности, особенно при отсутствии адекватного лечения. При этом положительное влияние иммуносупрессивной терапии на активность ЛН и в целом на выживаемость пациентов с СКВ подтверждено многочисленными контролируемые исследованиями. Поэтому терапия ЛН должна быть своевременной и продолжительной, что невозможно без его корректной диагностики [8]. При постановке диагноза ориентируются в первую очередь на другие

клинические проявления волчанки и (или) на свойственные ей иммунологические изменения [9].

Отсутствие системных проявлений в дебюте заболевания не позволяет врачу первичного звена здравоохранения предположить СКВ и провести соответствующую лабораторную диагностику. По данным М. Ю. Щербаковой и соавт., важную роль в своевременной диагностике СКВ в такой ситуации играет поиск необычных для острого гломерулонефрита черт — гематологических изменений (анемия, тромбоцитопения, лимфопения), изменения психического состояния больного (депрессия, негативизм, агрессия), повышение температуры тела при отсутствии симптомов инфекции, изменений слизистой полости рта (гингивиты, хейлиты, стоматиты, энантемы), лимфоаденопатий [6]. Наличие подобных симптомов у пациента с гломерулонефритом требует обязательного и как можно более раннего проведения иммунологического обследования с определением титра антител к ДНК и анти-нуклеарного фактора для исключения СКВ.

При обращении к терапевту в филиал № 2 ГУЗ «ГЦГП» в описанном случае у пациентки имелись только 2 диагностических признака СКВ: гематологические нарушения (анемия, лейкопения), серозит (наличие плеврального выпота, асцита) и анамнестические данные о заболевании гломерулонефритом, что не позволило заподозрить это заболевание на догоспитальном этапе.

В ГУЗ «ГКБСМП» с учетом проведенного иммунологического обследования был установлен клинический диагноз СКВ и начата терапия заболевания.

СКВ — сложное для диагностики заболевание. Несмотря на современные возможности лабораторно-инструментальной диагностики, болезнь остается загадкой для клиницистов. Атипичные варианты начала заболевания, быстрое развитие осложнений, недостаточный терапевтический ответ — далеко не весь список проблем, с которыми сталкивается врач при ведении пациентов с СКВ.

Заключение

Данное клиническое наблюдение описано с целью привлечения внимания врачей к проблеме ранней диагностики СКВ и своевременного начала лечения — до развития фатальных событий, особенно учитывая, что пациентами чаще являются женщины репродуктивного возраста. Ошибки диагностики связаны с отсутствием настороженности врачей в отношении СКВ. В связи с этим следует обращать внимание на такие клинические особенности, как начало заболевания в молодом возрасте, гематологические нарушения, персистирующая протеинурия > 0,5 г/сут; нарушение общего состояния, суставные боли, признаки полисерозита, тромбозы как артериального, так и венозного русла и необходимость иммунологических исследований в ранние сроки заболевания.

Список литературы

1. Arnaud L, van Vollenhoven R. Introduction. In: *Advanced Handbook of Systemic Lupus Erythematosus*. Cham:Adis; 2018. p. 1-16. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-43035-5_1
2. Arnaud L, Fagot JP, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev*. 2014;13(11):1082-1089. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.034>
3. Tucker LB. Systemic Lupus Erythematosus in Adolescence and Young Adulthood. In: McDonagh J, Tattersall R, eds. *Adolescent and Young Adult Rheumatology in Clinical Practice*. Cham: Springer; 2019. p. 107-117. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-95519-3_8
4. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, et al. Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-2686. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.34473>
5. Gurevitz SL, Snyder JA, Wessel EK, Frey J, Williamson BA. Systemic lupus erythematosus: a review of the disease and treatment options. *Consult Pharm*. 2013;28(2):110-121. DOI: <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2013.110>
6. Подчерняева НС. Системная красная волчанка. В: Самсыгина ГА, Щербакова МЮ. *Кардиология и ревматология детского возраста*. 2-е изд. Москва: ИД МЕДПРАКТИКА-М; 2009. с. 751-780.
7. Подчерняева НС. Волчаночный нефрит у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(2) Приложение: 66-75.
8. Щербакова МЮ, Гуревич ОЕ, Ярошевская ОИ, Долгина ЕА, Пронина ЛА. Трудности диагностики волчаночного нефрита при дебюте системной красной волчанки у детей. *Трудный пациент*. 2010;8(1):41-43.
9. Захарова ЕВ. Волчаночный гломерулонефрит: клиника, морфология, прогноз. *Нефрология и диализ*. 2003;5(2):116-121.
10. Мазуров ВИ. *Ревматология. Фармакотерапия без ошибок*. Москва: Е-нот; 2017. 528 с.
11. Biggoggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar;9(5):299-304. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.11.013>
12. Taraborelli M, Lazzaroni MG, Martinazzi N, Fredi M, Cavazzana I, Franceschini F, Tincani A. The role of clinically significant antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Reumatismo*. 2016 Dec;68(3):137-143. DOI: <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2016.891>

13. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358(9):929-939. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmra071297>

14. Durrani K. Systemic Lupus Erythematosus. In: Papaliodis G, eds. *Uveitis*. Cham: Springer; 2017. p. 263-269. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-09126-6_38

15. Pelechas E, Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Drosos AA. Systemic Lupus Erythematosus. In: *Illustrated Handbook of Rheumatic and Musculo-Skeletal Diseases*. Cham: Springer; 2019. p. 141-166. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-03664-5_7

References

1. Arnaud L, van Vollenhoven R. Introduction. In: *Advanced Handbook of Systemic Lupus Erythematosus*. Cham:Adis; 2018. p. 1-16. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-43035-5_1

2. Arnaud L, Fagot JP, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev*. 2014;13(11):1082-1089. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.034>

3. Tucker LB. Systemic Lupus Erythematosus in Adolescence and Young Adulthood. In: McDonagh J, Tattersall R, eds. *Adolescent and Young Adult Rheumatology in Clinical Practice*. Cham: Springer; 2019. p. 107-117. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-95519-3_8

4. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, et al. Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-2686. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.34473>

5. Gurevitz SL, Snyder JA, Wessel EK, Frey J, Williamson BA. Systemic lupus erythematosus: a review of the disease and treatment options. *ConsultPharm*. 2013;28(2):110-121. DOI: <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2013.110>

6. Podchernyaeva NS. Sistemnaya krasnaya volchanka. V: Samsygina GA, Schcherbakova MYU. *Kardiologiya i revmatologiya detskogo vozrasta*. 2-e izd. Moskva: ID MEDPRAKTIKA-M; 2009. p. 751-780. (In Russ.).

7. Podchernyaeva NS. Volchanochnyj nefrit u detej. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2006;5(2) Appendix: 66-75. (In Russ.).

8. Shcherbakova MJ, Gurevich U, Yaroshevskaya OY, Dolgina EA, Pronina LA. Trudnosti diagnostiki volchanochnogo nefrita pri debyutesistemnoj krasnoj volchanki u detej. *Trudny jpacient*. 2010;8(1):41-43. (In Russ.).

9. Zaharova EV. Volchanochnyj glomerulonefrit: klinika, morfologiya, prognoz. *Nefrologiya i dializ*. 2003;5(2):116-121. (In Russ.).

10. Mazurov VI. *Revmatologiya. Farmakoterapiya bez oshibok*. Moskov: E-noto; 2017. p. 528. (In Russ.).

11. Biggioggero M, Meroni PL. The geoeidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar;9(5):299-304. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.11.013>

12. Taraborelli M, Lazzaroni MG, Martinazzi N, Fredi M, Cavazzana I, Franceschini F, Tincani A. The role of clinically significant antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Reumatismo*. 2016 Dec;68(3):137-143. DOI: <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2016.891>

13. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358(9):929-939. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmra071297>

14. Durrani K. Systemic Lupus Erythematosus. In: Papaliodis G, eds. *Uveitis*. Cham: Springer; 2017. p. 263-269. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-09126-6_38

15. Pelechas E, Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Drosos AA. Systemic Lupus Erythematosus. In: *Illustrated Handbook of Rheumatic and Musculo-Skeletal Diseases*. Cham: Springer;2019. p. 141-166. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-03664-5_7

Информация об авторах / Information about the authors

Проневич Анна Васильевна, ассистент кафедры поликлинической терапии и общеврачебной практики с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6273-7222>

e-mail: busel1984@mail.ru

Кадочкина Наталия Геннадьевна, к.м.н., врач-терапевт отделения аллергологии и иммунопатологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0549-3150>

e-mail: natkadok@gmail.com

Anna V. Pronevich, Assistant Lecturer at the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6273-7222>

e-mail: busel1984@mail.ru

Natalia G. Kadochkina, PhD (Med), therapist at the Department of Allergology and Immunopathology, Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0549-3150>

e-mail: natkadok@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Проневич Анна Васильевна

e-mail: busel1984@mail.ru

Anna V. Pronevich

e-mail: busel1984@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 19.10.2021

Revised / Поступила после рецензирования 29.10.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021

ISBN 978-985-588-250-4



9 789855 882504