

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



# ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

HEALTH AND ECOLOGY  
ISSUES

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

**1**  
**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

Научно-практический рецензируемый журнал

Том 18, № 1 – 2021

#### УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

учреждение образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет»

#### «Проблемы здоровья и экологии»

научно-практический рецензируемый  
журнал.

Выходит 4 раза в год  
Основан в 2004 году

#### «Problemy zdorov'â i èkologii» (Health and Ecology Issues)

iscientific and practical peer-reviewed  
journal. Founded in 2004

#### Журнал включен в международные базы: РИНЦ, Google Scholar, ROAD

Входит в Перечень научных изданий  
Республики Беларусь для опубликования  
результатов диссертационных исследований  
(приказ ВАК от 01.04.2014 № 94,  
в редакции приказа ВАК 16.012.2021 № 36).

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

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

Точка зрения авторов может не совпадать  
с мнением редакции. Ответственность  
за точность приведенных фактов,  
цитат, собственных имен и прочих  
сведений, а также за разглашение  
закрытой информации несут авторы.

#### 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](mailto:journal@gsmu.by)

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

#### Подписка:

в каталоге РУП «Белпочта»  
**00550** — индивидуальный индекс;  
**005502** — для организаций;  
**00550** — единый индекс в электронных  
каталогах следующих агентств:  
РФ: ООО «Екатеринбург-ОПТ»,  
ООО «Информнаука»,  
ООО «Прессинформ»,  
ООО «Криэйтив Сервис Бэнд»,  
Агентство «Роспечать»;  
Украина — ГП «Пресса»

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

**Игорь Олегович Стома**, д.м.н., доцент, Гомель

#### Заместитель главного редактора:

**Т.М. Шаршакова**, д.м.н., профессор, Гомель

#### Почетный научный редактор:

**А.Н. Лызинов**, д.м.н., профессор, Гомель

#### Председатель редакционной коллегии:

**Е.В. Воропаев**, к.м.н., доцент, Гомель

#### Ответственный секретарь:

**В.А. Подоляко**, к.м.н., доцент, Гомель

#### 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. Беяковский**, д.м.н., профессор, Гомель; **В.В. Берещенко**, к.м.н., доцент, Гомель; **В.Н. Бортовский**, 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; **Л.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. Зарякина**, к.м.н., доцент, Гомель; **Т.Н. Захаренкова**, к.м.н., доцент, Гомель; **А.А. Калинин**, д.м.н., доцент, Гомель; **М.А. Каплан**, к.м.н., Гомель; **И.А. Карпов**, д.м.н., профессор, Минск; **Е.А. Красавцев**, д.м.н., доцент, Гомель; **Б.К. Кузнецов**, к.б.н., доцент, Гомель; **В.Я. Латышева**, д.м.н., профессор, Гомель; **А.А. Лызинов**, д.м.н., профессор, Гомель; **Е.Г. Малаева**, к.м.н., доцент, Гомель; **Л.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; **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. Саливончик**, д.м.н., доцент, Гомель; **Н.И. Свмченко**, 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. Стародубцева**, 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; **Т.С. Угольник**, к.м.н., доцент, Гомель; **Н.Н. Усова**, к.м.н., доцент, Гомель; **В.А. Филонюк**, к.м.н., доцент, Минск; **Ю.М. Черняков**, 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.Л. 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 (Гродно, 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. Пиневич** (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 (Нагасаки, 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. Чешик**, 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)

#### Архив журнала доступен на сайтах:

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

Отпечатано в УО «ГомГМУ»  
Подписано в печать 19.03.2021.  
Формат 60×84<sup>1/8</sup>. Бумага офсетная.

Гарнитура Bookman Old Style.  
Усл. печ. л. 19,76. Уч.-изд. л. 21,61.  
Тираж 150 экз. Заказ 141.

Ministry of Health  
of the Republic of Belarus



# HEALTH AND ECOLOGY ISSUES

Peer-reviewed scientific and practical journal

Vol. 18, No 1 – 2021

#### FOUNDER AND PUBLISHER:

educational institution  
«Gomel State Medical University»

#### «Health and Ecology Issues»

peer-reviewed scientific and practical  
journal.

Issued 4 times a year  
Founded in 2004

#### «Problemy zdorov'â i èkologii» (Health and Ecology Issues)

peer-reviewed scientific and practical  
journal. Founded in 2004

The Journal is included in the  
international databases: RSCI, Google  
Scholar, ROAD

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](http://www.journal.gsmu.by)

The authors' point of view may not coincide  
with the opinion of the editorial board.  
The responsibility for the accuracy of  
facts, quotes, proper names and other  
information, as well as for disclosure of  
classified information is borne by authors.

#### ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:

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

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

#### Subscription:

in the catalogue RUE «Belpochta»  
00550 — individual index;  
005502 — for organizations;  
00550 — united index in the electronic  
catalogues of the following agencies: Russian  
Federation: LLC «Yekaterinburg-OPT»,  
LLC «Informnauka»,  
LLC «Pressinform»,  
LLC «Creative Service Band»,  
Agency «Rospechat»;  
Ukraine — SE «Presa»

#### EDITOR-IN-CHIEF:

Igor O. Stoma, DMedSc, Associate Professor, Gomel

#### Deputy Editor-in-Chief:

Tamara M. Sharshakova, DMedSc, Professor, Gomel

#### Honorary scientific editor:

Anatoly N. Lyzikov, DMedSc, Professor, Gomel

#### Chair of the editorial board:

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

#### Executive secretary:

Vyacheslav A. Podolyako, PhD (Med), Associate Professor, Gomel

#### 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. Beliakouski, 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. Dundarov, 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); M. L. Kaplan, PhD (Med); I.A. Karpov, DMedSc, Prof. (Minsk); E.L. Krasavtsev, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); 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); 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); 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); T.S. Uholnik, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); N.N. Usava, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); V.A. Filanyuk, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); 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. (Grodno); 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)

The archives of the journal are available on the websites:

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

Printed at the EI «GomGMU»  
Approved for publication on 19.03.2021.  
Format 60 × 84 1/8. Offset paper.

Bookman Old Style Font.  
Edition 150 copies. Order 141.

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

**Д. А. Чернов**

Оценка состояния здоровья военнослужащих по призыву ..... 5

**Zh. M. Kozich, L. A. Smirnova,  
V. N. Martinkov**

Role of the bone marrow microenvironment in tumor transformation of plasma cell dyscrasias ... 14

**В. А. Мельник**

Соматотипологические особенности формирования морфологического статуса в перипубертатный период онтогенеза ..... 20

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

**М. М. Шепетько, И. А. Искров,  
И. Ю. Лендина, И. О. Стома**

Предикторы неблагоприятного исхода инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями ..... 27

**С. Д. Федянин**

Влияние совместного применения септомирина и хлоргексидина на бактериальную обсемененность гнойных ран ..... 35

**В. И. Сильвистрович,  
А. А. Лызинов, Ю. И. Ярец**

Взаимосвязь уровня микробной нагрузки с клиническими особенностями течения заболевания у пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы ..... 41

**Ю. А. Лызинова, А. Н. Лызинов**

Гиперпластические процессы эндометрия в постменопаузе ..... 48

**Е. Ф. Мицура, И. А. Новикова,  
Т. С. Петренко, К. С. Макеева,  
Л. И. Волкова**

Оценка состояния про/антиоксидантной системы у детей с наследственным сфероцитозом ..... 55

**И. В. Михайлов, В. Н. Беляковский,  
В. А. Кудряшов, А. П. Дятлов,  
Ч. А. А. Д. Виракоон**

Биопсия опухолей поджелудочной железы перед резекцией: за и против ..... 62

**Д. А. Евсеев, З. А. Дундаров**

Клиническая эффективность антиоксидантной терапии у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей ..... 70

**В. Ю. Гришечкин, Д. В. Введенский,  
В. Н. Жданович**

Топографические особенности непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты в возрастном и половом аспектах ..... 81

**А. М. Юрковский, Д. С. Юрковский**

Новые подходы к сономорфометрии нижней полой вены у детей ..... 89

**С. Ю. Гороховский, А. А. Лызинов,  
Т. В. Лызикова, М. А. Каплан,  
В. Е. Тихманович**

Оценка экономической эффективности применения инвазивного интраоперационного гемодинамического контроля состояния периферической циркуляции при эндоваскулярной либо гибридной реконструкции многоуровневых поражений при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей .... 94

**Н. М. Тризна, Ж. В. Колядич,  
Т. М. Шаршакова, А. А. Евмененко**

Анализ качества жизни пациентов с местно-распространенными опухолями слизистой оболочки полости рта и ротоглотки ..... 102

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

**В. В. Побяржин**

Аскаридоз как фактор изменения уровней экспрессии BIRC-5, GLI, VEGF и гена-супрессора TP53 в биоптатах тканей крыс при воспроизведении экспериментальной глиомы С6 ..... 109

**В. Н. Калачев, Т. Н. Захаренкова,  
А. Е. Козлов, О. В. Осипкина**

Нейрогуморальные и биохимические маркеры затянувшегося второго периода родов ..... 115

### ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

**Д. А. Чернов**

Интегральная оценка состояния здоровья военнослужащих по призыву ..... 125

**С. Н. Мельник, Л. А. Белая**

Влияние физической нагрузки на показатели сердечно-сосудистой системы студентов с различными типами саморегуляции кровообращения (ОЗЗ) ..... 138

### НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

**В. М. Коломиец, Е. П. Павленко,  
И. В. Буйневич, Ф. К. Ташипулатова**

Пандемия COVID-19: проблемы и перспективы дистанционного метода преподавания дисциплины «фтизиопульмонология» в отдельных странах СНГ ..... 146

**А. С. Шафорост, Е. В. Воропаев,  
С. Л. Ачинович, Р. А. Сишин**

Механические свойства поверхности клеток эпителия желудка у пациентов с онкологической патологией ..... 152

**С. П. Лукашик, И. А. Карпов  
О. В. Красько**

Полиморфизм проявлений смешанной криоглобулинемии при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С ..... 160

## CONTENTS

### REVIEWS AND LECTURES

**Denis A. Chernov**

Assessment of the health status of conscripts .... 5

**Zh. M. Kozich, L. A. Smirnova,  
V. N. Martinkov**

Role of the bone marrow microenvironment in tumor transformation of plasma cell dyscrasias ... 14

**Viktor A. Melnik**

Somatotypological features of the formation of morphological status in the peripubertal period of ontogenesis..... 20

### CLINICAL MEDICINE

**Maryia M. Shapetska, Igor A. Iskrov,  
Irina Yu. Lendina, Igor O. Stoma**

Predictors of adverse COVID-19 outcomes in patients with oncohematological diseases ..... 27

**Siarhei D. Fedzianin**

Influence of the combined use of septomyrin and chlorhexidine on bacterial load of purulent wounds ..... 35

**Viktoriya I. Silvistrovich,  
Alexey A. Lyzikov, Yuliya I. Yarets**

Correlation between the level of bacterial load and clinical characteristics of the course of the disease in patients with neuroischaemic diabetic foot ..... 41

**Yuliya A. Lyzikova, Anatoly N. Lyzikov**

Hyperplastic processes in the endometrium of postmenopausal women..... 48

**Ekaterina F. Mitsura, Irina A. Novikova,  
Tatiana S. Petrenko, Ksenia S. Makeeva,  
Lyudmila I. Volkova**

Evaluation of the state of the pro-oxidant/antioxidant system in children with hereditary spherocytosis..... 55

**Igor V. Mikhailov, Vasili N. Beliakouski,  
Vadzim A. Kudrashou, Alexandr P. Dyatlov,  
Chinthana A.A.D. Weerakoon**

Biopsy of pancreatic tumors prior to resection: for and against..... 62

**Dmitry A. Evseenko, Zalimhan A. Dunderov**

Clinical efficiency of antioxidant therapy in patients with liver cirrhosis and acute blood loss ..... 70

**Vyacheslav Yu. Grishechkin,  
Daniil V. Vvedenski, Vitaly N. Zhdanovich**

Features of the topography of the unpaired visceral branches of the abdominal aorta in terms of age and sex..... 81

**Alexei M. Yurkovskiy, Dmitriy S. Yurkovskiy**

New approaches to sonomorphometry of the inferior vena cava in children ..... 89

**Sergei Yu. Gorokhovskiy, Alexei A. Lyzikov,  
Tatiana V. Lyzikova, Mark L. Kaplan,  
Victor E. Tihmanovich**

Cost-benefit analysis of the use of invasive intraoperative hemodynamic control of the state of peripheral blood flow in endovascular or hybrid reconstruction of multisegment lesions in chronic arterial occlusive disease of the lower extremities ..... 94

**Natalia M. Trizna, Zhanna V. Kaliadzhich,  
Tamara M. Sharshakova, Alesya A. Evmenenko**

Analysis of quality of life in patients with locally advanced oral and oropharyngeal cancers..... 102

### EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

**Vyacheslav V. Pabyarzhin**

Ascariasis as a factor changing the expression levels of BIRC-5, GLI, VEGF and TP53 suppressor gene in tissue biopsies in rats during the reproduction of experimental C6 glioma ..... 109

**Vladimir N. Kalachev, Tatiana N. Zakharenkova,  
Alexander E. Kozlov, Olga V. Osipkina**

Neurohumoral and biochemical markers of prolonged second stage of labor ..... 115

### PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

**Denis A. Chernov**

Integral assessment of the health status of conscripts ..... 125

**Svetlana N. Melnik, Lyudmila A. Belaya**

Influence of physical exercise on cardiovascular parameters in students with different types of blood flow autoregulation ..... 138

### NEW TECHNOLOGIES

**BVladislav M. Kolomietz, Elizaveta P. Pavlenko  
Iryna V. Buinevich, Fatima K. Tashpulatova**

Pandemic COVID-19: problems and prospects of remote teaching of the discipline "Phthisiopulmonology" in selected CIS countries..... 146

**Alexander S. Shaforost, Evgenii V. Voropaev,  
Sergey L. Achinovich, Roman A. Silin**

Mechanical properties of the surface of gastric epithelial cells in patients with oncologic pathology ..... 152

**S. P. Lukashyk, I. A. Karpov,  
O. V. Krasko**

Polymorphism of mixed cryoglobulinemia manifestations in hepatitis C virus chronic infection ..... 160

УДК 355.511.51:614.2-057.36

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

## Оценка состояния здоровья военнослужащих по призыву

© Д. А. Чернов

*УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь*

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить разработанность исследований в мировой литературе, посвященных проблеме оценки состояния здоровья военнослужащих по призыву и сформировать направление дальнейшего совершенствования в интересах медицинской службы Вооруженных Сил Республики Беларусь.

**Материал.** Изучены и проанализированы оригинальные публикации и обзоры литературы, содержащие информацию о состоянии здоровья и заболеваемости военнослужащих по призыву.

**Результаты.** Выделены наиболее важные аспекты, касающиеся возможностей применения оценки состояния здоровья военнослужащих по призыву.

**Заключение.** Представленный анализ научных публикаций о заболеваемости военнослужащих по призыву в мире и Республике Беларусь отображает необходимость развития теоретических и прикладных разработок, посвященных обобщенной (интегральной) оценке состояния здоровья данного контингента с целью совершенствования системы медицинского обеспечения Вооруженных Сил Республики Беларусь.

**Ключевые слова:** состояние здоровья, призывники, военнослужащие по призыву, заболеваемость, военная медицина, оценка состояния здоровья.

**Вклад автора:** Чернов Д. А.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка данных, написание текста, обзор публикаций по теме.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Чернов Д. А. Оценка состояния здоровья военнослужащих по призыву. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(1):5-13. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-1>

## Assessment of the health status of conscripts

© Denis A. Chernov

*Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus*

### ABSTRACT

**Object:** to determine the development of researches in the world literature on the problem of conscripts health status assesment and to form a direction for further improvement in the interests of the medical service of the Armed Forces of the Republic of Belarus.

**Materials.** Original publications and literature reviews containing information on the health status and morbidity of conscripts were studied and analyzed.

**Results.** The most important aspects concerning the possibilities of using the assessment of the health status of conscripts are highlighted.

**Conclusion.** The presented analysis of scientific publications on the morbidity of conscripts in the world and in the Republic of Belarus reflects the need for the development of theoretical and applied developments dedicated to the generalized (integral) assessment of the health status of this contingent in order to improve the system of medical support of the Armed Forces of the Republic of Belarus.

**Key words:** health status, draftee, conscripts, morbidity, military medicine, health status assessment.

**Author contributions:** Chernov D. A. research concept and design, collecting material and creating a sample database, statistical data processing, reviewing publications on the topic of the article.

**Conflict of interest:** author declares no conflict of interest.

**Sources of funding:** study conducted without sponsorship.

**For citation:** Chernov DA. Assessment of the health status of conscripts. *Health and Ecology Issues.* 2021;18(1):5-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-1>

## **Введение**

В настоящее время в мире военная служба по призыву осуществляется не во всех странах. Так, в США, Японии, Канаде, Австралии, Новой Зеландии, ЮАР, Германии, Великобритании, Бельгии, Нидерландах, Италии, Франции, Испании, Венгрии, Чехии, Румынии, Болгарии, Латвии, Польше — исключительно добровольная военная служба.

В других странах: Российской Федерации, Казахстане, Финляндии, Швеции, Норвегии, Австрии, Швейцарии, Эстонии, Литве, Греции, Турции, Украине, Армении, Азербайджане, Туркменистане, Израиле, КНР, КНДР, Южной Корее, Сингапуре — применяется либо активная система призыва с общей воинской повинностью, либо призывается часть всей возрастной группы, в том числе выборочно, на основе анкетирования или лотереи. При этом присутствует смешанный принцип комплектования, где часть Вооруженных Сил (ВС) представлена военнослужащими по контракту.

Однако в зарубежных литературных источниках имеются лишь немногочисленные сообщения о состоянии здоровья или заболеваемости военнослужащих по призыву и исключительно по тем странам, где предусмотрена данная служба, в отличие от многообразия исследований, посвященных изучению состояния здоровья военнослужащих по контракту или курсантов военно-учебных заведений.

Военная служба в Республике Беларусь подразделяется на военную службу по призыву и военную службу по контракту. Военная служба по призыву является обязательной для граждан, признанных в установленном порядке годными к ее прохождению.

В условиях развития современной военно-политической обстановки особую значимость для Республики Беларусь приобретает наличие ВС, предназначенных для обеспечения военной безопасности, вооруженной защиты суверенитета, независимости, территориальной целостности и конституционного строя. Качественное состояние, боеспособность и боеспособность ВС напрямую зависят от состояния здоровья военнослужащих, проходящих службу по призыву. При этом в ВС Республики Беларусь применяется смешанный принцип комплектования, происходит постепенное увеличение численности военнослужащих, проходящих военную службу по контракту.

## **Результаты и обсуждение**

Состояние здоровья военнослужащих по призыву определяется множеством факторов, основные из которых: исходное состояние здоровья и качество призывного контингента, престижность и условия прохождения военной службы, адекватное распределение по военно-учетным специальностям, организация военно-профессионального обучения, соблюдение санитарно-гигиенических норм и обеспечение эпидемиологического благополучия, доступность и качество оказания медицинской помощи.

Исходному состоянию здоровья и качеству призывного контингента посвящен ряд исследований, где рассмотрены проблемы дефектов в работе призывных военно-врачебных комиссий на основании изучения статистических показателей изменения категории годности прибывающего на комплектование пополнения [1], динамика показателей годности к военной службе по призыву с отображением ограничения годности по состоянию здоровья по классам и нозологическим группам заболеваемости [2], состояние здоровья и риск заболеваний призывников [3], динамика основных показателей здоровья призывников при организации медицинского освидетельствования [4].

Однако и в Республике Беларусь такие исследования все еще немногочисленны. А ведь здоровье военнослужащего представляет для общества все более возрастающую ценность, в том числе и экономическую. Медицинское обеспечение военнослужащих должно гарантировать качественную медицинскую помощь, дающую максимальный эффект в нынешних реалиях социально-экономической обстановки. Военнослужащие по призыву являются частью общества, это — молодые мужчины трудоспособного возраста, их здоровье отражает состояние общественного здоровья.

Уровню заболеваемости и смертности от неинфекционных болезней, связанных с образом жизни, рискованным поведением молодежи, посвящен ряд исследований, в которых определены риски и основные факторы, влияющие на здоровье мужчин, выделены полоспецифические аспекты мужского здоровья [5]. Так, например, исследователями установлено, что мужчины в возрасте от 18 до 30 лет относят табакокурение, употребление алкоголя и психоактивных веществ к первоочередным проблемам молодежи [6].

Анализ научных публикаций, посвященных вопросам состояния здоровья военнослужащих по призыву, показал, что большинство из них содержат неполную, недостаточную информацию, в них описываются, как правило, лишь отдельные нозологические классы или формы, причины и следствия, способствующие нарушению состояния здоровья, при этом в них отсутствует тщательный анализ многолетней динамики по совокупности показателей заболеваемости.

Так, например, имеются публикации о заболеваниях костно-мышечной системы и соединительной ткани, которые являются одной из ведущих причин обращения за медицинской помощью, госпитализации и временной нетрудоспособности. Изучена частота и тенденция госпитализации с болью в поясничной области у военнослужащих по призыву [7], обращаемость за медицинской помощью при заболеваниях опорно-двигательного аппарата [8].

Травмы нижних конечностей при чрезмерной нагрузке, связанные с военной службой, представляют собой серьезную проблему, приводящую к временной нетрудоспособности. Большинство скелетно-мышечных травм происходит на уровне коленного сустава [9], исследованиями определена частота и факторы риска травм стопы и голеностопного сустава [10].

В структуре заболеваемости военнослужащих по призыву ведущее место занимают болезни органов дыхания. Респираторные заболевания были определены как главный фактор, приводящий к заболеваемости и временной нетрудоспособности [11]. При анализе заболеваемости бронхитами и пневмониями выявлено наличие летнего сезонного подъема заболеваемости при отсутствии холодного фактора, что свидетельствует о существенной роли фактора обновления организованных коллективов [12].

Среди вновь прибывшего пополнения проведен анализ распространенности острых респираторных заболеваний, очагов хронической инфекции, курения, пониженной массы тела и риска заболевания внебольничной пневмонией [13].

Заболеваемость туберкулезом среди военнослужащих по призыву продолжает оставаться важной проблемой для медицинской службы [14].

Заболеваемость и диагностика вирусных гепатитов, проблема их активного вы-

явления, факторы риска распространения среди призывников и военнослужащих по призыву также являются актуальной проблемой [15], как и заболеваемость желудка и двенадцатиперстной кишки [16], выявлены показатели заболеваемости мочекаменной болезни [17].

Изучение распространенности и интенсивности стоматологических заболеваний выявило тенденцию к их увеличению, снизился уровень охвата профилактическими осмотрами и количество санированных военнослужащих [18].

В ряде публикаций приводились данные об изучении таких проблем, как психическое здоровье военнослужащих, нарушение военно-профессиональной адаптации, повышение эффективности профилактики девиантного поведения. Современные условия военной службы определяют дополнительные требования к состоянию психического здоровья военнослужащих [19]. А между тем распространенность психических расстройств у подростков и молодых людей колеблется от 23,8 до 36,6 %, при этом депрессия, тревога, злоупотребление психоактивными веществами являются наиболее распространенными причинами психических расстройств [20]. Около 15 % призывников не проходят службу по состоянию здоровья, причем примерно 40 % из них имеют психические расстройства [21].

Условия службы и профессиональной деятельности военнослужащих предъявляют серьезные требования к функциональным возможностям организма, именно поэтому немаловажную роль играет своевременное выявление заболеваний при постановке граждан на воинский учет [22].

Особенно это касается своевременного выявления лиц с психическими заболеваниями, страдающих наркотической и алкогольной зависимостью, при медицинском освидетельствовании граждан в ходе их постановки на воинский учет и призыве на военную службу [23]. Рядом исследователей установлен высокий уровень распространенности психических и наркологических расстройств среди лиц призывного и допризывного возраста, имеющий существенные региональные особенности [24]. Обосновано выделение для военнослужащих типов отклоняющегося поведения [25], показана динамика заболеваемости психическими расстройствами и частота нервно-психической неустойчивости у призывного контингента [26].

Одним из факторов при досрочном увольнении военнослужащих по призыву по медицинским показаниям может быть значительная физическая нагрузка в начале военной службы. Установлено, что темпы роста и развития молодых мужчин стабилизировались, однако при этом сохраняется тенденция к снижению их силовых возможностей [27].

Наличие вредных привычек и образ жизни играет важную роль в формировании и поддержании здоровья призывников и военнослужащих. В настоящее время избыточная масса тела и ожирение представляют собой серьезную проблему среди призывников и военнослужащих [28]. Среди медико-социальных особенностей военнослужащих по призыву отмечена высокая распространенность вредных привычек [29].

Вместе с тем, как указывалось выше, немногочисленными остаются публикации, посвященные комплексным оценкам состояния здоровья военнослужащих, где анализируются совокупность компонентов заболеваемости. Отсутствие полноценных и достоверных данных существенно затрудняет планирование мероприятий по сохранению и укреплению здоровья военнослужащих, разработку предложений по совершенствованию форм и методов медицинского статистического учета и осуществлению контроля за эффективностью проведения профилактических мероприятий.

Более предметно подошли к этому вопросу авторы ряда исследований. В частности, проведена оценка заболеваемости военнослужащих срочной службы в зависимости от их воинской специальности, которая основывалась на анализе временной утраты трудоспособности [30]. Изучена характеристика классов болезней, наиболее часто встречающихся у военнослужащих по призыву [31], представлены тенденции и выявлены закономерности структуры и динамики основных показателей здоровья [32], проанализирована первичная заболеваемость [33], определена структура травматизма [34]. По результатам многолетних наблюдений за состоянием здоровья военнослужащих введена интегральная величина, характеризующая состояние здоровья воинского коллектива — коэффициент здоровья [35].

Основные показатели здоровья военнослужащих являются определяющими, однако не менее важным является показатель нетрудоспособности и неэффективности использования военнослужащих по состоянию здоровья на основании трудопотерь и выде-

ления класса заболевания (нозологии), из-за которого ежедневно отсутствовало на службе наибольшее число военнослужащих [36].

При оценке состояния здоровья военнослужащих предлагается использовать методику расчетных показателей, включающих доли госпитализации, трудопотерь и увольняемости от уровня первичной заболеваемости за каждое формирование и сопоставления этих долей с такими же долями всех анализируемых формирований [37]. Предложены индексы отношений в качестве объективной и комплексной оценки состояния здоровья военнослужащих и деятельности медицинских частей, учитывающих характеристики заболеваемости, госпитализацию, выписку и смертность [38]. Применение индексов соотношения долей позволяет определить особенности состояния здоровья военнослужащих, оценить деятельность медицинской службы и выявить влияние географических факторов [39].

Перспективным направлением исследований является оценка состояния здоровья военнослужащих по призыву, где на основе многолетних данных медицинских отчетов о состоянии здоровья личного состава по форме № 3/МЕД применяются общепринятые показатели заболеваемости (общая и первичная заболеваемость, нуждаемость в диспансерном наблюдении, госпитализация, дни трудопотерь, увольняемость по состоянию здоровья и смертность) по классам болезней Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра [40–46]. Затем проводится формирование безразмерной величины и расчет обобщенного показателя (военно-эпидемиологической оценки) нарушения здоровья военнослужащих. При расчете сконструированной военно-эпидемиологической значимости нарушения здоровья военнослужащих вклад класса, конкретной болезни в структуру смертности умножается на коэффициент 3, увольняемость — на коэффициент 2, остальные данные имеют коэффициент 1. Данные исследования позволяют врачу-организатору здравоохранения изучить многолетние уровни и структуру основных показателей заболеваемости военнослужащих по призыву, рассчитать военно-эпидемиологическую значимость в развитии нарушений состояния здоровья.

Представленный анализ отображает необходимость совершенствования теоретических и прикладных разработок,

посвященных обобщенной (интегральной) оценке состояния здоровья военнослужащих по призыву с целью улучшения системы медицинского обеспечения ВС.

### Заключение

Представленный анализ научных публикаций о заболеваемости военнослужащих по призыву в мире и Республике Бела-

русь отображает необходимость развития теоретических и прикладных разработок, посвященных обобщенной (интегральной) оценке состояния здоровья данного контингента с целью совершенствования системы медицинского обеспечения Вооруженных Сил Республики Беларусь.

### Список литературы

1. Мызников ИА, Устименко ЛИ, Трофимова АЮ, Бурцев НН. Военно-врачебная экспертиза призывников и ее качество. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2013;3:32-36
2. Шведов ЕИ, Бравве ЮИ, Бабенко АИ, Бабенко ЕА. Распространенность заболеваний среди лиц, призываемых на военную службу. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2016;24(5):276-281
3. Bruggisser M, Burki D, Haesler M, Rühli FJ, Staub K. Multivariable analysis of total cholesterol levels in male Swiss Armed Forces conscripts 2006-2012 (N=174,872). BMC Cardiovasc Disord. 2016;16:43. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0218-2>
4. Чичерин АП, Согияйнен АА. Состояние здоровья подростков как индикатор эффективности системы медицинского обеспечения призыва на военную службу. Российский педиатрический журнал. 2013;4:58-60.
5. Семутенко КМ, Чешик ИА, Шаршакова ТМ. Основные факторы, определяющие состояние здоровья мужчин. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2014;2(79):36-46.
6. Сурмач МЮ, Ногтева АВ. Распространенность употребления алкоголя, наркотических веществ и табакокурения среди мужчин молодого возраста и их мнение о профилактике. Здравоохранение. 2018;12:9-14.
7. Mattila VM, Sillanpää P, Visuri T, Pihlajamäki H. Incidence and trends of low back pain hospitalisation during military service – An analysis of 387,070 Finnish young males. BMC Musculoskelet Disord. 2009;10:10. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-10-10>
8. Frilander H, Miranda H, Mutanen P, Martelin T, Pihlajamäki H, Viikari-Juntura E. Trends in Musculoskeletal Disorders and Related Health Care Utilization Among Conscripts in Finland, 1967–2006. Military Medicine. 2012 Sep;177(9):1069-1074. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-11-00327>
9. Pihlajamäki HK, Parviainen MC, Kautiainen H, Kiviranta I. Incidence and risk factors of exercise-related knee disorders in young adult men. BMC Musculoskelet Disord. 2017;18:340. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1701-3>
10. Parviainen M, Pihlajamäki H, Kautiainen H, Kiviranta I. Incidence and Risk Factors of Foot and Ankle Disorders in Male Finnish Conscripts. Military Medicine. 2019;184(5-6):352-358. <https://doi.org/10.1093/milmed/usy297>
11. Lau YF, Koh WHV, Kan C, Dua PCA, Lim ASE, Liaw CWJ et al. Epidemiologic analysis of respiratory viral infections among Singapore military servicemen in 2016. BMC Infect Dis. 2018;18:123. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3040-x>
12. Редненко ВВ, Семенов ВМ, Коробов ГД. Эпидемиологический анализ годовой динамики заболеваемости респираторными инфекциями в закрытом коллективе Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2011;1:24-28.
13. Сердюков ДЮ, Гордиенко АВ, Козлов МС, Михайлов АА. Особенности заболеваемости внебольничной пневмонией среди молодого пополнения. Военно-медицинский журнал. 2015;336(10):11-14.
14. Безносик РВ, Гришин ВК, Аксёнова КИ. О причинах заболевания туберкулезом военнослужащих по призыву. Военно-медицинский журнал. 2019;340(10):40-44.
15. Лятос ИА, Семенов ВМ, Дмитраченко ТИ, Юпатов ЮГ, Редненко ВВ. Парентеральные вирусные гепатиты в Вооруженных Силах Республики Беларусь (состояние проблемы выявления военнослужащих, инфицированных вирусами гепатитов В и С). Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2017;16(3):7-20. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2017.3.7>
16. Януль АН, Загашвили ИВ. Эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки у военнослужащих срочной службы. Военная медицина. 2015;1:74-80.
17. Протошак ВВ, Паронников МВ, Орлов ДН, Карпущенко ЕГ. Медико-статистическая характеристика заболеваемости мочекаменной болезнью в Вооруженных Силах. Военно-медицинский журнал. 2020;31(11):11-18.
18. Солдатов ИК. Характеристика стоматологической заболеваемости у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2014;4:45-51.
19. Кувшинов КЭ, Шамрей ВК, Чаплык АЛ, Днов КВ, Марченко АА, Баурова НН [и др.]. Прогнозирование отклоняющегося поведения у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву. Военно-медицинский журнал. 2017;338(9):4-11.
20. Chong SA, Wong J, Verma S, Subramaniam M, Pek E, Chan YH, Lee IM, Cheok C. The mental health screening of conscripts for the Singapore Armed Forces: rationale, objectives, and design. Mil Med. 2007 Dec;172(12):1245-9. <https://doi.org/10.7205/milmed.172.12.1245>
21. Appelqvist-Schmidlechner K, Henriksson M, Parkkola K, Stengård E. Predictors of Completing Compulsory Military Service Among Men Who Have Received a Temporary Exemption From Service. Military

- Medicine. 2013 May;178(5):549-556. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-12-00413>
22. Ребко АА. О некоторых аспектах черепно-мозгового травматизма у лиц молодого возраста и их призыва в Вооруженные Силы. Военная медицина. 2014;30(1):64-67.
23. Мызников ИЛ, Устименко ЛИ, Садченко СН, Бурцев НН, Маточкина АА, Скрипаль ВН. Результаты освидетельствования новобранцев и военнослужащих, проходящих службу по призыву, повлекшие изменение категории годности к военной службе по причине психических расстройств и расстройств поведения. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017;68(1):48-55. <https://doi.org/10.5281/zenodo.345612>
24. Бохан НА, Евсеев ВД, Мандель АИ. Распространенность психических и наркологических расстройств среди лиц призывного возраста в регионах РФ. Социальная и клиническая психиатрия. 2019;29(3):102-108.
25. Кувшинов КЭ, Шамрей ВК, Чаплюк АЛ, Днов КВ, Марченко АА, Баурова НН [и др.]. Прогнозирование отклоняющегося поведения у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву. Военно-медицинский журнал. 2017;338(9):4-11.
26. Юсупов ВВ, Корзунин АВ, Костин ДВ. Сравнительный анализ нервно-психической устойчивости у призывного контингента и военнослужащих на начальном этапе военно-профессиональной адаптации. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2014;4:95-101. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2014-0-4-95-101>
27. Ширко ДИ, Дорошевич ВИ, Игнатъев ВВ, Зенькович ВВ. Сравнительная оценка физического развития военнослужащих. Военная медицина. 2016;40(3):96-101.
28. Hathachote P, Rangsin R, Mungthin M, Sakboonyarat B. Trends in the prevalence of obesity among young Thai men and associated factors: from 2009 to 2016. Military Med Res. 2019;6:13. <https://doi.org/10.1186/s40779-019-0201-1>
29. Перепелкина НЮ, Давыдова ТЕ. Медико-социальный портрет военнослужащих, проходящих военную службу по призыву на территории Оренбургской области. Общественное здоровье и здравоохранение. 2015;2:9-12.
30. Ишутин ОС, Смагулов НК, Мухаметжанов АМ. Оценка заболеваемости военнослужащих срочной службы в зависимости от их воинской специальности. Военная медицина. 2012;24(3):88-91.
31. Мызников ИЛ, Аскерко НВ, Ханкевич ЮР, Устименко ЛИ, Бурцев НН, Кузьминов ОВ [и др.]. Состояние здоровья военнослужащих, проходящих службу по призыву на Северном флоте. Военно-медицинский журнал. 2014;335(6):44-52.
32. Согияйнен АА. Состояние здоровья военнослужащих по призыву как показатель эффективности профилактических мероприятий во время подготовки граждан к военной службе. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019;1:256-264.
33. Евдокимов ВИ, Сиващенко ПП. Анализ первичной заболеваемости военнослужащих по призыву Военно-Морского Флота и Сухопутных войск России за последние 10 лет (2010-2019 гг.). Морская медицина. 2020;6(4):63-72. <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2020-6-4-63-72>
34. Ханкевич ЮР, Мызников ИЛ, Аскерко НВ, Сильченко ЕС, Маточкина АА. Травматизм у военнослужащих Северного флота. Военно-медицинский журнал. 2012;333(7):32-40.
35. Мызников ИЛ, Бурцев НН, Кузьминов ОВ, Аскерко НВ, Маточкина АА, Полищук ЮС, Ефимова ОА. Состояние здоровья военнослужащих, проходящих службу в морской пехоте на европейском Севере. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014;48(2):88-90.
36. Каралаш ЕА, Михеева ЕА. Значение показателей нетрудоспособности и неэффективности использования личного состава по причине болезни для выбора наиболее актуальных профилактических мероприятий с целью сохранения и укрепления здоровья военнослужащих и поддержания боеспособности части. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2019;1(1):199-202.
37. Сиващенко ПП, Борисов ДН. Использование комплексных подходов для оценки состояния здоровья военнослужащих по контракту. Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2018;19(4):1119-1130.
38. Сиващенко ПП, Иванов ВВ, Григорьев СГ, Барановский АМ. Новые подходы к комплексной оценке состояния здоровья военнослужащих. Военно-медицинский журнал. 2013;334(5):13-18.
39. Григорьев ВГ. К вопросу применения индексных показателей в оценке здоровья военнослужащих. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2019;1(1):108-110.
40. Евдокимов ВИ, Мосягин ИГ, Сиващенко ПП, Мухина НА. Анализ медико-статистических показателей заболеваемости военнослужащих по призыву Военно-морского флота и Сухопутных войск Российской Федерации в 2003-2018 гг. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2019;3:15-51. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2019-0-3-15-51>
41. Григорьев СГ, Евдокимов ВИ, Иванов ВВ, Сиващенко ПП, Фелелов ДИ. Медико-статистическая характеристика заболеваемости военнослужащих по призыву Вооруженных Сил Российской Федерации (2007-2016 гг.). Военно-медицинский журнал. 2017;338(10):4-14.
42. Шамрей ВК, Евдокимов ВИ, Сиващенко ПП, Григорьев СГ, Лобачев АВ, Фелелов ДИ. Показатели психического здоровья военнослужащих, проходивших военную службу по призыву в 2003-2016 гг. Военно-медицинский журнал. 2017;338(11):10-18.
43. Евдокимов ВИ, Сиващенко ПП. Основные показатели состояния здоровья матросов и старшин по призыву Военно-морского флота России в 2003-2016 гг. Морская медицина. 2017;3(4):42-53. <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2017-3-4-42-53>
44. Евдокимов ВИ, Сиващенко ПП, Григорьев СГ, Иванов ВВ. Показатели увольняемости военнослужащих из Вооруженных Сил Российской Федерации по состоянию здоровья в 2003-2018 гг. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020;70(2):164-170.

45. Евдокимов ВИ, Григорьев СГ, Сивашенко ПП. Обобщенные показатели заболеваемости личного состава Вооруженных Сил России (2003–2016 гг.). Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2017;(3):47-64. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2017-0-3-47-64>

46. Шамрей ВК, Евдокимов ВИ, Григорьев СГ, Сивашенко ПП, Лобачев АВ. Обобщенные показатели психических расстройств у личного состава Вооруженных Сил России (2003–2016 гг.). Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2017;(2):50-65. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2017-0-2-50-65>

## References

1. Myznikov IL, Ustimenko LI, Trofimova AJu, Burtsev NN. Voennno-vrachebnaya ekspertiza prizyvnikov i ee kachestvo. Problemy Sotsial'noi Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny. 2013;3:32-36. (in Russ.)
2. Shvedov EI, Bravve JuI, Babenko AI, Babenko EA. Rasprostranennost' zabolovaniy sredi lits, prizyvaemykh na voennuyu sluzhbu. Problemy Sotsial'noi Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny. 2016;24(5):276-281. (in Russ.)
3. Bruggisser M, Burki D, Haeusler M, Rühli FJ, Staub K. Multivariable analysis of total cholesterol levels in male Swiss Armed Forces conscripts 2006-2012 (N=174,872). BMC Cardiovasc Disord. 2016;16:43. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0218-2>
4. Chicherin LP, Sogiyaynen AA. Sostoyanie zdorov'ya podrostkov kak indikator effektivnosti sistemy meditsinskogo obespecheniya prizyva na voennuyu sluzhbu. Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal. 2013;4:58-60. (in Russ.)
5. Semutenko KM, Cheshik IA, Sharshakova TM. Osnovnye faktory, opredelyayushchie sostoyanie zdorov'ya muzhchin. Voprosy Organizatsii i Informatizatsii Zdravookhraneniya. 2014;2(79):36-46. (in Russ.)
6. Surmach MJ, Nogteva AV. Rasprostranennost' upotrebleniya alkogolya, narkoticheskikh veshchestv i tabakokureniya sredi muzhchin molodogo vozrasta i ikh mnenie o profilaktike. Zdravookhranenie. 2018;12:9-14. (in Russ.)
7. Mattila VM, Sillanpää P, Visuri T, Pihlajamäki H. Incidence and trends of low back pain hospitalisation during military service – An analysis of 387,070 Finnish young males. BMC Musculoskelet Disord. 2009;10:10. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-10-10>
8. Frilander H, Miranda H, Mutanen P, Martelin T, Pihlajamäki H, Viikari-Juntura E. Trends in Musculoskeletal Disorders and Related Health Care Utilization Among Conscripts in Finland, 1967–2006. Military Medicine. 2012 Sep;177(9):1069-1074. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-11-00327>
9. Pihlajamäki HK, Parviainen MC, Kautiainen H, Kiviranta I. Incidence and risk factors of exercise-related knee disorders in young adult men. BMC Musculoskelet Disord. 2017;18:340. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1701-3>
10. Parviainen M, Pihlajamäki H, Kautiainen H, Kiviranta I. Incidence and Risk Factors of Foot and Ankle Disorders in Male Finnish Conscripts. Military Medicine. 2019;184(5-6):352-358. <https://doi.org/10.1093/milmed/usy297>
11. Lau YF, Koh WHV, Kan C, Dua PCA, Lim ASE, Liaw CWJ et al. Epidemiologic analysis of respiratory viral infections among Singapore military servicemen in 2016. BMC Infect Dis. 2018;18:123. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3040-x>
12. Rednenko VV, Semenov VM, Korobov GD. Epidemiologicheskii analiz godovoi dinamiki zabolovaemosti respiratornymi infektsiyami v zakrytom kollektive. Mediko-Biologicheskie i Sotsial'no-Psikhologicheskie Problemy Bezopasnosti v Chrezvychainykh Situatsiyakh. 2011;1:24-28. (in Russ.)
13. Serdukov DU, Gordienko AV, Kozlov MS, Mikhailov AA, Davydov PA. Osobennosti zabolovaemosti vnebol'nichnoi pnevmoniei sredi molodogo popolneniya. Voennomeditsinskii Zhurnal. 2015;336(10):11-14. (in Russ.)
14. Beznosik RV, Grishin VK, Aksenova KI. O prichinakh zabolovaniya tuberkulezom voennosluzhashchikh po prizyvu. Voennomeditsinskii Zhurnal. 2019;340(10):40-44. (in Russ.)
15. Lyatos IA, Semenov VM, Dmitrachenko TI, Yupatov YG, Rednenko VV. Parenteral'nye virusnye gepatity v Vooruzhennykh Silakh Respubliki Belarus' (sostoyanie problemy vyyavleniya voennosluzhashchikh, infitsirovannykh virusami gepatitov B i C). Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta. 2017;16(3):7-20. (in Russ.) <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2017.3.7>
16. Yanul AN, Zagashvili IV. Erozii zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki u voennosluzhashchikh srochnoi sluzhby. Voennaya Meditsina. 2015;1:74-80. (in Russ.)
17. Protoshchak VV, Paronnikov MV, Orlov DN, Karpushchenko EG. Mediko-statisticheskaya kharakteristika zabolovaemosti mochekamЕННОI bolezn'yu v Vooruzhennykh Silakh. Voennomeditsinskii Zhurnal. 2020;31(11):11-18. (in Russ.)
18. Soldatov IK. Kharakteristika stomatologicheskoi zabolovaemosti u voennosluzhashchikh, prokhodyashchikh voennuyu sluzhbu po prizyvu. Mediko-Biologicheskie i Sotsial'no-Psikhologicheskie Problemy Bezopasnosti v Chrezvychainykh Situatsiyakh. 2014;4:45-51. (in Russ.)
19. Kuvshinov KJe, Shamrej VK, Chapljuk AL, Dnov KV, Marchenko AA, Baurova NN, et al. Prognozirovaniye otklonyayushchegosya povedeniya u voennosluzhashchikh, prokhodyashchikh voennuyu sluzhbu po prizyvu. Voennomeditsinskii Zhurnal. 2017;338(9):4-11. (in Russ.)
20. Chong SA, Wong J, Verma S, Subramaniam M, Pek E, Chan YH, Lee IM, Cheok C. The mental health screening of conscripts for the Singapore Armed Forces: rationale, objectives, and design. Mil Med. 2007 Dec;172(12):1245-9. <https://doi.org/10.7205/milmed.172.12.1245>
21. Appelqvist-Schmidlechner K, Henriksson M, Parkkola K, Stengård E. Predictors of Completing Com-

pulsory Military Service Among Men Who Have Received a Temporary Exemption From Service. *Military Medicine*. 2013 May;178(5):549-556. <https://doi.org/10.7205/milmed.172.12.1245>

22. Rebko AA. O nekotorykh aspektakh cherepno-mozgovogo travmatizma u lits molodogo vozrasta i ikh prizyva v Vooruzhennyye Sily. *Voennaya Meditsina*. 2014;30(1):64-67. (in Russ.)

23. Myznikov IL, Ustimenko LI, Sadchenko SN, Burtsev NN, Matochkina AA, Scripal' VN. Rezul'taty osvidetel'stvovaniya novobrantsev i voennosluzhashchikh, prokhodyashchikh sluzhbu po prizyvu, povlekshie izmenenie kategorii godnosti k voennoi sluzhbe po prichine psikhicheskikh rasstroystv i rasstroystv povedeniya. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2017;68(1):48-55. (in Russ.). <http://doi.org/10.5281/zenodo.345612>

24. Bokhan NA, Evseev VD, Mandel AI. Rasprostranennost' psikhicheskikh i narkologicheskikh rasstroystv sredi lits prizyvnoy vozrasta v regionakh RF. *Sotsial'naya i Klinicheskaya Psixiatriya*. 2019;29(3):102-108. (in Russ.)

25. Kuvshinov KJe, Shamrej VK, Chapljuk AL, Dnov KV, Marchenko AA, Baurova NN, et al. Prognozirovaniye otklonyayushchegosya povedeniya u voennosluzhashchikh, prokhodyashchikh voennuyu sluzhbu po prizyvu. *Voeno-Meditsinskii Zhurnal*. 2017;338(9):4-11. (in Russ.)

26. Yusupov VV, Korzunin AV, Kostin DV. Sravnitel'nyi analiz nervno-psikhicheskoi ustoychivosti u prizyvnoy kontingenta i voennosluzhashchikh na nachal'nom etape voenno-professional'noi adaptatsii. *Mediko-Biologicheskie i Sotsial'no-Psikhologicheskie Problemy Bezopasnosti v Chrezvychainykh Situatsiyakh*. 2014;4:95-101. (in Russ.). <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2014-0-4-95-101>

27. Shirko DI, Darashevich VI, Ignatyev VV, Zenkovich VV. Sravnitel'naya otsenka fizicheskogo razvitiya voennosluzhashchikh. *Voennaya Meditsina*. 2016;40(3):96-101. (in Russ.)

28. Hatthachote P, Rangsin R, Mungthin M, Sakboonyarat B. Trends in the prevalence of obesity among young Thai men and associated factors: from 2009 to 2016. *Military Med Res*. 2019;6:13. <https://doi.org/10.1186/s40779-019-0201-1>

29. Perepelkina NJu, Davydova TE. Mediko-sotsial'nyi portret voennoslu-zhashchikh, prokhodyashchikh voennuyu sluzhbu po prizyvu na territorii Orenburgskoi oblasti. *Obshchestvennoe Zdorov'e i Zdravookhranenie*. 2015;2:9-12. (in Russ.)

30. Ishutin OS, Smagulov NK, Muhametzhonov AM. Otsenka zabolevaemosti voennosluzhashchikh srochnoi sluzhby v zavisimosti ot ikh voynskoi spetsial'nosti Voennaya Meditsina. 2012;24(3):88-91. (in Russ.)

31. Myznikov IL, Askerko NV, Khankevich JuR, Ustimenko LI, Burtsev NN, Kuzminov OV, et al. Sostoyaniye zdorov'ya voennosluzhashchikh, prokhodyashchikh sluzhbu po prizyvu na Severnom flote. *Voeno-Meditsinskii Zhurnal*. 2014;335(6):44-52. (in Russ.)

32. Sogiyaynen AA. Sostoyaniye zdorov'ya voennosluzhashchikh po prizyvu kak pokazatel' effektivnosti profilakticheskikh meropriyatii vo vremya podgotovki grazhdan k voennoi sluzhbe. *Sovremennyye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoi Statistiki*. 2019;1:256-264. (in Russ.)

33. Evdokimov VI, Sivashchenko PP. Analiz pervichnoi zabolevaemosti voennosluzhashchikh po prizyvu Voennno-Morskogo Flota i Sukhoputnykh voisk Rossii za poslednie 10 let (2010-2019 gg.). *Morskaya Meditsina*. 2020;6(4):63-72. (in Russ.). <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2020-6-4-63-72>

34. Khankevich YR, Myznikov IL, Askerko NV, Silchenko ES, Matochkina AA. Travmatizm u voennosluzhashchikh Severnogo flota. *Voeno-Meditsinskii Zhurnal*. 2012;333(7):32-40. (in Russ.)

35. Myznikov IL, Burtsev NN, Kuzminov OV, Askerko NV, Matochkina AA, Polishchuk YuS, Yefimova OA. Sostoyaniye zdorov'ya voennosluzhashchikh, prokhodyashchikh sluzhbu v morskoi pekhote na evropeiskom Severe. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki*. 2014;48(2):88-90. (in Russ.)

36. Karalash EA, Mikheeva EA. Znachenie pokazatelei netrudosposobnosti i neeffektivnosti ispol'zovaniya lichnogo sostava po prichine bolezni dlya vybora naibolee aktual'nykh profilakticheskikh meropriyatii s tsel'yu sokhraneniya i ukrepleniya zdorov'ya voennosluzhashchikh i podderzhaniya boesposobnosti chasti. *Izvestiya Rossiiskoi Voennno-meditsinskoi akademii*. 2019;1(1):199-202. (in Russ.)

37. Sivashchenko PP, Borisov DN. Ispol'zovaniye kompleksnykh podkhodov dlya otsenki sostoyaniya zdorov'ya voennosluzhashchikh po kontraktu. *Medline.ru. Rossiiskii Biomeditsinskii Zhurnal*. 2018;19(4):1119-1130. (in Russ.)

38. Sivashchenko PP, Ivanov VV, Grigoriev SG, Baranovskiy AM. Novyye podkhody k kompleksnoi otsenke sostoyaniya zdorov'ya voennosluzhashchikh. *Voeno-Meditsinskii Zhurnal*. 2013;334(5):13-18. (in Russ.)

39. Grigoriev VG. K voprosu primeniya indeksnykh pokazatelei v otsenke zdorov'ya voennosluzhashchikh. *Izvestiya Rossiiskoi Voennno-Meditsinskoi Akademii*. 2019;1(1):108-110. (in Russ.)

40. Evdokimov VI, Mosyagin IG, Sivashchenko PP, Mukhina NA. Analiz mediko-statisticheskikh pokazatelei zabolevaemosti voennosluzhashchikh po prizyvu Voennno-morskogo flota i Sukhoputnykh voisk Rossiiskoi Federatsii v 2003-2018 gg. *Mediko-Biologicheskie i Sotsial'no-Psikhologicheskie Problemy Bezopasnosti v Chrezvychainykh Situatsiyakh*. 2019;3:15-51. (in Russ.). <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2019-0-3-15-51>

41. Grigorev SG, Evdokimov VI, Ivanov VV, Sivashchenko PP, Fefelov DI. Mediko-statisticheskaya kharakteristika zabolevaemosti voennosluzhashchikh po prizyvu Vooruzhennykh Sil Rossiiskoi Federatsii (2007-2016 gg.). *Voeno-Meditsinskii Zhurnal*. 2017;338(10):4-14. (in Russ.)

42. Shamrei VK, Evdokimov VI, Sivashchenko PP, Grigorev SG, Lobachev AV, Fefelov DI. Pokazateli psikhicheskogo zdorov'ya voennosluzhashchikh, prokhodivshikh voennuyu sluzhbu po prizyvu v 2003-2016 gg. *Voeno-Meditsinskii Zhurnal*. 2017;338(11):10-18. (in Russ.)

43. Evdokimov VI, Sivashchenko PP. Osnovnyye pokazateli sostoyaniya zdorov'ya matrosov i starshin po prizyvu Voennno-morskogo flota Rossii v 2003-2016 gg. *Morskaya Meditsina*. 2017;3(4):42-53. (in Russ.). <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2017-3-4-42-53>

44. Evdokimov VI, Sivashchenko PP, Grigorev SG, Ivanov VV. Pokazateli uvol'nyaemosti voennosluzhashchikh iz Vooruzhennykh Sil Rossiiskoi Federatsii po sostoyaniyu zdorov'ya v 2003-2018 gg. Vestnik Rossiiskoi Voenno-Meditsinskoi Akademii. 2020;70(2):164-170. (in Russ.)

45. Evdokimov VI, Grigorev SG, Sivashchenko PP. Obobshchennye pokazateli zabolevaemosti lichnogo sostava Vooruzhennykh Sil Rossii (2003-2016 gg.). Mediko-Biologicheskie i Sotsial'no-Psikhologicheskie Problemy Bezopasnosti v Chrezvychainykh

Situatsiyakh. 2017;(3):47-64. (in Russ.). <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2017-0-3-47-64>

46. Shamrey VK, Evdokimov VI, Grigorev SG, Sivashchenko PP, Lobachev AV. Obobshchennye pokazateli psikhicheskikh rasstroistv u lichnogo sostava Vooruzhennykh Sil Rossii (2003-2016 gg.). Mediko-Biologicheskie i Sotsial'no-Psikhologicheskie Problemy Bezopasnosti v Chrezvychainykh Situatsiyakh. 2017;(2):50-65. (in Russ.). <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2017-0-2-50-65>

## Информация об авторе / Information About the Author

**Чернов Денис Анатольевич**, начальник военной кафедры УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5797-0118>; e-mail: [chernov\\_denis78@mail.ru](mailto:chernov_denis78@mail.ru)

**Denis A. Chernov**, Head of the Military Department of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5797-0118>; e-mail: [chernov\\_denis78@mail.ru](mailto:chernov_denis78@mail.ru)

*Поступила в редакцию / Received 05.02.2021*

*Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2021*

*Принята к публикации / Accepted 19.03.2021*

УДК 616616.155. 29456. 151151-053.2048  
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-2>

## Role of the bone marrow microenvironment in tumor transformation of plasma cell dyscrasias

© Zhanna M. Kozich<sup>1</sup>, Ludmila A. Smirnova<sup>2</sup>, Victor N. Martinkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

### ABSTRACT

Despite significant progress in the understanding of the pathogenesis of paraproteinemic hemoblastoses, these diseases remain incurable. In their development, they go through the stage of paraproteinemias, benign diseases, characterized by the detection of monoclonal paraprotein in the blood serum and / or urine, presence of clonal plasma cells in the bone marrow or in extramedullary tissues. It remains unclear why some paraproteinemias progress to multiple myeloma or other lymphoid tumors and how malignant progression occurs. An important role in the progression is played by molecular and genetic mechanisms, cytokines. Nevertheless, little is known about how the bone marrow microenvironment influences disease progression. In this review, we made an attempt to summarize the most significant biological, clinical characteristics on the course of paraproteinemias and the role of changes in the bone marrow microenvironment that contribute to malignant transformation.

**Key words:** multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, bone marrow microenvironment, malignant transformation.

**Author contributions:** Kozich Zh. M., Smirnova L. A., Martinkov V. N.: reviewing publications on the topic of the article, writing text, editing, discussing data, reviewing critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflicts of interest:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**For citations:** Kozich ZhM, Smirnova LA, Martinkov VN. Role of the bone marrow microenvironment in tumor transformation of plasma cell dyscrasias. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(1):14–19. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-2>

## Роль микроокружения костного мозга в опухолевой трансформации плазмноклеточных пролифераций

© Ж. М. Козич<sup>1</sup>, Л. А. Смирнова<sup>2</sup>, В. Н. Мартинков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

Несмотря на значительные успехи в понимании патогенеза парапротеинемических гемобластозов, эти заболевания остаются неизлечимыми. В своем развитии они проходят стадию парапротеинемий — доброкачественных заболеваний, характеризующихся появлением моноклонального парапротеина в сыворотке крови и/или моче, наличием клональных плазматических клеток в костном мозге или расположенных экстрамедулярно. Почему некоторые из парапротеинемий прогрессируют до множественной миеломы или других опухолей лимфоидной природы и как происходит злокачественное прогрессирование, все еще во многом неизвестно. Тем не менее установлена важная роль цитокинов и микроокружения костного мозга при прогрессии заболевания. В этом обзоре мы обобщили наиболее актуальные сведения о роли изменений в микроокружении костного мозга, способствующих злокачественной трансформации.

**Ключевые слова:** парапротеинемии, множественная миелома, моноклональная гаммапатия неутонченного значения, микроокружение опухоли, злокачественная трансформация.

**Вклад авторов:** Козич Ж. М., Смирнова Л. А., Мартинков В. Н.: обзор публикаций по теме статьи, написание текста, редактирование, обсуждение данных, 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 ЖМ, Смирнова ЛА, Мартинков ВН. Роль микроокружения костного мозга в опухолевой трансформации плазмоклеточных пролифераций. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(1): 14–19. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-2>

Plasma cell dyscrasias are a heterogeneous group of diseases that includes monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), multiple myeloma (MM), plasma cell leukemia (PL), lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia

(WM), amyloidosis and POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, presence of monoclonal protein, cutaneous manifestation syndrome). The clinical characteristics of plasma cell dyscrasias are given in Table 1 [1].

Table 1. Clinical characteristics of plasma cell dyscrasias

Plasma cell dyscrasias	Bone marrow: plasma cells or lymphocytes	M-gradient serum / free light chains in 24-h urine	CRAB criteria (yes/no)*
Symptomatic multiple myeloma	> 10 % plasma cells	> 30 g/L / 500 mg	yes
Smoldering myeloma	> 10 % < 60 % plasma cells	> or < 30 g/L / 500 mg	no
Plasma cell leukemia	> 20 % circulation of plasma cells in peripheral blood	> or < 30 g/L / 500 mg	yes
Monoclonal gammopathy of undetermined significance	< 10 % plasma cells	< 30 g/L / 500 mg	no
Primary amyloidosis	< 10 % plasma cells	< 30 g/L / 500 mg	no
Solitary plasmacytoma	< 10 % plasma cells	< 30 g/L / 500 mg	yes
Smoldering Waldenstrom macroglobulinemia	Usually < 30 % lymphoplasmacytic cells	<30 g/L	no
Waldenstrom macroglobulinemia	Usually > 30 % lymphoplasmacytic cells	>30 g/L	no
POEMS syndrome	> 10 % (in cases underlying MM)	>30 g/L (in cases underlying MM)	yes (in cases underlying MM)

Примечание: \* only osteolytic bone lesion is taken into account.

## Multiple myeloma

Multiple myeloma is a neoplastic disease of the hematopoietic system characterized by clonal plasma cell dyscrasia within the bone marrow, secretion of monoclonal immunoglobulin in the blood serum and / or urine, presence of the foci of lysis, kidney damage, immunodeficiency, and accounts for 10 % of all malignant hemoblastoses [2]. The CRAB criteria are integral to symptomatic myeloma: high calcium levels, kidney failure, anemia, and bone lesion. These changes occur in more

than 70 % of newly diagnosed cases and remain the pivotal reason for low indices of patient work capacity [2].

The growth and distribution of tumor plasma cells in the bone marrow, as well as in the case of other cancer types, depend on their dynamic interaction with the microenvironment [2]. The bone marrow microenvironment in multiple myeloma consists of hematopoietic and non-hematopoietic cells (stem cells of the bone mesenchyme, vascular endothelial cells and nerve fibers), as well as soluble components, including cytokines, growth factors,

and adhesion molecules [3]. Mutated plasma cells disrupt the imbalance in a normal bone marrow niche and interfere with the complex interaction between myelopoietic and lymphopoietic cells with immunocompetent cells, as well as matrix cells and their by-products. Consequently, the resulting tumor environment of the bone marrow mutually increases the dyscrasia of malignant plasma cells [3]. When a tumor clone appears in the bone marrow, clonal plasma cells in the microenvironment begin to behave like a solid tumor, in which all factors, including immunological, hormonal, humoral factors, as well as megakaryocytes interact with each other contributing to the maintenance of tumor growth and its spread [4].

The anemic syndrome is a constituent part of symptomatic myeloma. Its development is based on complex mechanisms that support each other. The anemic syndrome in MM appears as a result of the replacement of the normal cellular structure of the bone marrow with atypical plasma cells [5], which leads to ineffective erythropoiesis. In turn, kidney damage contributes to decreased erythropoietin production, resulting in aggravation of the anemic syndrome. Immunodeficiency states which occur during the progression of the disease contribute to the development of a chronic inflammatory process, which also leads to iron metabolism disorders, thereby maintaining the anemic syndrome [6].

One of the threatening complications is bone lesions of the skeleton with associated severe bone pain and developing pathological fractures. The presence of osteolytic lesions is typical for 80 % of MM patients, and is most often associated with the progression of the disease [2]. Under normal conditions, adult bone is a hard but dynamic organ that undergoes continuous remodeling to maintain normal calcium to phosphate ratio and to control the amount of bone content in response to mechanical load and possible fracture repair. Normal osteogenesis (bone tissue formation) is maintained through the interaction and balance between osteoclasts and osteoblasts. The basis for the appearance of osteolytic foci is the imbalance between these cells. Increased osteoclast activity in MM patients promotes bone tissue resorption, while suppressed osteoblast activity leads to impaired bone formation [7]. The process of bone tissue destruction causes hypercalcemia. Increased production of cytokines (interleukin-6, tumor necrosis

factor) maintains the imbalance by stimulating osteoclast activity, leading to stimulation of local resorption, and contributing to the development of pathological fractures. All these mechanisms contribute to the proliferation and maintenance of the spread of tumor plasma cells [7].

An important role in the tumor microenvironment belongs to endothelial cells, which contribute to increased production of factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor-2, fibroblast growth factor-2 (FGF2), thus maintaining blood supply and promoting the spread of tumor clones in MM [8].

The blood vessels are essential for the growth and development of tumor and supply of vital oxygen and nutrients. It has been shown that an increase in microvessel density in MM patients is associated with a poor prognosis [8]. Platelet-endothelial interactions in the tumor microenvironment contribute to the dyscrasias of clonal plasma cells in the microenvironment [4].

### **Monoclonal gammopathy of undetermined significance**

Almost all lymphoplasmacytic malignant neoplasms with the presence of monoclonal protein are preceded by monoclonal gammopathy of undetermined significance [9].

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is an asymptomatic precancerous disease with plasma cell dyscrasia of less than 10 % of clonal plasma cells in the bone marrow, production of serum M-protein less than 30 g/L, and absent CRAB criteria. There are two different MGUS types:

1. Non-IgM MGUS
2. IgM MGUS. [9].

The risk of non-IgM MGUS progression is approximately 1 % per year and it increases with a serum M-protein level equal to or higher than 15 g/L, and in the presence of an abnormal ratio of lambda and kappa free light chains (<0.26 g/L or > 1.65 g/l). Although MGUS is considered to be a non-malignant disease, it does not mean that it has no clinical significance. No specific treatment is required for these patients, but taking into the account the risk of the disease progression, close follow-up is recommended [9].

One of the main research directions in the field of plasma cell dyscrasias is the study of the risk factors and molecular mechanisms of MGUS progression. However, according to

the data of the performed studies, no specific mutations in bone marrow cells detected in MGUS or in early MM stages have been described [10].

An important role in the dyscrasias of plasma cells of the bone marrow in MGUS is attributed to the microenvironment. Changes in the bone marrow microenvironment lead to the fact that controlled clonal plasma cells become malignant. Currently, there are data indicating that dormant myeloma cells reside in osteoblast niches [10]. Bone marrow infiltration with tumor cells results in increased osteoclast activity and inhibited osteoblast activation, which leads to increased bone resorption and causes osteolytic bone lesions. Osteoclasts, by increasing their activity, release growth factors and cytokines, which promote the dyscrasias of plasma cells. An important role in dyscrasias is also played by bone marrow stromal cells [11].

In recent years, quite a lot of studies confirming the presence of disorders of the skeletal bones in MGUS before transformation into MM have appeared. This is proved by many multi-center studies (Melton et al., Kristinsson et. al., Mayo Clinic studies). According to the data based on the study of rather large groups of MGUS patients, it has been concluded that there is a high risk of fractures of the distal bones of the skeleton. Fractures most often occur in the tubular bones. Based on the fact that hematopoiesis is mainly carried out in the bone marrow of squamous and tubular bones, the authors of these studies assumed that changes in the bone marrow microenvironment may be a factor of high risk of fracture [12].

The research data suggest that osteoblasts and other cells in the bone marrow microenvironment may induce early changes in the plasma cells of MGUS patients. However, until now it is unknown what genetic mechanisms can lead to malignancy of normal plasma cells and their dyscrasias [12].

### **Plasma cell leukemia**

Plasma cell leukemia (PL) is a rare and aggressive form of leukemia and it is represented by plasma cell dyscrasias resulting from the progression of symptomatic MM (secondary plasma cell leukemia) or primary acute plasma cell leukemia, the diagnosis of which is based on the presence of  $2 \times 10^9/L$  or 20 % of circulating malignant plasma cells in the peripheral blood [13]. Acute plasma cell leukemia ac-

counts for about 0.5 % of MM cases with an overall incidence of 0.4 cases per million. The treatment protocols for plasma cell leukemia are the same as for MM, but the overall results are significantly worse [13].

The morphology and immunophenotype of malignant plasma cells in PL and MM do not differ. The expression of plasma cell markers CD138 and CD38 did not differ between the groups. However, CD56 expression is more likely to be positive in MM, and the expression of the B-cell marker CD20 is more often positive in plasma cell leukemia [14]. As for mutations or gene aberrations, they are not specific, but there is a relative difference in the incidence of changes in plasma cell leukemia. For example, TP53 and DIS3 mutations are more common in plasma cell leukemia than in MM, while NRAS, KRAS, and BRAF mutations in PL are less common than in MM [13]. Translocations involving chromosome 14, t (11; 14), t (14; 16), and t (4; 14) are more common in PL; however, it is known that t (11; 14) is of clinical significance in MM and other hematological diseases referring these patients to the high risk group [15]. Unlike MM, the course of the disease is more aggressive. The clinical presentation of PL differs from that of MM. Due to the rapid displacement of cells of normal hematopoiesis and replacement by tumor plasma cells, anemic syndrome is developing in the peripheral blood. Due to rapid resorption of bone tissue, a large amount of calcium is released, leading to malfunction of the main organs and tissues (there are interruptions in the work of the heart, spastic muscle pain, severe fatigue, and other symptoms). Cytopenia and extramedullary damage to the liver, spleen and other organs are most prevalent. Despite some increase in the overall survival rate, the prognosis remains poor [15].

### **Light chain (AL) amyloidosis**

Light chain (AL) amyloidosis is a clonal disorder of plasma cells characterized by improper deposition of immunoglobulin light chains in the vital body organs which causes their dysfunction. Most frequently, it occurs in patients with MM, MGUS, and Waldenstrom macroglobulinemia / lymphoplasmacytic lymphoma or as an independent disease [16]. The clinical picture is nonspecific in most cases. Difficulties may arise in the differential diagnosis of MM and primary amyloidosis (with plasma cell dyscrasia), since clinical manifestations are caused by the deposition of fibrillar

protein consisting of fragments of light chains (Bence-Jones protein) in tissues. In this case, primary amyloidosis is clinically manifested by symptoms of organ damage - renal failure, nephrotic syndrome, cardiomyopathy, neurological disorders, skin lesions, coagulation disorders in combination with monoclonal protein [17]. In amyloidosis, monoclonal protein, including the Bence-Jones protein, are often found in the blood and urine, an increased number of plasma cells is detected in the bone marrow, but when the bone marrow contains more than 10 % of plasma cells combined with osteo-destructive syndrome, the diagnosis of MM becomes more likely. The final diagnosis is verified on the basis of the results of the histological examination of tissue biopsies [17].

### POEMS syndrome

POEMS syndrome is a paraneoplastic syndrome associated with clonal plasma cell dyscrasias. This acronym was introduced by Bardwick J.M. in 1980 [18]. The main criteria for the syndrome are polyradiculoneuropathy, clonal dyscrasia of plasma cells, sclerotic bone lesions, increased VEGF levels, and the presence of Castleman disease. Its additional symptoms include organomegaly, endocrinopathy, pronounced skin changes, fluid retention syndrome, and thrombocytosis. It is essential to distinguish POEMS syndrome from MGUS, smoldering MM, MM or solitary plasmacytoma, since the treatment and supportive therapy strategies are very different [19].

Bone marrow biopsy reveals megakaryocyte hyperplasia, which resembles myeloproliferative diseases, but it is not detected during the JAK2V617F mutation testing [19].

In one third of patients, the biopsy of the iliac bone does not reveal clonal plasma cells - most often in solitary plasmacytoma. The oth-

er two-thirds of patients have clonal plasma cells in the bone marrow and, in 91 % of cases, with lambda chain secretion [20]. The average percentage of detected plasma cells is less than 5 %. In this case, immunohistochemical staining is used, since it is most sensitive, as it provides information about the architecture of the bone marrow, which is the key one in making the diagnosis in almost half of the cases. Overall, only 8/67 (12 %) cases of POEMS syndrome had normal bone marrow biopsy data from the iliac bone, that is, no clonal plasma cells, lymphoid accumulations, and megakaryocyte hyperplasia were found [20].

Making a diagnosis may be challenging, but an accurate medical history, physical examination followed by skeletal radiography, and bone marrow biopsy can help in the differential diagnosis with other conditions such as plasma cell dyscrasia, light chain amyloidosis, and polyneuropathy in MGUS [20].

### Conclusion

In the past decade, much attention has been paid to the understanding of the mechanisms regulating tumor development that promote progression and metastasis. It is becoming increasingly apparent that the interaction between tumor cells and the bone marrow microenvironment plays a significant role in tumor spread, survival, and drug resistance. Tumor development and progression are complexly linked chains of internal and external factors. Studying the role of the tumor microenvironment promotes better understanding of tumor biology.

In this review, we presented data on the role of the bone marrow microenvironment in various plasma cell dyscrasias.

### References

1. Morelli E, Gullà A, Rocca R, Federico C, Raimondi L, Malvestiti S et al. The Non-Coding RNA Landscape of Plasma Cell Dyscrasias. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):320. <https://doi.org/10.3390/cancers12020320>
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018;93(8):1091–110. <https://doi.org/10.1002/ajh.25117>
3. Manier S, Sacco A, Leleu X, Ghobrial IM, Roccaro AM. Bone Marrow Microenvironment in Multiple Myeloma Progression. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:1–5. <https://doi.org/10.1155/2012/157496>
4. Goubran HA, Kotb RR, Stakiw J, Emara ME, Burnouf T. Regulation of Tumor Growth and Metastasis: The Role of Tumor Microenvironment. *Cancer Growth Metastasis*. 2014;7:9–18. <https://doi.org/10.4137/CGM.S11285>
5. Makoni SN, Laber DA. Clinical spectrum of myelophthisis in cancer patients. *Am J Hematol*. 2004;76(1):92–93. <https://doi.org/10.1002/ajh.20046>
6. Maes K, Nemeth E, Roodman GD, Huston A, Esteve F, Freytes C et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2. *Blood*. 2010;116(18):3635–44. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-274571>
7. Xi H, An R, Li L, Wang G, Tao Y, Gao L. Myeloma bone disease: Progress in pathogenesis. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016;122(2):149–55. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.08.003>

8. Vacca A. Endothelial cells in the bone marrow of patients with multiple myeloma. *Blood*. 2003;102(9):3340–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-04-1338>
9. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med*. 2018;378(3):241–49. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709974>
10. Lawson MA, McDonald MM, Kovacic N, Hua Khoo W, Terry RL, Down J et al. Osteoclasts control reactivation of dormant myeloma cells by remodelling the endosteal niche. *Nat Commun*. 2015;6(1):8983. <https://doi.org/10.1038/ncomms9983>
11. Mansour A, Wakkach A, Blin-Wakkach C. Emerging roles of osteoclasts in the modulation of bone microenvironment and immune suppression in multiple myeloma. *Front Immunol*. 2017;8:954. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00954>
12. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, Björkholm M, Blimark C, Mellqvist U-H et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood*. 2010;116(15):2651–55. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-282848>
13. Gundersen MT, Lund T, Moeller HEH, Abildgaard N. Plasma Cell Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(1):8. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0754-x>
14. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H et al., editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. WHO Classif tumours. 4th ed. Lyon, France: IARC; WHO; 2008 [cited 2020 Oct 5]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>
15. Joseph NS, Gentili S, Kaufman JL, Lonial S, Nooka AK. High-risk Multiple Myeloma: Definition and Management. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17:S80–7. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.02.018>
16. Vaxman I, Dispenzieri A, Muchtar E, Gertz M. New developments in diagnosis, risk assessment and management in systemic amyloidosis. *Blood Rev*. 2020;40:100636. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100636>
17. Merlini G, Comenzo RL, Seldin DC, Wechalekar A, Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis. *Expert Rev Hematol*. 2014;7(1):143–56. <https://doi.org/10.1586/17474086.2014.858594>
18. Miralles GD, O'Fallon JR, Talley NJ. Plasma-Cell Dyscrasia with Polyneuropathy. *N Engl J Med*. 1992;327(27):1919–23. <https://doi.org/10.1056/NEJM199212313272705>
19. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003;101(7):2496–506. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-07-2299>
20. Dao LN, Hanson CA, Dispenzieri A, Morice WG, Kurtin PJ, Hoyer JD. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid, and myeloid findings in 87 patients. *Blood*. 2011;117(24):6438–44. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-11-316935>

## Information About the Authors / Информация об авторах

**Zhanna M. Kozich**, Cand.Sc. (Medicine), hematologist at the Hematology Department for Adults of the SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology», Gomel; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3488-6650>, e-mail: [jannakozi@rambler.ru](mailto:jannakozi@rambler.ru)

**Ludmila A. Smirnova**, D.Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Hematology and Transfusiology of the SEE «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education», Minsk; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9146-0237>

**Victor N. Martinkov**, Cand.Sc. (Biology), Associate Professor, senior researcher at the Laboratory of Molecular Genetics of the SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology», Gomel; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7029-5500>

**Козич Жанна Михайловна**, к.м.н., врач-гематолог гематологического отделения для взрослых ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3488-6650>, e-mail: [jannakozi@rambler.ru](mailto:jannakozi@rambler.ru)

**Смирнова Людмила Алексеевна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической гематологии и трансфузиологии УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9146-0237>

**Мартинков Виктор Николаевич**, к.б.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7029-5500>

## Corresponding author/ Автор, ответственный за переписку

**Zhanna M. Kozich**  
e-mail: [jannakozi@rambler.ru](mailto:jannakozi@rambler.ru)

**Козич Жанна Михайловна**  
e-mail: [jannakozi@rambler.ru](mailto:jannakozi@rambler.ru)

Received / Поступила в редакцию 21.01.2021  
Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021  
Accepted / Принята к публикации 19.03.2021

УДК 572.5:612.6

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-3>

## Соматотипологические особенности формирования морфологического статуса в перипубертатный период онтогенеза

© В. А. Мельник

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

В результате выполненного аналитического обзора литературных источников по вопросам конституциональных особенностей формирования морфологического статуса в перипубертатный период онтогенеза установлено, что соматометрические показатели школьников, проживающих в различных урбоэкологических условиях, статистически значимо различаются, а выявляемые тенденции физического развития детей и подростков зачастую противоречивы. Обобщающих данных, характеризующих соматический статус городских учащихся Беларуси у представителей различных типов телосложения, мало, хотя они имеют важное значение для оценки состояния здоровья детских контингентов.

**Ключевые слова:** морфогенез, соматотип, антропометрические показатели.

**Вклад автора:** Мельник В. А.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Мельник ВА. Соматотипологические особенности формирования морфологического статуса в перипубертатный период онтогенеза. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(1):20–26. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-3>

## Somatotypological features of the formation of morphological status in the peripubertal period of ontogenesis

© Viktor A. Melnik

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

### ABSTRACT

The performed analytical review of literature on constitutional features of the formation of morphological status in the peripubertal period of ontogenesis has found that somatometric indicators of schoolchildren living in different urban-ecological conditions statistically significantly differ but the identified trends in the physical development of children and adolescents are often contradictory. There is lack of synthesizing data that characterize the somatic status of different body type representatives among urban schoolchildren in Belarus, although these data are important for the assessment of the health status of children cohorts.

**Key words:** morphogenesis, somatotype, anthropometric indicators, children and adolescents.

**Author contributions:** research concept and design, collecting material, editing, discussing data, review of publications on the topic of the article, checking critical content, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** author declares no conflict of interest.

**Sources of funding:** study conducted without sponsorship.

**For citation:** Melnik VA. Somatotypological features of the formation of morphological status in the peripubertal period of ontogenesis. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(1):20–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-3>

### Введение

Строение и параметры тела человека являются значимыми характеристиками, отражающими совокупность взаимодействия генетических, средовых, психологических и

социальных факторов, которые приводят к формированию определенного соматотипа.

**Изолированные соматометрические показатели** обладают ограниченной информативностью и даже в большом объе-

ме не дают полного представления о морфологической целостности и развитии индивидуума. Для этих целей нужен иной подход, который даст возможность соединить в единое целое большое количество персональных антропологических характеристик в схожие по своим проявлениям группы. Познание человека с соматотипологических (конституциональных) позиций, как уникальной совокупности унаследованных генотипических и фенотипических свойств, и является таким подходом [1, 2, 3, 4].

Тип телосложения человека, являясь условным генетическим маркером, может информировать о комфортном для него виде и величине физической нагрузки, прогнозировать соматотипологические возможности появления и особенности протекания болезни у конкретного пациента. Объективный принцип изучения конституции человека базируется на выявлении корреляций между различными признаками его индивидуальности [5, 6, 7].

Изучение соматотипа человека входит в круг интересов как теоретической, так и практической биологии и медицины [8]. Традиционные методы соматометрии отлично дополняются новыми технологиями (биоимпедансометрией, компьютерной томографией и др.), которые позволяют на более высоком уровне и более качественно изучать композиционный состав тела человека.

Исходя из практики, соматотипологическая оценка помогает установить связь конституции тела с разной реактивностью организма. Так, во многих работах показана корреляция между особенностями соматотипа и обменом веществ, эндокринными показателями, индивидуально-психологическими качествами личности [9, 10, 11, 12].

Развитие в процессе онтогенеза соматотипа является одним из самых спорных вопросов на всех этапах становления учения о конституции, которое постоянно изменяется и дополняется. Известные российские антропологи Е.Н. Хрисанфова и И.В. Перевозчиков (1999) сформулировали одно из наиболее признанных определений термина «конституция» и определили ее как достаточно стабильную комплексную биологическую характеристику человека, вариант адаптивной нормы, отражающий реактивность и резистентность организма к факторам среды.

Учение о соматотипе человека за последнее столетие преодолело сложный путь, на котором были как периоды бурного раз-

вития, так и спады, обусловленные различными причинами. Связано это, прежде всего, с тем, что в современном научном мире по-прежнему продолжается дискуссия вокруг самого определения термина «соматотип» («конституция»).

Определение данному понятию давали морфологи, физиологи, генетики. При этом каждое из представленных определений имеет свои положительные стороны и недостатки [1].

Активное развитие генетики во второй половине XX столетия дало возможность сделать более детальный анализ в изучении механизмов регуляции онтогенеза и функционирования живых организмов. Именно по этой причине многие базисные вопросы в биологии стали рассматриваться с иных позиций и, как следствие, появилась необходимость и в изменении термина «конституция».

В настоящее время биологическую конституцию индивида необходимо рассматривать как сосредоточенную в его геноме, то есть совокупности всех генов, программу формирования индивидуальных морфометрических и физиологических особенностей организма от момента зачатия до завершения жизненного цикла. Генетическая программа человека позволяет в различные периоды онтогенеза определенные лимиты изменчивости его биологических показателей, обеспечивающих динамический гомеостаз организма, соответствующий изменяющейся среде обитания. Поэтому среди многих определений, отражающих сущность понятия «конституция», наиболее кратким и адекватным следует признать предложенное учеными МГУ им. М.В. Ломоносова Е.Н. Хрисанфовой и И.В. Перевозчиковым (2005) определение конституции как «варианта адаптивной нормы». К этому определению, по мнению И.И. Саливон, необходимо добавить уточнение: конституция — это «генетически детерминированный вариант адаптивной нормы» [13].

Биология и медицина XXI века ознаменованы полной расшифровкой генома человека, и в настоящее время бурно развиваются такие направления, как метаболомика и транскриптомика. Кроме генетических особенностей организма при анализе факторов, определяющих конституцию и развитие, необходимо учитывать профиль экспрессии определенных генов с последующей активацией и продукцией белков, что приводит к реализации того или иного признака. Кроме

этого открытия последних лет показали взаимодействие организма и микробиома человека, что также является инновационным и перспективным направлением фундаментальной науки, определяющей особенности онтогенетического развития.

С 1929 года до настоящего времени во многих странах мира антропологи при оценке типа телосложения используют схему, предложенную В.Г. Штефко и А.Д. Островским, которая базируется на визуальном определении соматотипа. Однако данная схема в силу своей субъективности не всегда адекватно позволяла провести соматотипирование, а данные, полученные разными авторами у одних и тех же детей и подростков, различались.

В связи с этим сотрудниками отдела антропологии ГНУ «Институт истории» НАН Беларуси И. И. Саливон и Н. И. Полиной совместно с доцентом кафедры нормальной физиологии УО «Гомельский государственный медицинский университет» В. А. Мельником [9, 14] был разработан и внедрен в практику совершенно новый количественный индивидуализирующий метод определения типа телосложения (соматотипа) у детей и подростков на основании балловых оценок определенного комплекса самых информативных (по их мнению) в отношении телосложения антропометрических признаков. Указанная методика показала свою эффективность, и благодаря ей авторы установили соматотипологические различия в сроках проявления вторичных половых признаков у подростков Беларуси, разную частоту встречаемости типов телосложения у детей и подростков, проживающих в различных экологических условиях, отличия в функциональных показателях у учащихся.

В частности, авторами было показано, что среди школьников, проживающих в высокоурбанизированном городе, в возрастном периоде от 7 до 17 лет статистически значимо чаще выявлялись дети и подростки в двух половых группах с мезолептосомным и лептосомным соматотипами. Начиная с 1999 по 2012 г. среди мальчиков и девочек зафиксировано повышение процента городских школьников с мезосомным типом телосложения и снижение - с лептосомными соматотипами, что более ярко было выражено у мальчиков. В период полового созревания наблюдается статистически значимое повышение доли школьников с гиперсомными вариантами и уменьшение лептосомных.

Мониторинг одних и тех же школьников на протяжении 5 лет, проведенный в

рамках диссертационного исследования В. А. Мельника, показал, что индивидуальные трансформации соматотипа наблюдались в течение года, чаще за счет смещения морфотипа в сторону «соседних». По достижению половой зрелости в 95 % случаев тип телосложения возвращался к исходному, характерному для него в допубертатный период [9, 14].

Учеными установлена различная степень влияния социально-биологических факторов на становление морфофункционального статуса у обследуемых, относящихся к различным соматотипам. В частности, И.И. Саливон и В.А. Мельником доказано, что биологические факторы в большей степени, чем социальные, статистически значимо воздействуют на формирование морфологического статуса у детей и подростков лепто- и гиперсомных соматотипов: у мальчиков в период полового созревания, а у девочек в допубертатный период онтогенеза. Соматометрические показатели школьников мезосомного типа телосложения в двух половых группах оказались более устойчивы к влиянию комплекса социально-биологических факторов [9, 14].

Исследователи провели сравнение двух методик определения соматотипа (по схеме В. Г. Штефко и А. Д. Островского и схеме, предложенной И. И. Саливон и В. А. Мельником). В результате показано, что переходные соматотипы визуально дифференцируются более субъективно. При этом в ходе определения типа телосложения по схеме Штефко — Островского установлено увеличение числа детей и подростков с лептосомными типами, особенно в младших возрастных группах мальчиков, а также низкий процент учащихся с гиперсомными вариантами телосложения, в отличие от количественной методики. Таким образом, использование количественного метода оценки соматотипа по комплексу соматометрических показателей способствует более точному, по сравнению с визуальным методом, определению телосложения школьников.

В 2008 году В. Е. Дерябин постарался объединить большое количество соматотипологических методик, которые были предложены в различных странах мира. Так, в отдельную группу он выделил конституциональную схему, основанную на мозаичном принципе, то есть с учетом каких-либо морфометрических признаков или признаков (психологических или физиологических) другой группы, где рассматривалась их ин-

дивидуальная вариабельность. В другую группу схем оценки типа телосложения он выделил те, которые построены по «координатному принципу», в соответствии с ним при определении соматотипа необходимо использовать следующие правила:

- обращать внимание не на мозаику немногих типов соматотипов, а выделять небольшое количество рядов телесных вариантов «естественно образующих оси (координаты) телосложения»;

- при определении основных свойств типа телосложения проводить изучение коррелированности различных признаков, по которым и выделяются типы.

Соматотипологическая антропология, которая изучает показатели и компоненты индивидуума, связанные с его реактивностью, является междисциплинарным вопросом.

### **Факторы, влияющие на формирование соматотипа**

Увеличение степени антропогенной нагрузки на организм человека сегодня доказано во всех странах мира. Этим фактом обусловлен высокий интерес изучения не только популяционных, но и соматотипологических (индивидуальных и конституциональных) особенностей адаптации организма человека к различным сочетаниям внешнесредовых и социально-экологических факторов [15, 16, 17, 18, 19].

В онтогенетическом аспекте аукологов интересуют особенности формирования организма в различные периоды развития, в изменяющихся экологических условиях, с учетом социально-экономической ситуации [4, 8, 9, 20]. Именно соматотипологический подход дает возможность более точно оценить конституциональную специфику реакций организма на экологическое неблагополучие и обоснованно выделять группы риска в отношении повреждающих факторов, чтобы своевременно осуществлять профилактические мероприятия еще до возникновения симптомов заболевания.

Имеется целый ряд факторов, которые влияют на изменения типа телосложения в процессе онтогенеза с возрастом (Изаак и др., 2002). Одним из ведущих среди них является нейроэндокринный статус человека, который в периоды допубертата, пубертата и постпубертата претерпевает существенные изменения и, как следствие, оказывает большое воздействие на формирование определенного типа телосложения. Также

имеется целый комплекс внешнесредовых факторов, способных в различной степени воздействовать на конституцию человека. Прежде всего, это питание, климатические и географические факторы, уровень двигательной активности, состав семьи и др. [2, 12, 17, 20].

Наличие связи между соматотипом и эндокринным статусом человека неоспоримо. При мониторинге соматического и гормонального статуса у мальчиков установлено, что у них выявляется более раннее становление дигестивно-мышечного и мышечного типов конституции. Статистически доказано, что это связано с более ранней и высокой насыщенностью их организма мужскими половыми гормонами. При этом в процессе роста и развития имеются периоды, на протяжении которых человек переживает существенную гормональную неустойчивость, которая, с другой стороны, является физиологически обусловленной. В частности, это препубертатный и пубертатный возраст у подростков, а у женщин — также период беременности. Ученые полагают, что именно эти периоды играют ключевую роль для стабильности соматотипа.

Для современной популяции человечества, в том числе детей и подростков, характерна гиподинамия и употребление избыточного количества пищи, что несомненно ведет к увеличению количества людей с избыточной массой тела. Однако существенное увеличение массы тела возникает, возможно, только на фоне определенной соматотипологической предрасположенности. Следовательно, внешнее влияние способно усилить проявление конституционального типа.

### **Соматотип и параметры физического развития**

Некоторые исследователи зачастую ставят знак равенства между понятиями «физическое развитие» и «конституция». При этом под термином «физическое развитие» следует понимать уровень, достигнутый ребенком в увеличении размеров тела в соотношении с возрастом, а конституция представляет собой определяющее качественное своеобразие морфофункциональной организации человека. Установлено, что люди определенных соматотипов имеют предрасположенность к определенным заболеваниям. В частности, установлено, что вероятность развития респираторных заболеваний значительно выше у представителей астениче-

ского типа, сердечно-сосудистая патология чаще выявляется у людей, имеющих дигестивный соматотип, также среди взрослых и детей с данным типом телосложения чаще встречается патология костно-мышечной системы [1].

При обследовании в 2002–2004 гг. студентов Уральского федерального округа О. А. Драгич (2006) установлено, что значительное негативное влияние на состояние здоровья и показатели физического развития данной категории обследованных оказывают антропогенные факторы, которые загрязняют окружающую среду. Благодаря проведенным исследованиям, автором установлено, что антропогенная среда проживания снижает уровень индивидуальной изменчивости в морфометрических и физиологических показателях человека.

В статье И. В. Сухановой, А. Я. Соколова (2009) приводятся особенности процессов развития соматотипа у школьников, проживающих в г. Магадане. Ученые установили, что в современной популяции девушек формируется фенотип, для которого характерен высокий рост и низкая масса тела. У 60 % обследованных ими школьников установлен астенический соматотип. Авторы работы считают, что подобная динамика не является закономерностью адаптации человека к суровым условиям Севера, как это предполагалось ранее в работах других исследователей [15].

Анализируя изменения антропометрических данных школьников г. Гомеля за период с 1925 по 2010–2012 гг., В. А. Мельником (2016) показано, что исследуемые в начале XXI столетия дети и подростки имели более высокие темпы развития морфометрических показателей (длины тела, массы тела и обхвата грудной клетки) в отличие от сверстников, обследованных в 1925, 1973 и 1994–1996 гг. Половой диморфизм в процессе акселерации проявлялся увеличением длины и массы тела у мальчиков и астенизацией (повышением длины тела при уменьшении массы тела) - у девочек. Показатели обхвата грудной клетки у детей и подростков двух половых групп в начале XXI века были выше по сравнению с ровесниками в 1925 г. На рубеже XX–XXI столетий этот процесс у школьников Беларуси существенно снизился.

Антропогенные воздействия способствуют серьезным изменениям процессов

онтогенетической адаптации и морфогенеза ребенка [2, 10, 16, 20]. В частности, загрязнение атмосферного воздуха «парниковыми» газами повышает вероятность формирования астенического соматотипа, замедляет скорость роста и развития человека, ухудшает функциональное состояние сердечно-сосудистой, респираторной и других систем организма.

## Заключение

Таким образом, анализ литературных источников по вопросу соматотипологических особенностей морфогенеза человека в перипубертатный период, проживающего в условиях высокого воздействия негативных антропогенных факторов в комплексе с постоянно нарастающим давлением социально-экономических и психологических факторов, позволил сделать следующие выводы:

1. Полученные различными авторами данные о морфометрических показателях физического развития детей и подростков, проживающих в различных урбоэкологических условиях, носят разрозненный и неоднозначный характер, а выявляемые тенденции зачастую противоречивы. Несмотря на то, что общие закономерности реализации генетической программы в ходе онтогенеза человека достаточно подробно изучены на индивидуальном и популяционном уровнях, следует изучать специфику сочетанного влияния разнообразных факторов среды на формирование фенотипического разнообразия в разных экологических нишах.

2. В большинстве научных публикаций указывается на то, что ухудшение среды обитания вызывает значительные изменения морфометрических показателей организма человека и в связи с этим необходим постоянный контроль их состояния в детской популяции, которая является наиболее экосенситивной группой населения. Обобщающих данных, характеризующих соматотипический статус городских школьников Беларуси и стран ближнего зарубежья у представителей различных соматотипов, мало, хотя они имеют важное значение для оценки состояния здоровья детских контингентов и необходимы для разработки критериев индивидуальной оценки показателей физического развития ребенка.

## Список литературы

1. Тегако ЛИ. Конституция, индивидуальность, здоровье и характер человека. Минск, РБ: Беларуская навука; 2010. 162 с.
2. Тегако ЛИ, Негашева МА. Влияние степени урбанизации на соматические особенности и адаптационные возможности школьников и студентов г. Минска и Москвы. Актуальные вопросы антропологии. 2012;7:75-84.
3. Pereira S, Gomes TN, Santos DR, Maia JA, Katzmarzyk PT, Souza M et al. Multilevel modelling of somatotype components: the Portuguese sibling study on growth, fitness, lifestyle and health. *Annals of Human Biology*. 2017;44(4):316-324. <https://doi.org/10.1080/03014460.2016.1243727>
4. Kutseryb T, Vovkanych L, Hrynkyv M, Majevska S, Muzyka F. Peculiarities of the somatotype of athletes with different directions of the training process. *Journal of Physical Education and Sport*. 2017;17(1):431-435.
5. Дорохов РН, Чернова ВН. Интеграция соматометрических и функциональных показателей детей и подростков. *Известия Смоленского государственного университета*. 2016;1(33):291-297.
6. Пономарева ОВ. Корреляционная зависимость между антропометрическими и физиометрическими показателями детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(4):162.
7. Федотова ТК, Чтецов ВП. Внутригрупповые связи изменчивости размеров тела с процессами полового созревания у детей школьного возраста. *Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология*. 2013;3:28-41. <https://dlib.eastview.com/browse/doc/38973773>
8. Ghosh S, Dosaev T, Prakash J, Livshits G. Quantitative genetic analysis of the body composition and blood pressure association in two ethnically diverse populations. *American J. of Physical Anthropol.* 2017;162(4):701-714. <https://doi.org/10.1002/ajpa.23161>
9. Мельник ВА. Конституциональные особенности формирования морфофункциональных показателей физического развития и полового созревания городских школьников. Гомель, РБ, ГомГМУ; 2015. 224 с.
10. Benítez-Hernández ZP. Body composition, nutritional status and diet in rural and urban Tarahumara schoolchildren in Chihuahua, México. *Nutricion Clinica Dietetica Hospitalaria*. 2014;34(2):71-79.
11. Boyne MS, Thame M, Osmond C. Growth, body composition, and the onset of puberty: longitudinal observations in Afro-Caribbean children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95(7):3194-3200. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0080>
12. Godina E. Secular trends in anthropometry. In: *Human Diversity: design for life: 9th International Congress of Physiological Anthropology. Proceedings. Delft, the Netherlands, 22-26 August 2008*. p 43-47.
13. Саливон ИИ. Изменения физического типа населения Беларуси за последнее тысячелетие. Минск, РБ: Беларуская навука; 2011. 172 с.
14. Саливон ИИ, Мельник ВА. Способ определения типов телосложения человека по комплексу антропометрических показателей. *Человек и его здоровье. Научно-практ. вестник Курского гос. мед. ун-та*. 2015;1:93-98.
15. Алексеева НТ, Анохина ЖА, Корден АН. Особенности антропометрических показателей подростков, проживающих в условиях городской и сельской экологии. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2015;4(3):19. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2015-4-3-19-19>
16. Ахмад НС, Курбанова ГВ, Калыбаева АМ, Крейбаева ГХ, Сакиева ЗЖ, Жаксыбаева ГС. Влияние загрязнения атмосферного воздуха на морфофункциональные показатели школьников г. Алматы. *Успехи соврем. естествознания*. 2015;1(3):443-446.
17. Кузмичев ЮГ, Богомолова ЕС, Калюжный ЕА, Шапошникова МВ, Бадеева ТВ. и др. Информативность региональных и международных стандартов оценки длины и массы тела детей и подростков. *Медицинский альманах*. 2015;2(27):83-86.
18. Chen Y, Zhang YT, Chen C, et al. [Update on pubertal development among primary school students in Shanghai, 2014]. *Zhonghua yu Fang yi xue za zhi [Chinese Journal of Preventive Medicine]*. 2016 Nov;50(11):971-975. <https://doi.org/10.3760/cma.j.isn.0253-9624.2016.11.010>
19. Hurbo TL. Secular Trends in the Primary Indicators of Physical Development in Children, Adolescents and Young People between the Ages of 4-18 from Minsk (from 1920s to 2000s). *International Journal of Anthropology*. 2015;30(3-4):207-224.
20. Kaverin AV, Zenkin AS, Shchanikina GI, Shchanikin AA. Impact of ecological factors on morphofunctional indicators of evolutive somatotype of girls of various nationalities. *Research J. of Pharmaceutical, Biolog. and Chemical Sciences*. 2016;7(2):624-631.

## References

1. Tegako LI. Constitution, personality, health and character of a person. Minsk, RB, Belaruskaja navuka; 2010. 162 p. (In Russ.)
2. Tegako LI, Negasheva MA. Influence of the degree of urbanization on somatic features and adaptive capabilities of schoolchildren and students in Minsk and Moscow. *Aktual'nye Voprosy Antropologii*. 2012;7:75-84. (In Russ.)
3. Pereira S, Gomes TN, Santos DR, Maia JA, Katzmarzyk PT, Souza M et al. Multilevel modelling of somatotype components: the Portuguese sibling study on growth, fitness, lifestyle and health. *Annals of Human Biology*. 2017;44(4):316-324. <https://doi.org/10.1080/03014460.2016.1243727>
4. Kutseryb T, Vovkanych L, Hrynkyv M, Majevska S, Muzyka F. Peculiarities of the somatotype of athletes with different directions of the training process. *Journal of Physical Education and Sport*. 2017;17(1):431-435.
5. Dorohov RN, Chernova VN. Integration of somatometric and functional indicators of children and

adolescents. *Izvestija Smolenskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2016;1(33):291-297. (In Russ.)

6. Ponomareva OV. Correlation between anthropometric and physiometric indicators of children. *Rossiiskij Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2015;60(4):162. (In Russ.)

7. Fedotova TK, Chtecov VP. Intra-group relationships of body size variability with puberty in school-age children. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Serija 23: Antropologija*. 2013;3:28-41. (In Russ.). <https://dlib.eastview.com/browse/doc/38973773>

8. Ghosh S, Dosaev T, Prakash J, Livshits G. Quantitative genetic analysis of the body composition and blood pressure association in two ethnically diverse populations. *American J. of Physical Anthropol.* 2017;162(4):701-714. <https://doi.org/10.1002/ajpa.23161>

9. Mel'nik VA. Constitutional features of the formation of morphofunctional indicators of physical development and puberty of urban schoolchildren. *Gomel', RB, GomGMU*; 2015. 224 p. (In Russ.)

10. Benitez-Hernández ZP. Body composition, nutritional status and diet in rural and urban Tarahumara schoolchildren in Chihuahua, México. *Nutricion Clinica Dietetica Hospitalaria*. 2014;34(2):71-79.

11. Boyne MS, Thame M, Osmond C. Growth, body composition, and the onset of puberty: longitudinal observations in Afro-Caribbean children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95(7):3194-3200. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0080>

12. Godina E. Secular trends in anthropometry. In: *Human Diversity: design for life: 9th International Congress of Physiological Anthropology. Proceedings. Delft, the Netherlands, 22-26 August 2008.* p. 43-47.

13. Salivon II. Changes in the physical type of the population of Belarus over the last Millennium. *Minsk, RB, Belaruskaja navuka*; 2011. 172 p. (In Russ.)

14. Salivon II, Mel'nik VA. Method for determining human body types based on a set of anthropometric indicators. *Chelovek i ego Zdorov'e. Nauchno-Prakt. Vestnik Kurskogo Gos. Med. Un-ta*. 2015;1:93-98. (In Russ.)

15. Alekseeva NT, Anohina ZhA, Korden AN. Features of anthropometric indicators of adolescents living in urban and rural ecology. *Zhurnal Anatomii i Gistopatologii*. 2015;4(3):19. (In Russ.). <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2015-4-3-19-19>

16. Ahmad NS, Kurbanova GV, Kalybaeva AM, Kerejbaeva GH, Sakieva ZZ, Zhaksybaeva GS. The impact of air pollution on the morphological and functional indicators of schoolchildren of Almaty. *Uspehi Sovrem. Estestvoznaniya*. 2015;1(3):443-446. (In Russ.)

17. Kuzmichev JuG, Bogomolova ES, Kaljuzhnyj EA, Shaposhnikova MV, Badeeva TV. et al. Informative value of regional and international standards for assessing the length and weight of children and adolescents. *Medicinskij Al'manah*. 2015;2(27):83-86. (In Russ.)

18. Chen Y, Zhang YT, Chen C, et al. [Update on pubertal development among primary school students in Shanghai, 2014]. *Zhonghua yu Fang yi xue za zhi [Chinese Journal of Preventive Medicine]*. 2016 Nov;50(11):971-975. <https://doi.org/10.3760/cma.j.isn.0253-9624.2016.11.010>

19. Hurbo TL. Secular Trends in the Primary Indicators of Physical Development in Children, Adolescents and Young People between the Ages of 4–18 from Minsk (from 1920s to 2000s). *International Journal of Anthropology*. 2015;30(3-4):207-224.

20. Kaverin AV, Zenkin AS, Shchanikina GI, Shchanikin AA. Impact of ecological factors on morphofunctional indicators of evolutive somatotype of girls of various nationalities. *Research J. of Pharmaceutical, Biolog. and Chemical Sciences*. 2016;7(2):624-631.

## Информация об авторе / Information About the Author

**Мельник Виктор Александрович**, д.б.н., доцент, декан факультета иностранных студентов учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0789-3054>; e-mail: [melnik76@tut.by](mailto:melnik76@tut.by)

**Viktor A. Melnik**, D.Sc. (Biology), Associate Professor, Dean of the Faculty for International Students of educational institution «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0789-3054>, e-mail: [melnik76@tut.by](mailto:melnik76@tut.by)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Мельник Виктор Александрович**  
e-mail: [melnik76@tut.by](mailto:melnik76@tut.by)

**Viktor A. Melnik**  
e-mail: [melnik76@tut.by](mailto:melnik76@tut.by)

*Received / Поступила в редакцию 10.12.2020*  
*Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021*  
*Accepted / Принята к публикации 19.03.2021*

УДК 616.9:578.834.1:616.15-006.6]-036  
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-4>

## Предикторы неблагоприятного исхода инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

© М. М. Шепетько<sup>1</sup>, И. А. Искров<sup>1</sup>, И. Ю. Лендина<sup>1</sup>, И. О. Стома<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить влияние онкогематологической патологии, а также роль химиотерапии в отношении течения инфекции COVID-19 у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани.

**Материал и методы.** Выполнено проспективное когортное исследование, включающее 66 пациентов с онкогематологической патологией и подтвержденной инфекцией COVID-19, находящихся на лечении в период с марта по сентябрь 2020 года в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

**Результаты.** Преобладающее большинство пациентов с гематологической патологией и инфекцией COVID-19 имели диагноз: «Множественная миелома» — 25 (37,8 %) человек. Самый высокий коэффициент летальности зафиксирован у пациентов с диагнозом множественной миеломы и острого лейкоза (21 и 12 % соответственно). Статистически значимым фактором неблагоприятного исхода у пациентов онкогематологического профиля является хроническая болезнь почек 4–5-й стадии ( $p < 0,05$ , точный критерий Фишера; 0,01). Наличие ишемической болезни сердца, сахарного диабета и другой патологии не влияло на исход. Не выявлено влияние предшествующего проведения полихимиотерапии в сроки менее 1 месяца (ОР — 1,15; 95 % ДИ 0,66–2,0) и менее 3 месяцев (ОР — 0,94; 95 % ДИ 0,53–1,65) на риск летального исхода инфекционного процесса у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани. Статистически значимыми факторами летального исхода у пациентов с онкогематологическими заболеваниями являются возраст более 60 лет (ОР — 1,8; 95 % ДИ 1,01–3,28) и стадия прогрессии по основному заболеванию (ОР — 2,8; 95 % ДИ 1,9–4,0).

**Заключение.** В представленном исследовании установлены предикторы летального исхода при COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями: возраст старше 60 лет и стадия прогрессии основного заболевания. При этом самый высокий коэффициент летальности при COVID-19 был зафиксирован у пациентов с диагнозом множественной миеломы и острого лейкоза (21 и 12 % соответственно). Из всех проанализированных факторов коморбидности статистическую значимость в отношении неблагоприятного исхода показала хроническая болезнь почек 4-5-й стадии.

**Ключевые слова:** онкогематологические заболевания, полихимиотерапия, COVID-19.

**Вклад авторов:** Шепетько М.М., Искров И.А., Лендина И.Ю., Стома И.О.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение 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:** Шепетько ММ, Искров ИА, Лендина ИЮ, Стома ИО. Предикторы неблагоприятного исхода инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(1):27–34. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-4>

## Predictors of adverse COVID-19 outcomes in patients with oncohematological diseases

© Maryia M. Shapetska<sup>1</sup>, Igor A. Iskrov<sup>1</sup>, Irina Yu. Lendina<sup>1</sup>, Igor O. Stoma<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Minsk Scientific and Practical Center of Transplantology, Surgery and Hematology, Minsk, Republic of Belarus,

<sup>2</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the impact of oncohematological pathology, as well as the role of chemotherapy in relation to the course of COVID-19 infection in patients with neoplastic diseases of hematopoietic tissue.

**Material and methods.** We performed a prospective cohort study including 66 patients with oncohematological pathology and confirmed COVID-19 infection who underwent treatment at the SI “Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology” from March to September 2020.

**Results.** The overwhelming majority of patients with hematological pathology and COVID-19 infection were diagnosed with multiple myeloma (MM) — 25 (37.8 %). The highest mortality rate was recorded in patients with multiple myeloma and acute leukemia (21 % and 12 %, respectively). Stage 4–5 chronic kidney disease ( $p < 0.05$ , Fisher’s exact test; 0.01) is a statistically significant factor of adverse outcomes in patients with oncohematological diseases. The presence of coronary artery disease, diabetes mellitus or other pathology did not affect the outcome. We found no effect of previous polychemotherapy performed within the time of less than a month (HR 1.15; 95 % CI 0.66–2.0) and less than 3 months (HR 0.94 %; 95% CI 0.53–1.65) on the risk of the fatal outcome of the infection in patients with neoplastic diseases of hematopoietic tissue. Age over 60 (HR 1.8; 95 % CI 1.01–3.28) and the stage of progression according to the underlying disease (HR 2.8; 95 % CI 1.9–4.0) were statistically significant factors of the fatal outcome in patients with oncohematological diseases.

**Conclusion.** The presented study has determined the predictors of the fatal outcome in COVID-19 patients with oncohematological diseases: age over 60 and the stage of progression of the underlying disease. At the same time, the highest mortality rate in COVID-19 was recorded in patients with multiple myeloma and acute leukemia (21 % and 12 %, respectively). Among all the analyzed comorbidity factors, stage 4–5 chronic kidney disease had a statistical significance for adverse outcomes.

**Key words:** oncohematological diseases, polychemotherapy (PCT), COVID-19 infection.

**Author contributions:** Shapetska M.M., Iskov I.A., Lendina I.Yu., Stoma I.O. were in charge of research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**For citation:** Shapetska MM, Iskov IA, Lendina IYu, Stoma IO. Predictors of adverse COVID-19 outcomes in patients with oncohematological diseases. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(1):27–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-4>

## Введение

Инфекционные осложнения у пациентов онкогематологического профиля - одна из наиболее частых причин смерти. В связи с нарушениями в иммунной системе, связанными с проявлениями основного заболевания и проведением специфической терапии, на фоне развития синдрома вторичного иммунодефицита данная категория пациентов подвержена высокому риску инфицирования в период пандемии COVID-19. Инфекция COVID-19 может иметь прямые и косвенные прогностические последствия для онкопациентов. Прямые представляют собой тяжелые или смертельные осложнения, косвенные — задержки в лечении рака или госпитализации, которые могут затруднить эффективность терапии и привести к ухудшению состояния по основному заболеванию или даже смерти. Имеется крайне мало систематизированных данных о течении и исходах инфекции COVID-19 у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани. По данным китайских авторов, онкологические пациенты, инфицированные SARS-CoV-19, имеют тяжелые клинические проявления и зачастую неблагоприятный исход [1]. Недостаточно ис-

следований проведено по выявлению факторов риска смертельного исхода, влияния предшествующей химиотерапии. Jing Ju и соавторы опубликовали ретроспективный анализ 1524 пациентов с онкопатологией, которые были госпитализированы в университетскую больницу Уханя, и сообщили о частоте заболеваемости и исходе COVID-19 среди этих пациентов [2]. Пациенты с онкологией имели более высокий риск инфицирования SARS-CoV-2 (2,31; 95 % ДИ 1,89–3,02) по сравнению с общей популяцией. Этот риск повышен как у пациентов с активным противоопухолевым лечением, так и без него [2]. В работе российских авторов к факторам неблагоприятного исхода течения COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями относятся: пожилой возраст, плохой соматический статус (ECOG 3–4), рецидив или прогрессия гемобластоза и онкологических заболеваний, нозологическая принадлежность к острым лейкозам [3]. В исследовании, посвященном определению показателя летальности больных с COVID-19 в больничной системе Нью-Йорка (V. Mehta, S. Goel, R. Kabarriti и др.), из 218 пациентов с онкологическими заболеваниями и COVID-19 61 (28 %) умер от COVID-19

с коэффициентом летальности (CFR) 37 % (20/54) от гематологических злокачественных новообразований и 25 % (41/164) — от солидных злокачественных новообразований. Повышенная летальность была в значительной степени связана с пожилым возрастом, множественными сопутствующими заболеваниями, необходимостью в поддержке интенсивной терапии и повышенными уровнями D-димера, лактатдегидрогеназы и лактата в многомерном анализе. Скорректированные по возрасту коэффициенты летальности у больных раком по сравнению с пациентами без рака в Нью-Йорке показали значительное увеличение летальности среди больных раком [4].

В исследовании M. Dai, D. Liu, M. Liu и соавт. участвовали 105 пациентов с онкологическими заболеваниями и 536 неонкологических пациентов соответствующего возраста с подтвержденным COVID-19. Результаты показали, что пациенты с COVID-19, страдающие раком, имеют более высокий риск всех тяжелых исходов. Пациенты с гематологическим раком, раком легких или с метастатическим раком (стадия IV) имели самую высокую частоту тяжелых событий. У пациентов с неметастатическим раком частота тяжелых состояний была такая же, как у пациентов без рака [5].

В работе A. Chari, M. Samur, J. Martinez-Lopez определены клинические особенности, связанные с исходом COVID-19 при множественной миеломе. В исследовании описаны исходные характеристики и данные об исходах инфекции COVID-19 у 650 пациентов с плазматическими клеточными заболеваниями, собранные Международным миеломным обществом. 33 % пациентов умерли, со значительной географической вариабельностью, от 27 до 57 % госпитализированных пациентов. Однофакторный анализ выявил возраст, стадию 3 по Международной системе стадий (ISS3), заболевание высокого риска, почечную недостаточность, неоптимальный контроль миеломы (активное или прогрессирующее заболевание) и одно или несколько сопутствующих заболеваний в качестве факторов риска более высоких показателей смертности. Ни трансплантация в анамнезе, в том числе в течение года после диагностики COVID-19, ни другие методы лечения против ММ не были связаны с результатами. Многофакторный анализ показал, что только возраст, миелома высокого риска, заболевание почек и неоптимальный контроль ММ оставались независимыми

предикторами неблагоприятного исхода инфекции COVID-19 [6].

В исследовании J.M. Sanchez-Pina, M.R. Rodriguez, N.C. Quismondo были проанализированы данные 39 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 и гематологическими злокачественными новообразованиями. Клинические характеристики и исходы сравнивали с контрольной группой из 53 нераковых пациентов с COVID-19. Наиболее частыми гематологическими заболеваниями были лимфома (30 %) и множественная миелома (30 %). Пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями имели значительно более высокий уровень смертности по сравнению с пациентами, не страдающими раком (35,9 % против 13,2 %;  $p = 0,003$  (ОШ — 6,652)). Наихудший результат наблюдался у пациентов с хроническим лимфолейкозом. Только возраст  $> 70$  лет и С-реактивный белок  $> 10$  мг/дл при поступлении был связан с более высоким риском смерти (ОШ — 34,86,  $p = 0,003$  и ОШ — 13,56,  $p = 0,03$  соответственно). Активная химиотерапия, вирусная нагрузка и терапия COVID-19 не были предикторами исхода.

## Цель исследования

Оценить влияние онкогематологической патологии, а также роль химиотерапии в отношении течения инфекции COVID-19 у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани.

## Материал и методы

Выполнено проспективное когортное исследование, включающее 66 пациентов с онкогематологической патологией и подтвержденной инфекцией COVID-19, находившихся на лечении в период с марта по сентябрь 2020 года в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». Верификация инфекции, вызванной SARS-CoV-19, проводилась методом ПЦР мазка слизистой оболочки рото- и носоглотки в режиме реального времени. Показаниями для проведения диагностики COVID-19 являлись: лихорадка с признаками поражения легочной ткани (кашель, одышка, снижение оксигенации и др.) или повышение температуры, необъяснимое другими причинами, исчезновение вкуса и обоняния. Диагностика ковид-ассоциированного поражения легочной ткани осуществлялась методом компьютерной томографии. Исходы были определены следующим образом: 1) жив, 2) умер.

Статистическая обработка проводилась в программе «Statistica», 10.0 с использованием отношения рисков (ОР), непараметрических методов анализа (точный критерий Фишера для малых выборок, метод Хи-квадрат).

### Результаты и обсуждение

За период наблюдения у 66 пациентов онкогематологического профиля была диагностирована COVID-19-инфекция. Соотношение мужчин (34) и женщин (32) = 1:1. Возраст пациентов — от 21 года до 88 лет. Медиана возраста — 62,4 года. Клинико-де-

мографические характеристики исследуемой группы представлены в таблице 1. Наиболее частым диапазоном, при котором наряду с онкогематологической патологией была подтверждена COVID-19-инфекции, является возрастная категория пациентов > 60 лет. Также у категории пациентов в возрасте старше 60 лет зафиксирован самый высокий коэффициент летальности. Исходы в различных возрастных группах пациентов с онкогематологическими заболеваниями и инфекцией COVID-19 представлены на рисунке 1 и в таблице 2.

Таблица 1. Демографические показатели группы пациентов с онкогематологическими заболеваниями и инфекцией COVID-19

Показатели		Всего, n (%)	Выжившие, n (%)	Умершие, n (%)
Всего пациентов		66	34 (51,5)	32 (48,5)
Пол:	мужской	34 (51)	18 (53)	16 (50)
	женский	32 (49)	16 (47)	16 (50)

Таблица 2. Возрастное распределение пациентов с онкогематологическими заболеваниями и инфекцией COVID-19

Возраст	Всего, n (%)	Умерли, n (%)	Коэффициент летальности, CFR, %
20–40	6 (9,2)	1 (16)	1,5
40–50	9 (13,6)	4 (50)	6
50–60	13 (19,7)	4 (52)	6
60–70	17 (25,7)	9 (53)	13
> 70	21 (31,8)	14 (66)	21

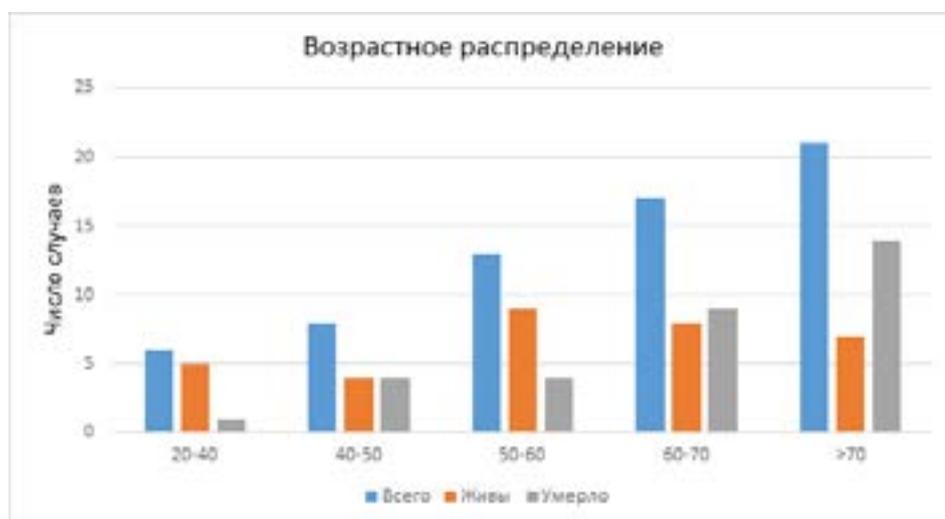


Рисунок 1. Исходы в различных возрастных группах пациентов с онкогематологическими заболеваниями и инфекцией COVID-19

Преобладающее большинство пациентов с гематологической патологией и COVID-19-инфекцией имели диагноз: «Множественная миелома» (ММ) — 25 (37,8 %) человек. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) выявлен у 7 (10,6 %), неходжкинская лимфома (НХЛ) — у 6 (9 %), хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ и ПМФ) — у 14 (10,6 %), острый лейкоз (ОЛ) — у 13 (19,7 %), миелодиспластический синдром (МДС) — у 5 (7,6 %) пациентов, апластическая анемия (АА) — у 2 (3 %) и аутоиммунная

гемолитическая анемия (АИГА) — у 1 (1,5 %) пациента. Нозологические характеристики группы пациентов с онкогематологическими заболеваниями и COVID-19-инфекцией представлены в таблице 3. Самый высокий коэффициент летальности зафиксирован у пациентов с диагнозом множественной миеломы и острого лейкоза (21 и 12 % соответственно). Исходы в различных нозологических группах пациентов с онкогематологическими заболеваниями и инфекцией COVID-19 представлены на рисунке 2.

Таблица 3. Нозологические характеристики группы пациентов онкогематологического профиля с COVID-19-инфекцией

Нозологические характеристики	Всего, n (%)	Умершие, n (%)	Коэффициент летальности, CFR (%)
ОЛ	13 (19,7)	8 (61,5)	12
ММ	25 (37,8)	14 (56)	21
ХЛЛ	7 (10,6)	2 (29)	3
НХЛ	6 (9,0)	2 (33,3)	3
МДС	5 (7,6)	3 (60)	4,5
ХМПЗ	7 (10,6)	3 (43)	4,5
АА	2 (3,0)	—	—
АИГА	1 (1,5)	—	—

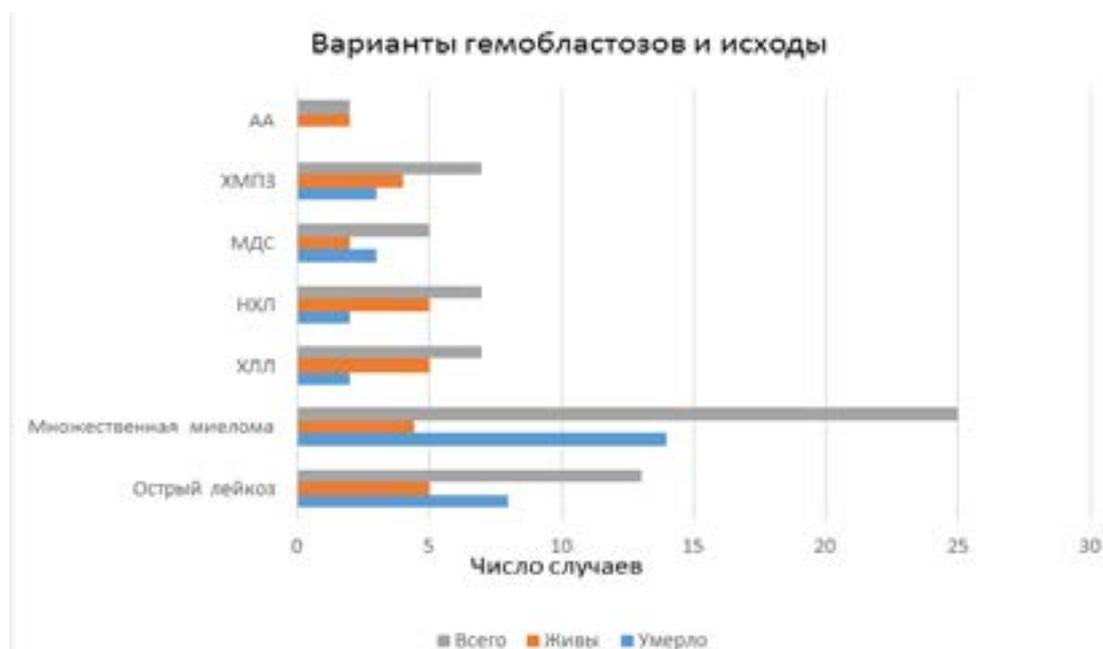


Рисунок 2. Исходы в различных нозологических группах пациентов с онкогематологическими заболеваниями и инфекцией COVID-19

Различные формы ишемической болезни сердца (ИБС) являются самой часто встречающейся сопутствующей патологией у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и COVID-19-инфекцией — 42 (63,6 %) человека. Коморбидный статус пациентов представлен в таблице 4.

Статистически значимым фактором неблагоприятного исхода у пациентов он-

когематологического профиля является хроническая болезнь почек (ХБП) 4–5-й стадии ( $p < 0,05$ , точный критерий Фишера — 0,01). Наличие сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета и другой онкопатологии не влияло на исход.

Таблица 4. Коморбидный статус группы пациентов

Коморбидный статус	Умерли, n (%)	Точный критерий Фишера	p
Сердечно-сосудистая патология	24	0,077	> 0,05
Сахарный диабет	5	0,9	> 0,05
Другая онкопатология	2	1,0	> 0,05
ХБП	10	0,01	<b>&lt; 0,05</b>

42 (63,6 %) пациента получали курсы специфической терапии с применением различных видов препаратов в зависимости от нозологии основного заболевания: ингибиторы протеасом (комбинации с бортезомибом и/или леналидомидом) у пациентов с ММ; курсы ПХТ с применением цитарабина у пациентов с ОЛ; моноклональные антитела (ритуксимаб) у пациентов с ХЛЛ и НХЛ, гипометилирующие агенты (децитабин, азацитидин) у пациентов с МДС, а также ГКС.

Не выявлено влияния предшествующего проведения ПХТ в сроки менее 1 месяца (ОР — 1,15; 95 % ДИ 0,66–2,0) и менее 3

месяцев (ОР — 0,94; 95 % ДИ 0,53–1,65) на риск смертельного исхода инфекционного процесса у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани.

Статистически значимыми факторами смертельного риска у пациентов с онкогематологическими заболеваниями являются возраст > 60 лет (ОР — 1,8; 95% ДИ 1,01–3,28) и стадия прогрессия по основному заболеванию (ОР — 2,8; 95 % ДИ 1,9–4,0). Факторы риска смертельного исхода у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и COVID-19 представлены в таблице 5.

Таблица 5. Факторы риска смертельного исхода у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и COVID-19

Фактор риска	Умершие, n (%)	Коэффициент летальности CFR (%)	Риск смерти, ОР	95% ДИ, нижняя граница	95% ДИ, верхняя граница
<b>Возраст &gt; 60</b>	23 (71)	34	<b>1,8</b>	<b>1,005</b>	<b>3,28</b>
ПХТ < 1 месяца	21 (50)	31	1,15	0,66	2,0
ПХТ < 3 месяцев	15 (55)	22	0,94	0,53	1,65
Стадия заболевания					
Начало	7 (41)	10	0,8	0,4	1,5
<b>Прогрессия</b>	14 (100)	21	<b>2,8</b>	<b>1,9</b>	<b>4,0</b>
Стабильное	11 (31)	16	0,52	0,3	0,9

**Выводы**

1. У пациентов онкогематологического профиля COVID-19-инфекция сопряжена с тяжелым течением и высокой летальностью (48 %).

2. Наиболее частой патологией, ассоциированной с COVID-19-инфекцией, является множественная миелома (37,8 % пациентов).

3. Наиболее высокий коэффициент летальности наблюдается у пациентов с множественной миеломой и острыми лейкозами (21 и 12 % соответственно).

4. Факторами риска смертельного исхода COVID-19-инфекции у пациентов с онкогематологическими заболеваниями являются возраст > 60 (ОР — 1,8; 95% ДИ 1,01–3,28) и стадия прогрессии по гемобластозу (ОР — 2,8; 95 % ДИ 1,9–4,0).

5. Летальность в группах пациентов, получающих ПХТ в сроки от 1 до 3 месяцев до начала COVID-19-инфекции, и в группе пациентов без проведения ПХТ значимо не различалась.

**Список литературы**

1. Kunyu Yang, Yuhan Sheng, Chaolin Huang, Yang Jin. Clinical characteristics, outcomes and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncology*. 2020 July;21(7). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30310-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30310-7)

2. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol*. 2020 Jul 1;6(7):1108-1110. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0980>

3. Барях EA, Кочнева ОЛ, Мисюрин ЕН и др. Ведение онкогематологических больных с новой коронавирусной инфекцией: опыт Городской клинической больницы №52. *Современная Онкология*. 2020;22(2):28–32. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200207>

4. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, Cole D, Goldfinger M, Acuna-Villaorduna A et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov*. 2020 Jul;10(7):935-941. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0516>

5. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*. 2020 Jun;10(6):783-791. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0422>

6. Chari A, Samur MK, Martinez-Lopez J, Cook G, Biran N, Yong K et al. Clinical features associated with COVID-19 outcome in multiple myeloma: first results from the International Myeloma Society data set. *Blood*. 2020 Dec 24;136(26):3033-3040. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008150>

7. Sanchez-Pina JM, Rodríguez Rodríguez M, Castro Quismondo N, Gil Manso R, Colmenares R, Gil Alos D et al. Clinical course and risk factors for mortality from COVID-19 in patients with haematological malignancies. *Eur J Haematol*. 2020 Nov;105(5):597-607. <https://doi.org/10.1111/ejh.13493>

8. Baryakh EA, Kochneva OL, Misyurina EN et al. Maintenance oncohematological patients and new coronavirus infection: experience of the City Clinical Hospital No. 52. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(2):28–32. (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200207>

1. Kunyu Yang, Yuhan Sheng, Chaolin Huang, Yang Jin. Clinical characteristics, outcomes and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncology*. 2020 July;21(7). [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30310-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30310-7)

2. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol*. 2020 Jul 1;6(7):1108-1110. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0980>

3. Baryakh EA, Kochneva OL, Misyurina EN et al. Maintenance oncohematological patients and new coronavirus infection: experience of the City Clinical Hospital No. 52. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(2):28–32. (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200207>

4. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, Cole D, Goldfinger M, Acuna-Villaorduna A et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov*. 2020 Jul;10(7):935-941. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0516>

5. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*. 2020 Jun;10(6):783-791. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0422>

6. Chari A, Samur MK, Martinez-Lopez J, Cook G, Biran N, Yong K et al. Clinical features associated with COVID-19 outcome in multiple myeloma: first results from the International Myeloma Society data set. *Blood*. 2020 Dec 24;136(26):3033-3040. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008150>

7. Sanchez-Pina JM, Rodríguez Rodríguez M, Castro Quismondo N, Gil Manso R, Colmenares R, Gil Alos D et al. Clinical course and risk factors for mortality from COVID-19 in patients with haematological malignancies. *Eur J Haematol*. 2020 Nov;105(5):597-607. <https://doi.org/10.1111/ejh.13493>

8. Baryakh EA, Kochneva OL, Misyurina EN et al. Maintenance oncohematological patients and new coronavirus infection: experience of the City Clinical Hospital No. 52. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(2):28–32. (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200207>

**Информация об авторах / Information About the Authors**

**Шепетько Мария Михайловна**, врач-гематолог гематологического отделения ГУ «Минский науч-

**Maryia M. Shapetska**, hematologist at the Department of Hematology of the SI «Minsk Scientific

но-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»; ORCID: [https:// orcid.org/0000-0002-1223-9161](https://orcid.org/0000-0002-1223-9161)

**Искров Игорь Александрович**, к.м.н., доцент, заведующий отделом онкогематологии ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»; ORCID: [https:// orcid.org/0000-0002-6147-3870](https://orcid.org/0000-0002-6147-3870)

**Лендина Ирина Юрьевна**, к.м.н., заведующий гематологическим отделением № 3 ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»; ORCID: [https:// orcid.org/0000-0002-4967-3156](https://orcid.org/0000-0002-4967-3156)

**Стома Игорь Олегович**, д.м.н., доцент, ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: [rektor@gsmu.by](mailto:rektor@gsmu.by); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>, e-mail: [rektor@gsmu.by](mailto:rektor@gsmu.by)

and Practical Center of Transplantology, Surgery and Hematology»; ORCID: [https:// orcid.org/0000-0002-6147-3870](https://orcid.org/0000-0002-6147-3870)

**Igor A. Iskrov**, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Unit of Oncohematology of the SI «Minsk Scientific and Practical Center of Transplantology, Surgery and Hematology»; ORCID: [https:// orcid.org/0000-0002-4967-3156](https://orcid.org/0000-0002-4967-3156)

**Irina Yu. Lendina**, Cand. Sc. (Medicine), Head of the Department of Hematology No.3 of the SI «Minsk Scientific and Practical Center of Transplantology, Surgery and Hematology»; ORCID: [https:// orcid.org/0000-0002-4967-3156](https://orcid.org/0000-0002-4967-3156)

**Igor O. Stoma**, D.Sc. (Medicine), Associate Professor, Rector of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>, e-mail: [rektor@gsmu.by](mailto:rektor@gsmu.by)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Стома Игорь Олегович**  
e-mail: [rektor@gsmu.by](mailto:rektor@gsmu.by)

**Igor O. Stoma**  
e-mail: [rektor@gsmu.by](mailto:rektor@gsmu.by)

*Received / Поступила в редакцию 25.01.2021*  
*Revised / Поступила после рецензирования 29.01.2021*  
*Accepted / Принята к публикации 19.03.2021*

УДК 632.953.1

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-5>

## Влияние совместного применения септомирин и хлоргексидина на бактериальную обсемененность гнойных ран

© С. Д. Федянин

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

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить МПК90 наиболее часто используемых антисептиков для основных представителей микрофлоры гнойных ран и влияние наиболее эффективных *invitro* антисептиков на обсемененность раневой поверхности у пациентов с гнойными ранами.

**Материал и методы.** Бактериологические исследования по определению уровня МПК90 антисептических лекарственных средств выполнены на 70 клинических изолятах. Клинические исследования по определению уровня бактериальной обсемененности раневой поверхности выполнены у 30 пациентов с инфицированными ранами.

**Результаты.** Установлено, что наибольшей активностью в отношении ведущих представителей микрофлоры гнойных ран в нашем регионе обладают септомирин и 0,02 % хлоргексидина биглюконат. При совместном применении септомирин и хлоргексидина бактериальная обсемененность ран снижалась ниже критического уровня уже на 2-е сутки после хирургической обработки ( $p < 0,01$ ), в то время как при использовании только септомирин это происходило лишь на 5-е сутки ( $p < 0,01$ ), а хлоргексидина — на 6-е сутки ( $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Комбинированное применение септомирин и 0,02% хлоргексидина биглюконата характеризуется высокой клинической эффективностью при местном лечении гнойных ран в 1-й фазе раневого процесса.

**Ключевые слова:** гнойная рана, инфекция, антисептик, септомирин, хлоргексидин, бактериальная обсемененность.

**Вклад авторов:** Федянин С.Д.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Федянин С.Д. Влияние совместного применения септомирин и хлоргексидина на бактериальную обсемененность гнойных ран. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(1):35–40. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-5>

## Influence of the combined use of septomyrin and chlorhexidine on bacterial load of purulent wounds

© Siarhei D. Fedzianin

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

### ABSTRACT

**Objective:** to study the MIC90 of the most commonly used antiseptics for the main representatives of the microflora of purulent wounds and to study the influence of the most effective *in vitro* antiseptics on the bacterial load of the wound surface in patients with purulent wounds.

**Material and methods.** Bacteriological studies determining the MIC90 values of antiseptic drugs were performed on 70 clinical isolates. Clinical studies determining the level of the bacterial load of the wound surface were performed in 30 patients with purulent wounds.

**Results.** Septomyrin and 0.02 % chlorhexidine bigluconate have been found to be the most active drugs against the main representatives of the microflora of purulent wounds in our region. In the combined use of septomyrin and chlorhexidine, the bacterial load of the wounds decreased below the critical level already 2 days after surgical debridement ( $p < 0.01$ ), while in the single application of septomyrin, this had occurred only by the fifth day ( $p < 0.01$ ), and chlorhexidine — by the sixth day ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** The combined use of septomyrin and 0.02 % chlorhexidine bigluconate is characterized by high clinical effectiveness in the local treatment of purulent wounds during the first phase of the wound healing process.

**Key words:** purulent wound, infection, antiseptic, septomyrin, chlorhexidine, bacterial load.

**Author contributions:** research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** author declares no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**For citation:** Fedzianin SD. Influence of the combined use of septomyrin and chlorhexidine on bacterial load of purulent wounds. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(1):35-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-5>

## Введение

Несмотря на значительные успехи в клинической медицине, проблема оказания помощи пациентам с хирургическими инфекциями кожи и мягких тканей остается актуальной, требующей расхода большого количества финансовых средств [1]. Основными возбудителями инфекционных процессов у пациентов хирургических стационаров являются стафилококки, энтеробактерии и синегнойная палочка. Данные представители микробиоты обладают высокой резистентностью к антибактериальным и антисептическим лекарственным средствам [2, 3].

В настоящее время разработаны и внедрены в практическое здравоохранение новые эффективные антисептики с широким спектром антимикробной активности. Но ряд «старых» лекарственных средств по-прежнему характеризуется мощным воздействием на микробиоту [4, 5].

Для местного лечения гнойных ран достаточно давно в клинической практике применяется 3% раствор перекиси водорода, 0,02% раствор хлоргексидина биглюконата, диоксидин. Данные антисептические лекарственные средства и сегодня обладают мощным воздействием на микробиоту [1, 6]. Достаточно широко используются антисептики, разработанные позже, такие как септомирин (мирамистин) и мукосанин [7].

Септомирин (0,01 % водный раствор мирамистина) — антисептик, который оказывает противовирусный и бактерицидный эффекты. Действие распространяется на грамположительную и грамотрицательную, аэробную и анаэробную, образующую споры и не образующую споры микрофлору в виде монокультур и ассоциаций, включая нозокомиальные штаммы с множественной устойчивостью к антимикробным средствам. Наиболее высокой чувствительностью к септомирину обладают: грамположительные микроорганизмы (стафилококки, стрептококки), грамотрицательные микроорганизмы (нейссерии, эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, вибрионы, блед-

ная трепонема, коринебактерия дифтерии), грибы (кандиды, *Trichophyton rubrum*, *Microsporum lanosum*, *Aspergillus niger*) [7].

Активными компонентами препарата «Мукосанин» являются полигексаметиленбигуанид гидрохлорид, феноксиэтанол. Препарат оказывает выраженное бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии. К нему чувствительны возбудители нозокомиальных инфекций, дрожжеподобные грибы, вирус простого герпеса [8].

Для эффективного местного лечения хирургических инфекций кожи и мягких тканей нужно применять наиболее активные лекарственные средства. Для этого необходимо оценивать их активность *in vitro*. Уровень этой активности характеризует такой показатель, как минимальная подавляющая концентрация (МПК). Она представляет собой наименьшую концентрацию антибиотика или антисептика, подавляющую видимый рост микроорганизма. Для установления МПК применяются методы серийных разведений антимикробных лекарственных средств в жидких и плотных питательных средах. МПК<sub>90</sub> — концентрация антисептического лекарственного средства, к которой чувствительны 90 % изолятов микробиоты, выделенной из ран. Для того, чтобы антисептик обладал высокой клинической эффективностью, его концентрация в ране должна превышать уровень МПК<sub>90</sub> для микрофлоры, высеянной из отделяемого раны [9].

Резистентность микроорганизмов к отдельным антимикробным препаратам может сильно варьировать, в связи с чем ее нужно определять для изолятов микроорганизмов, выделенных в конкретных отделениях стационара [1, 10].

## Цель исследования

Изучить МПК<sub>90</sub> наиболее часто используемых антисептиков для основных представителей микрофлоры гнойных ран и влияние наиболее эффективных *in vitro* антисептиков на обсемененность раневой поверхности у пациентов с гнойными ранами.

## Материал и методы

Бактериологические исследования по определению уровня МПК<sub>90</sub> антисептических лекарственных средств выполнены на 70 клинических изолятах. Их чистые культуры были выделены из гнойных ран. Клинические исследования по определению уровня бактериальной обсемененности раневой поверхности выполнены у 30 пациентов с инфицированными ранами.

Раневые дефекты возникли после хирургической обработки флегмон — 20 (66,6 %), после ампутаций сегментов нижних конечностей — 8 (26,6 %), после травм — 2 (6,6 %). У 17 (56,6 %) пациентов гнойно-воспалительный процесс протекал на фоне сахарного диабета. Все пациенты находились на госпитализации в клинике госпитальной хирургии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» в 2018–2019 годах.

Пациенты были распределены на три группы по 10 человек в зависимости от вида антисептика, которым ежедневно обрабатывалась рана, начиная с момента хирургической обработки.

1-я группа — 2 мужчин, 8 женщин. Средний возраст —  $67 \pm 4,3$  года. Площадь ран —  $47,6 \pm 5,4$  см<sup>2</sup>. Рана обрабатывалась 0,02 % раствором хлоргексидина биглюконата. По мере высыхания повязки она орошалась хлоргексидином.

2-я группа — 5 мужчин, 5 женщин. Средний возраст —  $62,5 \pm 1,9$  года. Площадь ран —  $50,7 \pm 3,4$  см<sup>2</sup>. Рана обрабатывалась раствором септомирин. По мере высыхания повязки она орошалась септомирином.

3-я группа — 3 мужчин, 7 женщин. Средний возраст —  $61,3 \pm 3,0$  года. Площадь ран —  $49,1 \pm 9,0$  см<sup>2</sup>. Рана обрабатывалась последовательно 0,02 % раствором хлоргексидина биглюконата и септомирином (0,01 % водным раствором мирамистина). Вначале на рану наносился 0,02 % раствор хлоргексидина биглюконата и выполнялась экспозиция 3 минуты. Рану осушивали. Затем на рану накладывалась повязка с септомирином. По мере высыхания повязки она орошалась септомирином.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, площади раневых дефектов ( $p > 0,05$ ).

Материал для исследования обсемененности раневых поверхностей забирался при хирургической обработке после выполнения некрэктомии и во время перевязок ежедневно. Раневое отделяемое забиралось тампоном из ваты. Тампон помещался для транспортировки в бактериологическую лабораторию в стерильную пробирку. Для выделения стафилококков применялся желточно-солевой агар, энтеробактерий — среда Эндо, псевдомонад — среда ЦПХ.

Определение видовой принадлежности проводилось в автоматическом режиме на микробиологическом анализаторе АТВ Expression «bioMerieux» с использованием тест-систем ID 32 STAPH — для стафилококков, ID 32 E — для энтеробактерий, ID 32 GN — для грамотрицательных палочек и разработанных нами тест-систем «ИД-ЭНТ» для энтеробактерий.

Для исследования уровня МПК антисептических лекарственных средств был применен метод серийных разведений в жидкой питательной среде (бульоне). Сначала был приготовлен основной раствор антисептика с его определенной концентрацией. Из этого раствора готовился ряд убывающих разведений антисептика, кратных двум, в лунках планшета со средой MuellerHinton. Затем в лунки добавляли  $10^5$ – $10^6$  бактериальных клеток исследуемого микроорганизма. В контрольной лунке содержалась питательная среда и культура. Планшет инкубировали в термостате в течение 24 часов. Затем определяли МПК. Выявляли последнюю лунку с прозрачной питательной средой. Концентрация антисептика в данной лунке являлась величиной МПК.

Уровень МПК<sub>90</sub> оценивали с использованием построения графической модели. На оси абсцисс откладывали полученные величины МПК, а на оси ординат — число штаммов, чувствительных к данной МПК антисептика. Построенные точки соединяли линией. Затем проводили горизонтальную линию от точки на оси ординат, которая соответствовала 90 % изолятов, чувствительных к исследуемому антисептику, до пересечения с графиком. Из точки пересечения опускали перпендикуляр до оси абсцисс. Полученное значение соответствовало МПК<sub>90</sub>.

Определение бактериальной обсемененности раневой поверхности выполняли по методике, разработанной В. Е. Родоманом [9]. С помощью бактериологической петли выполняли соскоб с поверхности раневого дефекта. Полученный материал сеяли на чашку Петри с кровавым агаром, разделенную на 4 сектора. В секторе 1 делали 40 штрихов петель. Петлю обжигали. Затем делали 4 штриха из сектора 1 в сектор 2 по питательной среде. Снова петлю обжигали. Манипуляцию повторяли два раза: делали штрихи петель из сектора 2 в 3 и из сектора 3 в 4. Инкубацию выполняли в термостате в течение суток. Подсчитывали микробные колонии, которые выросли в секторах. Бактериальную обсемененность раневой поверхности оценивали с использованием таблицы-стандарта. В ней описана зависимость степени бактериальной обсемененно-

сти от количества микробных колоний, которые выросли в секторах чашки.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения «Statistica», 10.0 и «Microsoft Office Excel», 2016. Для оценки равномерности распределения применялся расчет показателя Шапиро — Уилка.

Результаты выражали в процентах (%) —  $n$  (%), как средний арифметический показатель  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). Для оценки достоверности различий использовался показатель U Манна — Уитни. За критерий достоверности принималась величина  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Выделены 30 (42,8 %) изолятов семейства стафилококков, 20 изолятов (28,5 %) энтеробактерий, 20 изолятов (28,5 %) *P.aeruginosa*.

Из семейства стафилококков выделен *S.aureus*. Энтеробактерии были представлены следующими видами: *E.coli* — 6 изолятов (8,57 %), *K.pneumoniae* — 8 изолятов (11,43%), *P.mirabilis* — 3 изолята (4,28 %), *P.vulgaris* — 3 изолята (4,28 %).

Значения МПК<sub>90</sub> антисептических лекарственных средств представлены в таблице 1.

Таблица 1. МПК<sub>90</sub> антисептических лекарственных средств

Антисептик	МПК <sub>90</sub> (мкг/мл)		
	стафилококки	энтеробактерии	<i>P.aeruginosa</i>
Септомирин	16,0	15,2	32,0
Мукосанин	80,0	31,0	102,6
3 % перекись водорода	114,5	102,6	119,0
0,02 % хлоргексидина биглюконат	22,1	28,0	48,0
Диоксидин	120,8	78,1	112,5

Полученные результаты свидетельствуют о наибольшей активности септомирина и 0,02 % хлоргексидина биглюконата в отношении ведущих представителей микрофлоры гнойных ран в нашем регионе.

При совместном применении септомирина и хлоргексидина бактериальная обсемененность ран у пациентов снижалась с  $10^7$  (во время хирургической обработки) до  $10^4$  КОЕ/мл уже на 2-е сутки после хирургической обработки ( $p < 0,01$ ), в то время как при использовании только септомирина это происходило лишь на 5-е сутки ( $p < 0,01$ ), а хлоргексидина — на 6-е сутки ( $p < 0,01$ ).

Наше исследование подтвердило, что в настоящее время септомирин и 0,02% хлоргексидина биглюконат продолжают оставаться высокоэффективными антисептическими лекарственными средствами. Однако чувствительность к антисептикам может характеризоваться существенными отличиями в различных стационарах, профильных отделениях. Так, в исследованиях [11, 12] уровень МПК мирамистина для ведущих представителей микрофлоры варьировал в пределах 6,25–25 мкг/мл и 1–500 мкг/мл, а хлоргексидина — 4–16 мкг/мл [11]. По данным Багаевой В.В. и соавт. [13], мира-

мистин эффективен только в исходной концентрации — 0,01 %, а хлоргексидин даже в 10-кратном разведении. Исходя из этого, постоянно должен проводиться мониторинг чувствительности микрофлоры к антисептическим лекарственным средствам с последующей разработкой схем их рационального применения [1, 2, 9, 10].

## Заключение

1. В настоящее время септомирин и 0,02 % хлоргексидина биглюконат являются высокоэффективными антисептическими лекарственными средствами в нашем регионе.

2. Обработка ран комбинацией септомирина с 0,02 % раствором хлоргексидина биглюконата приводит к более быстрому снижению бактериальной обсемененности ниже критического уровня после хирургической обработки по сравнению с отдельным применением данных лекарственных средств.

3. Рекомендовано применять комбинацию септомирина и 0,02 % хлоргексидина биглюконата для местного лечения гнойных ран в 1-й фазе раневого процесса.

## Список литературы

1. Косинец АН, Косинец ВА, Стручков ЮВ. Инфекция в хирургии. Минск, РБ; 2012. 496 с.
2. Федянин СД, Окулич ВК, Конопелько ЕА, Коваленко АА, Криштопов ЛЕ, Сачек МГ, Соколовский ВО.

Сравнительный анализ этиологической структуры и чувствительности к антибиотикам основных возбудителей хирургических инфекций в стационарах города Витебска. Вестник ВГМУ. 2012;11(3):73-79.

3. Штанюк ЕА, Минухин ВВ, Ляпунов НА, Лысокобыла АА. Изучение антимикробной активности мазей, содержащих диоксидин, на стандартных штаммах основных возбудителей раневой инфекции [Электронный ресурс]. Universum: Медицина и фармакология. 2014;5(6). [дата обращения: 2020 Апр 21]. <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1292>
4. Попов ДА, Анучина НМ, Терентьева АА, Костюк ГВ, Блатун ЛА, Русанова ЕВ, Александрова ИА, Пхакадзе ТЯ, Богомолова НС, Терехова ЛП. Диоксидин: антимикробная активность и перспективы клинического применения на современном этапе. Антибиотики и химиотерапия. 2013;58(3-4):37-42.
5. Бледнов АВ. Результаты применения перевязочных средств «Комбиксин» и «Диосепт» в клинике (клинические испытания перевязочных средств). Рецепт. 2009;63(1):118-124.
6. Кузин МИ, Костюченко БМ. Раны и раневая инфекция. Москва; 1990. 591 с.
7. Долгин АС, Карчмит ЕВ, Хлусенков АА. Опыт применения антисептических лекарственных средств и современной инновационной разработки компании «Беласептика» - «Мукосанин» для профилактики нозокомиальных инфекций в условиях УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер» [Электронный ресурс]. Беласептика. 2015. [дата обращения: 2020 Апр 21]. <https://belaseptika.by/know/experience-in-the-application-of-antiseptic/>
8. Применение антисептических лекарственных средств в здравоохранении на фоне резистентности микроорганизмов к антибиотикам и современная инновационная разработка компании «Беласептика» - «Мукосанин» [Электронный ресурс]. Беласептика. 2018. [дата обращения: 2020 Апр 21]. <https://belaseptika.by/know/the-use-of-antiseptic-drugs-in-health-care-against-the-background-of-resistance-of-microorganisms-to/>
9. Косинец АН, Окулич ВК, Булавкин ВП. Антибактериальная терапия в гнойной хирургии. Витебск, РБ; 2002. 600 с.
10. Яковлев ВП, Яковлев СВ. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Москва, РФ; 2003. 1008 с.
11. Попов ДА, Анучина НМ. Сравнительная активность in vitro антисептических препаратов хлорексидина биглюконата и мирамистина в отношении представителей нозокомиальной микрофлоры. Бюллетень НЦССХ им. АН Бакулева РАМН. 2013;14(S6):214.
12. Дунаевский АМ, Кириченко ИМ. Клиническое обоснование использования препарата Мирамистин в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторной системы. Поликлиника. 2014;1:66-68.
13. Багаева ВВ, Попова ВМ, Пашкова ГС, Исаджанян КЕ, Никитин ВВ, Жиленков ЕЛ. Изучение эффективности и безопасности применения антимикробных средств. Исследования и практика в медицине. 2015;2(3):35-42.

## References

1. Kosinec AN, Kosinec VA, Struchkov JuV. Infekcija v hirurgii. Minsk, RB; 2012. 496 p. (in Russ.)
2. Fedjanin SD, Okulich VK, Konopel'ko EA, Kovalenko AA, Krishtopov LE, Sachek MG, Sokolovskij VO. Sravnitel'nyj analiz jetiologicheskoy struktury i chuvstvitel'nosti k antibiotikam osnovnyh vzbuditelej hirurgicheskikh infekcij v stacionarah goroda Vitebska. Vestnik VGMU. 2012;11(3):73-79. (in Russ.)
3. ShtanjukEA, MinuhinVV, LjapunovNA, LysokobylkaAA. Izuchenie antimikrobnoj aktivnosti mazej, sodержashhih dioksidin, na standartnyh shtammah osnovnyh vzbuditelej ranevoj infekcii [Jelektronnyj resurs]. Universum: Medicina i farmakologija. 2014;5(6). [data obrashhenija: 2020Apr21]. <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1292> (in Russ.)
4. Popov DA, Anuchina NM, Terent'evAA, Kostjuk GV, Blatun LA, Rusanova EV, Aleksandrova IA, Phakadze TJa, Bogomolova NS, Terehova LP. Dioksidin: antimikrobnaja aktivnost' i perspektivy klinicheskogo primenenija na sovremennom jetape. Antibiotiki i himioterapija. 2013;58(3-4):37-42. (in Russ.)
5. Blednov AV. Rezul'taty primenenija perevjazocznyh sredstv «Kombiksin» i «Diosept» v klinike (klinicheskije ispytanija perevjazocznyh sredstv). Recept. 2009;63(1):118-124. (in Russ.)
6. Kuzin MI, Kostjuchenok BM. Rany i ranevaja infekcija. Moskva; 1990. 591 p. (in Russ.)
7. Dolgin AS, Karchmit EV, Hlusenkov AA. Opyt primenenija antisepticheskikh lekarstvennyh sredstv i sovremennoj innovacionnoj razrabotki kompanii «Belaseptika» - «Mukosanin» dlja profilktikinozokomial'nyh infekcij v uslovijah UZ «Vitebskij oblastnoj klinicheskij onkologicheskij dispanser» [Jelektronnyj resurs]. Belaseptika. 2015. [data obrashhenija: 2020 Apr 21]. <https://belaseptika.by/know/experience-in-the-application-of-antiseptic/> (in Russ.)
8. Primenenie antisepticheskikh lekarstvennyh sredstv v zdravooxranenii na fone rezistentnosti mikroorganizmov k antibiotikam i sovremennaja innovacionnaja razrabotka kompanii «Belaseptika» - «Mukosanin» [Jelektronnyj resurs]. Belaseptika. 2018. [data obrashhenija: 2020 Apr 21]. <https://belaseptika.by/know/the-use-of-antiseptic-drugs-in-health-care-against-the-background-of-resistance-of-microorganisms-to/> (in Russ.)
9. Kosinec AN, Okulich VK, BulavkinVP. Antibakterial'naja terapija v gnojnoj hirurgii. Vitebsk, RB; 2002. 600 p. (in Russ.)
10. JakovlevVP, Jakovlev SV. Racional'naja antimikrobnaja farmakoterapija. Moskva, RF; 2003. 1008 p. (in Russ.)
11. Popov DA, Anuchina NM. Sravnitel'naja aktivnost' in vitro antisepticheskikh preparatov hlorgekisidina bigljukonata i miramistina v otnoshenii predstavitelej nozokomial'noj mikroflory. Bjulleten' NCCSSH im. AN Bakuleva RAMN. 2013;14(S6):214. (in Russ.)
12. Dunaevskij AM, Kirichenko IM. Klinicheskoe obosnovanie ispol'zovanija preparata Miramistin v terapii infekcionno-vospalitel'nyh zabolevanij respiratornoj sistemy. Poliklinika. 2014;1:66-68. (in Russ.)
13. Bagaeva VV, Popova VM, Pashkova GS, Isadzhanjan KE, Nikitin VV, Zhilenkov EL. Izuchenie jeffektivnosti i bezopasnosti primenenija antimikrobnnyh sredstv. Issledovanija i praktika v medicine. 2015;2(3):35-42. (in Russ.)

## Информация об авторе / Information About the Author

**Федянин Сергей Дмитриевич**, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-4724>, e-mail: [fedyanin-1977@mail.ru](mailto:fedyanin-1977@mail.ru)

**Siarhei D. Fedzianin**, Candidate of Medical Science, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Hospital Surgery of the EE «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-4724>, e-mail: [fedyanin-1977@mail.ru](mailto:fedyanin-1977@mail.ru)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Федянин Сергей Дмитриевич**  
e-mail: [fedyanin-1977@mail.ru](mailto:fedyanin-1977@mail.ru)

**Siarhei D. Fedzianin**  
e-mail: [fedyanin-1977@mail.ru](mailto:fedyanin-1977@mail.ru)

*Received / Поступила в редакцию 17.07.2020*  
*Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021*  
*Accepted / Принята к публикации 19.03.2021*

УДК 617.586:616.379-008.64]:579.61

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-6>

## Взаимосвязь уровня микробной нагрузки с клиническими особенностями течения заболевания у пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы

© В. И. Сильвистрович<sup>1</sup>, А. А. Лызиков<sup>1</sup>, Ю. И. Ярец<sup>2</sup><sup>1</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь<sup>2</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** проанализировать клинические особенности течения заболевания у пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы (СДС) в зависимости от наличия в ранах монокультур и ассоциаций бактерий.

**Материал и методы.** Проведен сравнительный анализ параметров клинического течения заболевания и состояния ран пациентов (n = 76) в зависимости от наличия монокультур (группа 1, n = 32) и микробных ассоциаций (группа 2, n = 42). В перечень сравниваемых параметров в группах включали продолжительность течения СД, количество госпитализаций за год, достижение целевых уровней HbA1c (< 7,5 %), состояние грануляционной ткани раны.

**Результаты.** С увеличением длительности течения СД (от 5 до 15 лет), количества госпитализаций в течение года, ухудшением показателей углеводного обмена (HbA1c > 7,5 %) в сочетании с клиническими признаками начальных стадий раневой инфекции повышалась частота обнаружения смешанных культур бактерий.

**Заключение.** Установлены различия в длительности течения диабета, количестве проводимых в течение года госпитализаций, местном статусе ран пациентов, а также частоте достижения целевых значений HbA1c < 7,5 % в зависимости от выраженности микробной нагрузки.

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы, микрофлора ран, микробная нагрузка, хроническая рана.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение 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:** Сильвистрович ВИ, Лызиков АА, Ярец ЮИ. Взаимосвязь уровня микробной нагрузки с клиническими особенностями течения заболевания у пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(1):41-47. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-6>

## Correlation between the level of bacterial load and clinical characteristics of the course of the disease in patients with neuroischaemic diabetic foot

© Viktoriya I. Silvistrovich<sup>1</sup>, Alexey A. Lyzikov<sup>1</sup>, Yuliya I. Yarets<sup>2</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus<sup>2</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Objective:** to analyze the clinical characteristics of the course of the disease in patients with neuroischaemic diabetic foot depending on the presence of bacterial monocultures and associations in wounds.

**Material and methods.** We have performed a comparative analysis of the parameters of the clinical course of the disease and the condition of patients' wounds (n = 76) depending on the presence of monocultures (group 1, n = 32) and microbial associations (n = 42). The list of the compared parameters in the groups included the duration of diabetes, number of hospitalizations per year, achievement of target HbA1c levels (<7.5 %), condition of granulation tissue of wounds.

**Results.** With increased duration of the course of diabetes (from 5 to 15 years), higher number of hospitalizations per year, deteriorated carbohydrate metabolism (HbA1c > 7.5%) in combination with clinical signs of the initial stages of wound infection, the frequency rate of the detection of mixed bacterial cultures increased.

**Conclusion.** The work has found differences in the duration of the course of diabetes, the number of hospitalizations per year, local status of wounds in the patients, as well as the frequency of achieving the target levels of HbA1c < 7.5 %, depending on the severity of microbial load.

**Key words:** diabetic foot syndrome, wound microflora, microbial load, chronic wound.

**Author contributions:** study concept and design, collection of material and creation of a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, data discussion, review of publications on the topic of the article, review of critical content, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**For citation:** Silvestrovich VI, Lyzikov AA, Yarets YuI. Correlation between the level of bacterial load and clinical characteristics of the course of the disease in patients with neuroischaemic diabetic foot. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(1):41-47. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-6>

## Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из самых распространенных и инвалидизирующих эндокринных патологий. Вместе с повсеместным ростом заболеваемости увеличивается и число поздних осложнений СД, среди которых синдром диабетической стопы (СДС) является наиболее калечащим осложнением. СДС встречается, по данным разных авторов, у 4–30 % пациентов с СД [1]. С присоединением инфекции развиваются гнойно-некротические формы СДС, приводящие к ампутации стопы или нижней конечности. Нейроишемическая форма СДС характеризуется наиболее агрессивным и прогрессирующим течением, ее наличие повышает риск ампутации на 28 %, а смертность после ампутации в течение 5 лет достигает 50 %.

В многочисленных исследованиях продемонстрирована связь инфекционного процесса у пациентов с СДС с риском незаживления ран, ампутаций, ранней инвалидизации и смертности [2, 3, 4, 5]. Раневой процесс при СДС носит особый характер с наличием полимикробного спектра возбудителей и образованием бактериальных биопленок, снижающих эффективность лечения [6]. По данным некоторых авторов, качественный и количественный состав микроорганизмов ран взаимосвязан со степенью тяжести СД, формой гнойно-некротического процесса в ране [7]. Длительная терапия антимикробными препаратами широкого спектра действия, предшествующая госпитализации, а также хирургическое лечение являются предрасполагающими факторами к инфицированию стоп резистентными внутрибольничными штаммами, что значительно ухудшает прогноз заболевания [8].

На предварительном этапе исследования нами установлена качественная и количественная структура микрофлоры ран пациентов с нейроишемической формой СДС, которая характеризовалась преобладанием представителей грамположительной флоры (*Staphylococcus*, *Enterococcus*) — 53,5 % выделенных культур; грамотрицательные бактерии (*Enterobacterales*, неферментирующие бактерии — НФБ) составляли 46,5 % изолятов. В 43,2 % случаев микрофлора ран была представлена монокультурами, в 56,8 % — 2- и 3-компонентными ассоциациями. С одинаковой частотой (по 50 %) в видовой структуре монокультур встречались грамположительные (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *E. faecalis*) и грамотрицательные бактерии (НФБ, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*). В ассоциациях в основном количественно доминировали *Enterobacterales* (43 %). *Staphylococcus spp.* преобладали в 38 % ассоциаций. В 19,5 % случаев в ассоциациях в наибольшем количестве встречались НФБ (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*) [9].

## Цель исследования

С учетом литературных данных о связи уровня микробной нагрузки с развитием осложнений при СДС, а также проявлениями нарушений компенсации СД проанализировать клинические особенности течения заболевания у пациентов с СДС в зависимости от наличия в ранах монокультур и ассоциаций бактерий.

## Материал и методы

В исследование были включены 76 пациентов с СДС (46 мужчин и 30 женщин, средний возраст — 62,3 года (43; 82)), госпитали-

зированные в хирургическое отделение ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №3» за период 2016-2019 гг. При определении программы обследования пациентов руководствовались клиническими протоколами, действующим в Республике Беларусь [10], а также международными клиническими рекомендациями [11]. Оценка сосудистого статуса пациентов проводилась путем определения пульсации на магистральных артериях нижних конечностей, а также с помощью инструментальных методов (УЗИ и КТ артерий нижних конечностей). Локальная клиническая оценка раны проводилась по системе MEASURE, рекомендованной для оценки ран у пациентов с СД, и включала описание следующих ключевых параметров: M (Measure) — измерение раны (длина, ширина, глубина и площадь), E (Exudate) — количественные и качественные характеристики экссудата, A (Appearance) — внешний вид (основание раны, тип ткани и количество), S (Suffering) — болевой синдром (характер и интенсивность боли), U (Undermining) — деструкция (наличие подрывных краев раны и тунелирования), R (Reevaluate) — наблюдение (регулярный контроль всех параметров), E (Edge) — край (состояние краев раны и окружающей кожи) [12].

У пациентов принимали во внимание продолжительность течения СД, количество госпитализаций за год. Углеводный обмен у пациентов определяли по достижению целевых уровней гликированного гемоглобина (HbA1c), который принимали как < 7,5 %, учитывали возраст и наличие нейроишемической формы СДС [13].

Длительность СД менее 5 лет была у 34 % пациентов (n = 26), от 5 до 15 лет — у 42 % пациентов (n = 32), более 15 лет — у 23 % (n = 18). При анализе уровня гликированного гемоглобина преобладали пациенты с HbA1c свыше 7,5 % (n = 60, 81 %). У 12 пациентов уровень HbA1c определялся в диапазоне от 6,5 до 7,5 %. Однократно за год были госпитализированы 20 пациентов (26,3 %), два раза в год — 8 пациентов (10,5 %), три и более раз в год были госпитализированы 48 пациентов (63,2 %).

У всех пациентов на момент поступления было выполнено микробиологическое исследование раневого отделяемого. В зависимости от наличия в ранах монокультур и ассоциаций микроорганизмов всех пациентов разделили на 2 группы. Группу 1 составили пациенты, у которых из ран при первичном микробиологическом исследовании

выделялись монокультуры (n = 32), группу 2 — пациенты, из ран которых выделялись микробные ассоциации (n = 42).

Результаты подвергали статистической обработке. Качественные номинальные признаки описывали в виде относительных частот и выражали в процентах, а также представляли в форме таблиц сопряженности. Меры связанности между неметрическими переменными определяли с помощью теста хи-квадрат ( $\chi^2$ ), точного двустороннего критерия Фишера.

## Результаты и обсуждение

По результатам локальной клинической оценки состояния ран у всех пациентов определяли вялогранулирующие хронические раны, выполненные в 65 % случаев (n=50) мелкозернистыми бледно-розовыми, влажными, плотными грануляциями. Однако эти грануляции имели патологические изменения в виде признаков атрофии, рубцового перерождения или гипертрофии, что не позволяло отнести их к здоровой грануляционной ткани. У 26 пациентов (35 %) наблюдались крупнозернистые, темно-красные или багровые, рыхлые грануляции, которые для категории длительно-незаживающих ран являются клиническими признаками начальных стадий раневой инфекции [14]. У 70 % (n = 53) пациентов в местном статусе отмечался сухой некроз пальцев стоп с участками патологически измененной грануляционной ткани по краю струпа.

В 31,5 % случаев (n = 24) отделяемое из ран было скудным серозным, в 48,7 % (n = 37) — серозно-фибринозным, у 15 пациентов (19,7 %) отделяемого из раны не было. У 35 пациентов (46 %) отмечался неприятный запах из ран. Изменения окружающих рану мягких тканей были только у 15 пациентов (19,7 %) в виде гиперемии и гипертермии кожных покровов, отека. Жалобы на боли в ране предъявляли 23 пациента (30 %).

Описанная клиническая картина являлась типичной для данной категории ран, в том числе у пациентов с СД, что также согласуется с данными других исследователей [15]. Возможное развитие и прогрессирование инфекционного процесса обосновывало необходимость проведения микробиологического исследования ран.

Несмотря на наличие в ранах пациентов монокультур и бактериальных ассоциаций, состояние раневой инфекции не регистрировалось. Как известно, классическая инфекция включает комплекс симптомов:

боль, эритема, отек мягких тканей, гнойный экссудат, повышение местной температуры [16, 17]. Выделение из образцов раневого отделяемого микроорганизмов на фоне присутствия в ранах рыхлых, темно-красного цвета грануляций, некроза или гнойного экссудата, неприятного запаха из раны может указывать на состояние критической колонизации в ранах. Согласно литературным данным, этот процесс является пограничным в плане развития глубокой раневой инфекции [17]. Напротив, сочетание положительных результатов микробиологического посева с признаками рубцового перерождения или атрофии грануляций, скудного или умеренного отделяемого серозно-фибринозного характера преимуще-

ственно указывало на колонизацию раны, а также являлось индикатором более глубокого проникновения бактерий. Известно, что наличие очага инфекции и развитие воспалительного процесса у пациентов с СДС являются дополнительными негативными факторами, влияющими на состояние углеводного обмена при СД и определяющими эффективность проводимого стационарного лечения.

Проведен анализ взаимосвязи между выраженностью микробной нагрузки на рану с основными клиническими характеристиками пациентов с нейроишемической формой СДС. Результаты сравнительного анализа пациентов группы 1 и 2 представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика пациентов с СДС в зависимости от выраженности микробной нагрузки на рану

Клиническое описание		Статистические характеристики							Критерии	
		группа 1 — монокультуры (n = 32)			группа 2 — ассоциации (n = 42)					
Признак	Характеристика	Количество	Ожидаемое количество	Стандартизированный остаток	Количество	Ожидаемое количество	Стандартизированный остаток	$\chi^2$	p	
Уровень HbA1c	6,5–7,5 %	9	5,2	1,7	3	6,8	-1,5		0,024	
	> 7,5 %	23	26,8	-0,7	39	35,2	0,6			
Длительность диабета	до 5 лет	15	10,4	1,4	9	13,6	-1,3		0,031	
	5–15 лет	13	13,8	-0,2	19	18,2	0,2			
	> 15 лет	4	7,8	-1,4	14	10,2	1,2			
Количество госпитализаций за год	1 раз	14	7,8	2,2	4	10,2	-1,9		0,003	
	2 раза	3	3,5	-0,2	5	4,5	0,2			
	3 и более раз	15	20,8	-1,3	33	27,2	1,1			
Грануляции	мелкозернистые, бледно-розовые	26	20,8	1,2	22	27,2	-1,0	6,642	0,014	
	крупнозернистые, темно-красные	6	11,2	-1,6	20	14,8	1,4			

Примечание: приведены статистические критерии теста хи-квадрат в таблицах сопряженности:  $\chi^2$  — хи-квадрат Пирсона (не указан при количественной характеристике признака < 5); p — точный двусторонний критерий Фишера

В зависимости от выделения из ран монокультур и ассоциаций установлены различия в длительности течения диабета, количестве проводимых в течение года госпитализаций, местном статусе ран, а также частоте достижения целевых значений  $HbA1c < 7,5$ . Пациенты группы 2, у которых высевались ассоциации бактерий, госпитализировались в стационар 3 раза в год и чаще. Необходимо также отметить, что только у пациентов с частыми госпитализациями в ранах обнаруживались 3-компонентные ассоциации, в которых количественно доминировали НФБ (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*).

Частота обнаружения смешанных культур бактерий (группа 2) была минимальной (9,5 %,  $n = 4$ ) у пациентов, которые направлялись для стационарного лечения 1 раз в год (точный двусторонний критерий Фишера = 0,003). Частота выделения из ран бактериальных ассоциаций повышалась с увеличением длительности течения СД с менее чем 5 лет (21,4 %,  $n = 9$ ) до 15 лет и более (45,2 % и 33,3 % соответственно,  $p = 0,031$ ). Одним из наиболее важных выявленных фактов являлось отсутствие достижения целевых значений уровня  $HbA1c$  — у 39 пациентов (92,9 %) группы 2, имеющих в ранах смешанные культуры бактерий, в том числе с доминированием НФБ, значения  $HbA1c$  превышали 7,5 %. Напротив, у пациентов группы 1, из ран которых высевались монокультуры, представленные преимущественно *Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecalis* (28,1 %,  $n = 9$ ), значения  $HbA1c$  составляли 6,5–7,5 % ( $p = 0,024$ ).

Анализ особенностей местного статуса ран показал, что наряду с большей частотой обнаружения клинических признаков критической колонизации (76,9 %,  $n = 20$ ,  $\chi^2 = 6,642$ ;  $p = 0,014$ ) у ряда пациентов группы 2 встречался сухой некроз пальцев стоп. Прогрессирование инфекции, сосудистые нарушения в сочетании с декомпенсацией углеводного обмена ( $HbA1c > 7,5$  %) требовали выполнения неоднократных хирургических вмешательств — некрэктомии, ампутации пальцев и стоп, назначения либо коррекции доз назначенного инсулина, а также определяло необходимость повторных госпитализаций в хирургический стационар.

## Выводы

Установлены различия в длительности течения диабета, количестве проводимых в течение года госпитализаций, местном статусе ран пациентов, а также частоте достижения целевых значений  $HbA1c < 7,5$  % в зависимости от выраженности микробной нагрузки.

С увеличением длительности течения СД (от 5 до 15 лет) и количества госпитализаций, проводимых за год (3 и более), повышалась частота обнаружения смешанных культур бактерий в ранах пациентов. Декомпенсация показателей углеводного обмена —  $HbA1c > 7,5$  % в сочетании с клиническими признаками начальных стадий раневой инфекции сопровождалась выделением из ран пациентов 2–3-компонентных ассоциаций бактерий.

## Список литературы

1. Баккер К, Апельквист Дж, Липски БА и др. Руководство и документы Международной рабочей группы по диабетической стопе 2015 г. по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете: достижение доказательного консенсуса (сокращенная русскоязычная версия). Раны и раневые инфекции. 2016;3(2):59–71. <https://doi.org/10.17650/2408-9613-2016-3-2-59-70>
2. Kateel R, Augustine AJ, Prabhu S, Ullal S. et al. Clinical and microbiological profile of diabetic foot ulcer patients in a tertiary care hospital. *Diabetes Metab Syndr*. 2018 Jan–Mar;12(1): 27–30. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.08.008>
3. Ndosil M, Wright-Hughes A, Brown S, Backhouse M. et. al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet. Med*. 2018;35:78–88. <https://doi.org/10.1111/dme.13537>
4. Дедов ИИ, Шестакова, МВ, Галстян, ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104–112.
5. Земляной АБ, Зеленина ТА, Шнейдер ОВ. Инфекционные осложнения синдрома диабетической стопы. Значимость проблемы резистентности. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2018;13(2): 88–90.
6. Рисман БВ, Рыбальченко ОВ, Бондаренко ВМ, Рыжанкова АВ. Подавление бактериальных биопленок при гнойно-некротических осложнениях синдрома диабетической стопы методом ультразвуковой кавитации. *Журн. микробиол*. 2011;4:14–19.
7. Ахметова СБ, Николаева АБ, Котенева ЕН, Лавриненко АВ, Феоктистов ВА. Клинические формы и этиологическая структура раневой поверхности у пациентов с синдромом диабетической стопы. *Клиническая медицина*. 2014;1:28–31.
8. Трифоненко АЕ, Гульнева МЮ. Условно-патогенные микроорганизмы в этиологии гнойно-некроти-

ческих форм синдрома диабетической стопы. Вестник СПбГУ. 2013;11(2):115–120.

9. Сильвистрович ВИ, Лызикив АА, Каплан МЛ, Ярец ЮИ. Бактериологический профиль ран пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы. Проблемы здоровья и экологии. 2020;(1):45–50.

10. «Об утверждении некоторых клинических протоколов»: приказ Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 20.03.2013 №348. Приложение: Клинический протокол диагностики и хирургического лечения пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы. [Электронный ресурс] / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2014. [Дата обращения: 20 нояб 2021]. Режим доступа: [http://www.minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000816\\_197817\\_749.pdf](http://www.minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000816_197817_749.pdf).

11. Галстян ГР, Токмакова АЮ, Егорова ДН, Митиш ВА. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка. 2015;2:63–83.

12. Keast DH, Bowering CK, Evans AW, Mackean GL, Burrows C, D'Souza L. MEASURE: A proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. Wound Repair Regen. 2004 May-Jun;12(3 Suppl):S1-17. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2004.0123S1.x>

13. Луценко ЛА. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и мониторинге сахарного диабета. Международный эндокринологический журнал. 2014;62(6):130-134.

14. Yarets Y. Effective biofilm removal and changes in bacterial biofilm building capacity after wound debridement with low-frequency ultrasound as part of wound bed preparation before skin grafting. Chronic Wound Care Management and Research. 2017;4:55–64. <https://doi.org/10.2147/CWCMR.S127874>

15. Славников ИА. Ультразвуковой дебридмент и его значение в подготовке хронических ран к аутодермопластике у пациентов с сахарным диабетом. Хирургия. Восточная Европа. 2017;6(1):108–119.

16. Коломиец НД, Тонко ОВ, Серокая ТИ, Марейко АМ. [и др.]. Инструкция по применению «Микробиологические методы исследования биологического материала»: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.02.2010, пер. № 075-0210. Минск; 2010. 75 с.

17. Schwarzkopf A. Indication and practical implementation of microbiologic diagnostics in patients with chronic wounds. JDDG. 2014;203–209. <https://doi.org/10.1111/ddg.12611>

## References

1. Bakker K, Apel'kvist Dzh, Lipski BA i dr. Rukovodstvo i dokumenty Mezhdunarodnoj rabochej gruppy po diabeticheckoj stope 2015 g. po profilaktike i lecheniju zabolevanij stopy pri diabete: dostizhenie dokazatel'nogo konsensusa (sokrashhennaja russkojazychnaja versija). Rany i Ranevye Infekcii. 2016;3(2):59–71. (in Russ.) <https://doi.org/10.17650/2408-9613-2016-3-2-59-70>

2. Kateel R, Augustine AJ, Prabhu S, Ullal S. et al. Clinical and microbiological profile of diabetic foot ulcer patients in a tertiary care hospital. Diabetes Metab Syndr. 2018 Jan–Mar;12(1): 27-30. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.08.008>. Epub 2017 Aug 26.

3. Ndosil M, Wright-Hughes A, Brown S, Backhouse M. et. al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. Diabet. Med. 2018;35:78–88. <https://doi.org/10.1111/dme.13537>

4. Dedov II, Shestakova, MV, Galstjan, GR. Rasprostranennost' saharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naselenija Rossii (issledovanie NATION). Saharnyj Diabet. 2016;19(2):104–112. (in Russ.)

5. Zemljanoj AB, Zelenina TA, Shnejder OV. Infekcionnye oslozhnenija sindroma diabeticheckoj stopy. Znachimost' problemy rezistentnosti. Vestnik Nacional'nogo Mediko-Hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova. 2018;13(2):88–90. (in Russ.)

6. Risman BV, Rybal'chenko OV, Bondarenko VM, Ryzhankova AV. Podavlenie bakterial'nyh bioplenok pri gnojno-nekroticheskikh oslozhnenijah sindroma diabeticheckoj stopy metodom ul'trazvukovoj kavitacii. Zhurn. mikrobiol. 2011;4:14–19. (in Russ.)

7. Ahmetova SB, Nikolaeva AB, Koteneva EN, Lavrinenko AV, Feoktistov VA. Klinicheskie formy i jetiologicheskaja struktura ranevoj poverhnosti u

pacientov s sindromom diabeticheckoj stopy. Klinicheskaja Medicina. 2014;1:28–31. (in Russ.)

8. Trifonenko AE, Gul'neva MJu. Uslovno-patogennye mikroorganizmy v jetiologii gnojno-nekroticheskikh form sindroma diabeticheckoj stopy. Vestnik SPbGU. 2013;11(2):115–120. (in Russ.)

9. Sil'vistrovich VI, Lyzikov AA, Kaplan ML, Jarec JuI. Bakteriologicheskij profil' ran pacientov s nejroishemicheskoy formoj sindroma diabeticheckoj stopy. Health and Ecology Issues 2020;(1):45–50. (in Russ.)

10. Ob utverzhenii nekotorykh klinicheskikh protokolov»: prikaz Ministerstva zdравookhraneniya Resp. Belarus', 20.03.2013 №348. Prilozhenie: Klinicheskij protokol diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya patsientov s neyroishemicheskoy formoy sindroma diabeticheckoy stopy. [Elektronnyy resurs] / Nats. tsentr pravovoy inform. Resp. Belarus'. – Minsk, 2014. [Data obrashcheniya: 20 noyab 2021]. Rezhim dostupa: [http://www.minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000816\\_197817\\_749.pdf](http://www.minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000816_197817_749.pdf). (in Russ.)

11. Galstjan GR, Tokmakova AJu, Egorova DN, Mitish VA. i dr. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju sindroma diabeticheckoj stopy. Rany i ranevye infekcii. Zhurnal im. Prof. B.M. Kostjuchenka. 2015;2:63–83. (in Russ.)

12. Keast DH, Bowering CK, Evans AW, Mackean GL, Burrows C, D'Souza L. MEASURE: A proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. Wound Repair Regen. 2004 May-Jun;12(3 Suppl):S1-17. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2004.0123S1.x>

13. Lucenko LA. Rol' glikirovannogo gemoglobina v diagnostike i monitoringe saharnogo diabeta.

Mezhdunarodnyj Iendokrinologicheskij Zhurnal. 2014;62(6):130–134. (in Russ.)

14. Yarets Y. Effective biofilm removal and changes in bacterial biofilm building capacity after wound debridement with low-frequency ultrasound as part of wound bed preparation before skin grafting. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2017;4:55–64. <https://doi.org/10.2147/CWCMR.S127874>

15. Slavnikov IA. Ul'trazvukovoj debridment i ego znachenie v podgotovke hronicheskikh ran k autodermoplastike u pacientov s saharnym diabetom. *Hirurgija. Vostochnaja Evropa*. 2017;6(1):108–119. (in Russ.)

16. Kolomic ND, Tonko OV, Serookaja TI, Marejko AM. [i dr.]. Instrukcija po primeneniju «Mikrobiologicheskie metody issledovaniya biologicheskogo materiala»: utv. M-vom zdravoohraneniya Resp. Belarus' 16.02.2010, reg. № 075-0210. Minsk; 2010. 75 p. (in Russ.)

17. Schwarzkopf A. Indication and practical implementation of microbiologic diagnostics in patients with chronic wounds. *JDDG*. 2014;203–209. <https://doi.org/10.1111/ddg.12611>

## Информация об авторах / Information About the Authors

**Сильвистрович Виктория Иосифовна**, ассистент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9968-5614>; e-mail: [trosko.viktoriya.89@inbox.ru](mailto:trosko.viktoriya.89@inbox.ru)

**Лызык Алексей Анатольевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0639-121X>; e-mail: [lyzиков@mail.ru](mailto:lyzиков@mail.ru)

**Ярец Юлия Игоревна**, к.м.н., доцент, заведующий клинико-диагностической лабораторией ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8879-5079>.

**Viktoriya I. Silvistrovich**, Assistant Lecturer at the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9968-5614>.

**Alexei A. Lyzikov**, D.Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0639-121X>; e-mail: [lyzиков@mail.ru](mailto:lyzиков@mail.ru)

**Yuliya I. Yarets**, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Clinical Laboratory Medicine Department of the SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology», Gomel, Republic of Belarus. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8879-5079>.

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Сильвистрович Виктория Иосифовна**  
e-mail: [trosko.viktoriya.89@inbox.ru](mailto:trosko.viktoriya.89@inbox.ru)

**Viktoriya I. Silvistrovich**  
e-mail: [trosko.viktoriya.89@inbox.ru](mailto:trosko.viktoriya.89@inbox.ru)

*Received / Поступила в редакцию 06.11.2020*

*Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021*

*Accepted / Принята к публикации 19.03.2021*

УДК 618.14-002.18:618.173

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-7>

## Гиперпластические процессы эндометрия в постменопаузе

© Ю. А. Лызикова, А. Н. Лызиков

*УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь*

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** уточнить показания к биопсии эндометрия при патологии эндометрия в постменопаузе, выявленной по данным ультразвукового исследования, изучить структуру сопутствующей патологии, паритета беременностей и родов у пациенток с гиперплазией эндометрия.

**Материал и методы.** Выполнено наблюдательное ретроспективное «случай-контроль» исследование. В исследование включено 60 пациенток постменопаузального периода, направленных для проведения биопсии эндометрия по поводу патологии, выявленной при ультразвуковом исследовании. После получения результатов гистологического исследования в основную группу включено 30 пациенток, у которых была выявлена патология эндометрия, 30 пациенток с гистологически нормальным эндометрием составили группу сравнения.

**Результаты.** При анализе клиничко-анамнестических данных не установлено статистически значимых различий между группами. При сравнении показателей ультразвукового исследования матки отмечено статистически значимо большая величина М-эхо у пациенток с подтвержденной патологией эндометрия — 10,00 (8,00;13,00) мм, в группе сравнения — 7,80 (6,00; 9,75) мм. При величине М-эхо > 7 мм с чувствительностью 76,67 % и специфичностью 46,65 % вероятна патология эндометрия. Площадь под кривой (AUC) составила 0,706 (95 % ДИ 0,574–0,816,  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Полученные данные определяют показания для проведения биопсии эндометрия у пациенток в постменопаузе величину М-эхо по данным ультразвукового исследования более 7 мм. При величине М-эхо от 5 до 7 мм и отсутствии клинических проявлений возможно динамическое наблюдение с ультразвуковым контролем. У пациенток с гиперплазией эндометрия не выявлены специфические факторы риска заболевания, что обуславливает необходимость поиска генетических маркеров нарушения метаболизма эстрогенов в постменопаузе.

**Ключевые слова:** патология эндометрия, постменопауза.

**Вклад авторов:** Лызикова Ю.А., Лызиков А.Н.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** научная работа выполнена за счет средств инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета в рамках проекта «Разработать и внедрить метод персонализированного лечения гиперпластических процессов эндометрия женщин», № госрегистрации 20201765 от 05.11.2020.

**Для цитирования:** Лызикова ЮА, Лызиков АН. Гиперпластические процессы эндометрия в постменопаузе. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(1):48–54. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-7>

## Hyperplastic processes in the endometrium of postmenopausal women

© Yuliya A. Lyzikova, Anatoly N. Lyzikov

*Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus*

### ABSTRACT

**Objective:** to specify indications for endometrial biopsy in postmenopausal women with endometrial pathology revealed by ultrasound, to study the structure of comorbidity, the parity of pregnancies and childbirth in patients with endometrial hyperplasia.

**Material and methods.** We performed an observational retrospective case-control study. The study included 60 postmenopausal patients with endometrial pathology revealed by ultrasound referred for further endometrial biopsy. After the results of the histological examination of the endometrium had been obtained, 30 patients who had detected endometrial pathology were included in the study group, 30 patients with histologically normal endometrium were included in the comparison group.

**Results.** In comparing clinical and anamnestic data, no statistically significant differences have been found between the groups. The comparison of the indices of the ultrasound study of the uterus has revealed a statistically significant M-echo value in patients with confirmed endometrial pathology — 10.00 (8.00; 13.00) mm, in the comparison group — 7.80 (6.00; 9.75) mm. If an M-echo value is > 7 mm with a sensitivity of 76.67 % and a specificity of 46.65%, endometrial pathology is likely to develop. The area under the curve (AUC) was 0.706 (95 % CI 0.574 — 0.816;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The obtained data determine an M-echo value more than 7 mm detected by ultrasound as an indication for endometrial biopsy in postmenopausal patients. If an M-echo value is from 5 to 7 mm and clinical manifestations are absent, dynamic observation with ultrasound control can be performed. No specific risk factors for the disease have been found in the postmenopausal patients with endometrial hyperplasia, which necessitates the search for the genetic markers of estrogen metabolic disorders.

**Key words:** endometrial pathology, postmenopause.

**Author contributions:** research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** the study was sponsored by the Innovation fund of the Gomel Regional Executive Committee (state registration no. 20201765 of 05.11.2020).

**For citation:** Lyzikova YuA., Lyzikov AN. Hyperplastic processes in the endometrium of postmenopausal women. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(1):48–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-7>

## Введение

Гиперплазия эндометрия — это гормонально-зависимое заболевание, сопровождающееся аномальным разрастанием желез эндометрия по отношению к строме эндометрия. Согласно классификации ВОЗ (1994), гиперплазия эндометрия делится на гиперплазию без клеточной атипии и гиперплазию с клеточной атипией. В каждой группе выделяют простую гиперплазию с незначительными структурными изменениями желез и сложную гиперплазию с нарушенной архитектурой эндометрия. Гиперпластические процессы эндометрия занимают одно из лидирующих мест в структуре показаний к госпитализации в стационар, однако данные о распространенности данной патологии отсутствуют [1].

Актуальность проблемы гиперплазии эндометрия в первую очередь связана с высоким риском злокачественной трансформации [2, 3, 4]. Риск малигнизации достигает 30–40 % у пациенток со сложной гиперплазией с атипией. По данным ВОЗ, заболеваемость раком тела матки в мире составляет 10,1 на 100 000 женщин, показатель заболеваемости во Франции — 31,9, в Новой Зеландии — 27,9, в Российской Федерации — 33,6 на 100 000 женщин [5]. С патологической пролиферацией эндометрия связывают ожирение и сахарный диабет. Так, риск развития заболевания у пациенток с индексом массы тела более 25 в четыре раза выше, чем у пациенток с нормальной массой тела [6]. К факторам, ассоциированным с гиперплазией эндометрия,

относят также длительную стимуляцию эстрогенами, нарушенную рецептивность эндометрия, воспаление, экспрессию маркеров пролиферации, апоптоза, факторов роста [7, 8, 9].

Как известно, к факторам, снижающим риск рака эндометрия, относят беременность. Однако остается спорным вопрос, оказывают ли влияние осложненные беременности на развитие патологии эндометрия. Так, в 2019 году группа ученых оценила риск развития рака эндометрия у пациенток в зависимости от особенностей протекания беременности. Установлено, что с риском развития рака эндометрия ассоциированы гипертензивные расстройства [10]. В этом же году J. Husby и соавторы установили, что любая беременность обладает протективным действием на эндометрий, при этом не имеет значения количество беременностей и их результат. Даже в группе пациенток с медицинским абортотом отмечено снижение случаев рака эндометрия. Авторы предположили, что выработка прогестероных факторов происходит в момент имплантации, поэтому требуется дальнейшее изучение молекулярных механизмов взаимодействия плодного яйца и эндометрия для определения данных факторов [11]. Таким образом, данные о влиянии количества беременностей и абортов на развитие гиперпластических процессов эндометрия требуют дальнейшего изучения.

Одним из основных способов диагностики гиперплазии эндометрия является ультразвуковое исследование, однако оцен-

ка патологии с помощью данного метода часто субъективна. Так, при изучении интерпретации результатов ультразвукового исследования у пациенток в постменопаузе отмечено расхождение в интерпретации одних и тех же изображений. При этом совпадение результатов отмечалось чаще при отсутствии патологии [12]. В исследовании A. Ozer показано, что в большинстве случаев данные ультразвукового и морфологического исследований совпадают, однако наибольшую сложность представляет визуализация полипов эндометрия при ультразвуковом исследовании [13].

Сложность интерпретации данных ультразвукового исследования в постменопаузе заключается в том, что патология эндометрия в данном возрастном периоде протекает бессимптомно, но существующий риск прогрессии доброкачественных процессов в аденокарциному обуславливает высокую частоту внутриматочных вмешательств у пациенток.

Таким образом, требуется усовершенствование подходов к диагностике патологии эндометрия в постменопаузе, которые позволят своевременно выявить гиперплазию эндометрия и в то же время помогут избежать необоснованных манипуляций.

### Цель исследования

Уточнить показания к биопсии эндометрия при патологии эндометрия в постменопаузе, выявленной по данным ультразвукового исследования, изучить структуру сопутствующей патологии, паритета беременностей и родов у пациенток с гиперплазией эндометрия.

### Материал и методы

В исследование включено 60 пациенток постменопаузального периода, направленных для проведения биопсии эндометрия в ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3» по поводу патологии эндометрия, выявленной при ультразвуковом исследовании. После получения результатов гистологического исследования в основную группу включено 30 пациенток, у которых была выявлена патология эндометрия, 30 пациенток с гистологически нормальным эндометрием составили группу сравнения. Всеми пациентками, участвовавшими в исследовании, было подписано добровольное информированное согласие.

Полученный при раздельном диагностическом выскабливании материал в течение

48 часов фиксировали в 10 % растворе формалина, забуференного по Лилли (pH 7,34). Полученный материал фиксировали в 10% растворе забуференного формалина в течение 24–36 часов. Затем проводилась гистологическая вырезка патологоанатомических препаратов и помещение их в гистологические кассеты. Проводка полученного материала проводилась на тканевом процессоре Microm STP-120 («Thermo Scientific», Германия), проведенный материал заливали в парафиновые блоки. На ротаторном микротоме Microm HM 304 E («Thermo Scientific», Германия) из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм. Морфометрическое исследование гистологических препаратов проводили на микроскопе Nikon Eclipse 50i с использованием пакета морфометрических программ ImageJ («NIH», США).

Сравнительный анализ между группами исследования проводился с использованием методов непараметрической статистики. Для определения статистической значимости различий анализируемых групп применяли тест Манна-Уитни. При анализе качественных признаков в группах сравнения использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Обработку данных проводили с использованием пакета программ «Statistica», 10.0.

### Результаты и обсуждение

Обследовано 60 пациенток, в основную группу вошли 30 (50,00 %) женщин с гиперпластическими процессами эндометрия, группу сравнения составили 30 (50,00 %) пациенток с нормальным эндометрием. Возраст пациенток основной группы — 58,00 (53,25; 65,00) лет, группы сравнения — 61,00 (57,00; 67,75) год ( $z = -1,36$ ,  $p = 0,17$ ).

В основной группе у 1 (3,33 %) пациентки был рак молочной железы, у 18 (60,00 %) — миома матки, у 3 (10,00 %) — доброкачественная опухоль яичника. Отсутствие гинекологической патологии отметили 8 (26,67 %) пациенток основной группы.

У 4 (13,33 %) пациенток группы сравнения был рак молочной железы, у 11 (36,67 %) — миома матки, у 2 (6,67 %) — доброкачественная опухоль яичника. Отсутствие гинекологической патологии отметили 12 (40,00 %) пациенток группы сравнения.

При сравнении частоты гинекологической патологии не отмечено статистически значимых различий между группами. Пациентки обеих групп отрицали применение

гормональной терапии на момент исследования. Все пациентки с раком молочной железы получили комбинированное лечение и на момент исследования противоопухолевые средства не принимали.

Отсутствие соматической патологии отметили 5 (16,67 %) пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. Нарушение жирового обмена было у 15 (50,00 %) пациенток основной группы: 1-й степени — у 10 (33,33 %), 2-й степени — у 2 (6,67 %), 3-й степени — у 3 (10,00 %). Ишемическая болезнь сердца была у 8 (26,67 %) пациенток основной группы, артериальная гипертензия — у 16 (53,33 %), сахарный диабет 2 типа был у 4 (13,33 %) пациенток. С одинаковой частотой — 1 (3,33 %) у пациенток основной группы встречались анемия легкой степени и хронический гастрит. В группе сравнения 4 (13,33 %) пациентки были здоровы. Нарушение жирового обмена диагностировано у 18 (60,00 %) пациенток: 1-й степени — у 10

(33,33 %), 2-й степени — у 6 (20,00 %), 3-й степени — у 2 (6,67 %). Сахарный диабет 2 типа был у 5 (16,67 %) пациенток группы сравнения, артериальная гипертензия — у 17 (56,67 %), ишемическая болезнь сердца — у 8 (26,67 %), коксартроз — у 2 (6,67 %) пациенток. При сравнении частоты соматической патологии не отмечено статистически значимых различий.

Индекс массы тела составил в основной группе 31,6 (28,41; 35,29), в группе сравнения — 33,17 (28,57; 34,99) ( $z = -0,22$ ,  $p = 0,82$ ). Все пациентки были в постменопаузальном периоде, в основной группе период менопаузы составил 8,00 (4,00; 11,75) лет, в группе сравнения — 7,17 (3,88; 10,99) года ( $z = -1,05$ ,  $p = 0,29$ ). Одним из факторов риска развития гиперпластических процессов эндометрия считается отсутствие беременностей, однако при сравнении количества беременностей не получено статистически значимых различий между группами (таблица 1).

Таблица 1. Количество беременностей у пациенток обеих групп

Количество беременностей	Основная группа, n (%), n = 30	Группа сравнения, n (%), n = 30	Достоверность различий между группами
0	1 (33 %)	—	$\chi^2 = 0,00$ ; $p = 1,00$
1	3 (10,00 %)	1 (33 %)	$\chi^2 = 1,07$ ; $p = 0,60$
2	11 (36,67 %)	7 (23,33 %)	$\chi^2 = 0,16$ ; $p = 0,91$
3	5 (16,67 %)	9 (30,00 %)	$\chi^2 = 1,49$ ; $p = 0,36$
4	4 (13,33 %)	5 (16,67 %)	$\chi^2 = 0,13$ ; $p = 1,00$
5	2 (6,67 %)	5 (16,67 %)	$\chi^2 = 0,65$ ; $p = 0,42$
6	1 (33 %)	1 (33 %)	$\chi^2 = 0,52$ ; $p = 0,47$
7	1 (33 %)	1 (33 %)	$\chi^2 = 0,52$ ; $p = 0,47$
9	2 (6,67 %)	1 (33 %)	$\chi^2 = 0,00$ ; $p = 1,00$

Учитывая, что на развитие гиперпластических процессов эндометрия оказывает влияние длительная эстрогенная стимуляция, на развитие патологии эндометрия может оказывать влияние не количество бере-

менностей, а количество родов. Однако при сравнении данного показателя у пациенток обеих групп не получено статистически значимых различий (таблица 2).

Таблица 2. Количество родов у пациенток обеих групп

Количество родов	Основная группа, n (%), n = 30	Группа сравнения, n (%), n = 30	Достоверность различий между группами
0	2 (6,67 %)	1 (3,33 %)	$\chi^2 = 0,00$ ; $p = 1,00$
1	7 (23,33 %)	7 (23,33 %)	$\chi^2 = 0,09$ ; $p = 0,76$
2	19 (63,33 %)	20 (66,67 %)	$\chi^2 = 0,00$ ; $p = 1,00$
3	1 (3,33 %)	2 (6,67 %)	$\chi^2 = 0,00$ ; $p = 1,00$
4	1 (3,33 %)	—	$\chi^2 = 0,00$ ; $p = 1,00$

Одним из осложнений прерывания беременности является формирование структурных изменений в эндометрии, однако

при сравнении количества аборт у пациенток обеих групп также не получено статистически значимых различий (таблица 3).

Таблица 3. Количество аборт у пациенток обеих групп

Количество аборт	Основная группа, n (%), n = 30	Группа сравнения, n (%), n = 30	Достоверность различий между группами
0	11 (36,67 %)	6 (20,00 %)	$\chi^2 = 1,31; p = 0,25$
1	9 (30,00 %)	11 (36,67 %)	$\chi^2 = 0,08; p = 0,78$
2	4 (13,33 %)	5 (16,67 %)	$\chi^2 = 0,00; p = 1,00$
3	2 (6,67 %)	6 (20,00 %)	$\chi^2 = 1,31; p = 0,25$
5	3 (10,00 %)	1 (3,33 %)	$\chi^2 = 0,27; p = 0,60$
7	1 (3,33 %)	1 (3,33 %)	$\chi^2 = 0,00; p = 1,00$

Всем пациенткам на амбулаторном этапе выполнено ультразвуковое исследование, по данным которого у всех была диагностирована патология эндометрия. При сравнении показателей ультразвукового исследования матки отмечено статистически значимо большая величина М-эхо: 10,00

(8,00; 13,00) мм в основной группе и 7,80 (6,00; 9,75) мм в группе сравнения (таблица 4). Неоднородность эндометрия по данным исследования выявлена у 6 (20,00 %) пациенток основной группы и у 4 (13,33 %) женщин группы сравнения.

Таблица 4. Показатели ультразвукового исследования матки пациенток обеих групп

Параметр (мм)	Основная группа, n (%), n = 30		Группа сравнения, n (%), n = 30		Достоверность различий между группами
	Me	25 %; 75 %	Me	25 %; 75 %	
Длина	49,50	41,25; 61,75	44,50	40,50; 50,16	$Z = -1,05, p = 0,29$
Ширина	48,00	42,25; 56,00	43,00	32,25; 39,50	$Z = -1,45, p = 0,15$
Толщина	38,50	33,00; 46,75	43,00	32,25; 39,50	$Z = 1,63, p = 0,11$
М-эхо	10,00	8,00; 13,00	7,80	6,00; 9,75	$Z = 2,76, p = 0,01$

Всем пациенткам проведено гистологическое исследование эндометрия: в основной группе 11 (36,67 %) пациенткам выполнена гистероскопия, 19 (63,33 %) — раздельное диагностическое выскабливание; в группе сравнения 9 (30,00 %) пациенткам выполне-

на гистероскопия, 21 (70,42 %) — раздельное диагностическое выскабливание. По результатам гистологического исследования у 30 пациенток выявлена патология эндометрия (таблица 5).

Таблица 5. Результаты гистологического исследования пациенток основной группы

Гистологическое заключение	Количество, n (%), n = 30
Атрофический фиброзно-железистый полип эндометрия с кистозной трансформацией желез	18 (60,00 %)
Железисто-кистозный полип эндометрия базального типа	1 (3,33 %)
Простая неатипическая гиперплазия эндометрия	6 (20,00 %)
Фиброзно-железистый полип эндометрия с кистозной трансформацией желез	3 (10,00 %)
Железистый полип эндометрия	1 (3,33 %)
Железисто-фиброзный полип эндометрия	1 (3,33 %)

По результатам гистологического исследования у 30 (50,00 %) не выявлена патология эндометрия, результаты исследования представлены в таблице 6.

Таблица 6. Результаты гистологического исследования пациенток группы сравнения

Гистологическое заключение	Количество, n (%), n = 30
Эндометрий атрофического типа	11 (36,67 %)
Фрагменты желез эндометрия индифферентного типа	12 (40,00 %)
Эндометрий нормального гистологического строения	7 (23,33 %)

На основании клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 № 17, нормальная величина толщины эндометрия по данным ультразвукового исследования составляет до 5 мм. С целью выявления порогового значения величины М-эхо, при котором вероятна патология эндометрия в постменопаузе, в исследуемых группах проведен ROC-анализ. При величине М-эхо > 7 мм с чувствительностью 76,67 % и специфичностью 46,65 % вероятна патология эндометрия. Площадь под кривой (AUC) составила 0,706 (95 % ДИ 0,574–0,816,  $p < 0,001$ ).

## Заключение

Полученные данные определяют показанием для проведения биопсии эндометрия у пациенток в постменопаузе величину М-эхо по данным ультразвукового исследования более 7 мм. При величине М-эхо от 5 до 7 мм и отсутствии клинических проявлений возможно динамическое наблюдение с ультразвуковым контролем.

У пациенток с гиперплазией эндометрия не выявлены специфические факторы риска заболевания, что обуславливает необходимость поиска генетических маркеров нарушения метаболизма эстрогенов у пациенток в постменопаузе.

## Список литературы

- Goncharenko VM, Beniuk VA, Kalenska OV, Demchenko OM, Spivak MY, Bubnov RV. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age. EPMA J. 2013 Dec 6;4(1):24. <https://doi.org/10.1186/1878-5085-4-24>
- Пономаренко ИВ, Полонников АВ, Чурносоев МИ. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов-кандидатов. Акушерство и гинекология. 2019;1:13-18. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.1.13-18>
- Apostolou G, Apostolou N, Moulos P, Chatzipantelis P. Endometrial cytopathology. An image analysis approach using the Ki-67 biomarker. Cytopathology. 2017;28:385-390. <https://doi.org/10.1111/cyt.12435>
- Gao Y, Lin P, Lydon JP, Li Q. Conditional abrogation of transforming growth factor- $\beta$  receptor 1 in PTEN-inactivated endometrium promotes endometrial cancer progression in mice. J Pathol. 2017 Sep;243(1):89-99. <https://doi.org/10.1002/path.4930>
- Клинышкова ТВ, Турчанинов ДВ, Фролова НБ. Клинико-эпидемиологические аспекты рака тела матки с позиции профилактики рецидивирования гиперплазии эндометрия. Акушерство и гинекология. 2020;1:135-140 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1.135-140>
- Mitsunashi A, Shozu M. New therapeutic approaches for the fertility-sparing treatment of endometrial cancer. The Journal of Obstetrics & Gynecology Research. 2020;46(2):215-222. <https://doi.org/10.1111/jog.14155>
- Palmer JE, Perunovic B, Tidy JA. Endometrial hyperplasia. The Obstetrician & Gynaecologist. 2008;10:211-216. <https://doi.org/10.1576/toag.10.4.211.27436>
- Лызикова ЮА. Особенности продукции и рецепции половых гормонов у пациенток с хроническим эндометритом. Акушерство и гинекология. 2020;12:144-148. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.144-148>
- Refaeia MMM, El-Hussieny M. The role of interleukin-1b and its antagonist (diacerein) in estradiol benzoate-induced endometrial hyperplasia and atypia in female rats. Fundamental and Clinical Pharmacology. 2017;31(4):438-446. <https://doi.org/10.1111/fcp.12285>
- Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. British Medical Journal. 2019;366:14693. <https://doi.org/10.1136/bmj.14693>
- Trabert B, Sherman ME, Kannan N, Stanczyk FZ. Progesterone and Breast Cancer. Endocrine Reviews. 2020;41(2):320-344. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnz001>
- Sladkevicius P, Installe A, Van den Bosch T, Timmerman D, Benacerraf B, Jokubkiene L et al. International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness  $\geq 4.5$  mm: agreement and reliability study. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2018;51:259-268. <https://doi.org/10.1002/uog.18813>

13. Ozer A, Ozer S, Kanat-Pektas M. Correlation between transvaginal ultrasound measured endometrial thickness and histopathological findings in Turkish

women with abnormal uterine bleeding. The Journal of Obstetrics & Gynecology Research. 2016;42(5):573–578. <https://doi.org/10.1111/jog.12937>

## References

1. Goncharenko VM, Beniuk VA, Kalenska OV, Demchenko OM, Spivak MY, Bubnov RV. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age. EPMA J. 2013 Dec 6;4(1):24. <https://doi.org/10.1186/1878-5085-4-24>

2. Ponomarenko IV, Polonnikov AV, CHurnosov MI. Endometrial hyperplastic processes: etiopathogenesis, risk factors, polymorphism of candidate genes. Akusherstvo i Ginekologiya. 2019;1:13–18. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.1.13-18>

3. Apostolou G, Apostolou N, Moulos P, Chatzipantelis P. Endometrial cytopathology. An image analysis approach using the Ki-67 biomarker. Cytopathology. 2017;28:385–390. <https://doi.org/10.1111/cyt.12435>

4. Gao Y, Lin P, Lydon JP, Li Q. Conditional abrogation of transforming growth factor- $\beta$  receptor 1 in PTEN-inactivated endometrium promotes endometrial cancer progression in mice. J Pathol. 2017 Sep;243(1):89–99. <https://doi.org/10.1002/path.4930>

5. Klinyshkova TV, Turchaninov DV, Frolova NB. Clinical and epidemiological aspects of uterine cancer from the perspective of preventing recurrence of endometrial hyperplasia. Akusherstvo i Ginekologiya. 2020;1:135–140. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1.135-140>

6. Mitsuhashi A, Shozu M. New therapeutic approaches for the fertility-sparing treatment of endometrial cancer. The Journal of Obstetrics & Gynecology Research. 2020;46 (2):215–222. <https://doi.org/10.1111/jog.14155>

7. Palmer JE, Perunovic B, Tidy JA. Endometrial hyperplasia. The Obstetrician & Gynaecologist. 2008;10:211–216. doi.10.1576/toag.10.4.211.27436

8. Lyzikova Yu.A. Characteristics of production and reception of sex hormones in patients with chronic endometritis. Akusherstvo i Ginekologiya. 2020;12:144–148. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.144-148>

9. Refaiea MMM, El-Hussieny M. The role of interleukin-1b and its antagonist (diacerein) in estradiol benzoate-induced endometrial hyperplasia and atypia in female rats. Fundamental and Clinical Pharmacology. 2017;31(4):438–446. <https://doi.org/10.1111/fcp.12285>

10. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. British Medical Journal. 2019;366:14693. <https://doi.org/10.1136/bmj.14693>

11. Trabert B, Sherman ME, Kannan N, Stanczyk FZ. Progesterone and Breast Cancer. Endocrine Reviews. 2020;41(2):320–344. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnz001>

12. Sladkevicius P, Installe A, Van den Bosch T, Timmerman D, Benacerraf B, Jokubkiene L. et al. International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness  $\geq 4.5$ mm: agreement and reliability study. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2018;51:259–268. <https://doi.org/10.1002/uog.18813>

13. Ozer A, Ozer S, Kanat-Pektas M. Correlation between transvaginal ultrasound measured endometrial thickness and histopathological findings in Turkish women with abnormal uterine bleeding. The Journal of Obstetrics & Gynecology Research. 2016;42(5):573–578. <https://doi.org/10.1111/jog.12937>

## Информация об авторах / Information About the Authors

**Лызикова Юлия Анатольевна**, доцент кафедры акушерства и гинекологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8465-9368>; e-mail: [lyzikovayulia@yandex.by](mailto:lyzikovayulia@yandex.by)

**Yuliya A. Lyzikova**, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8465-9368>; e-mail: [lyzikovayulia@yandex.by](mailto:lyzikovayulia@yandex.by)

**Лызиков Анатолий Николаевич**, д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургических болезней № 1 УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4668-6007>

Anatoly N. Lyzиков, D.Sc. (Medicine), Professor, Professor at the Department of Surgical Diseases No. 1 with the course of Cardiovascular Surgery of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4668-6007>

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Лызикова Юлия Анатольевна**  
e-mail: [lyzikovayulia@yandex.by](mailto:lyzikovayulia@yandex.by)

**Yuliya A. Lyzikova**  
e-mail: [lyzikovayulia@yandex.by](mailto:lyzikovayulia@yandex.by)

Received / Поступила в редакцию 11.01.2021

Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021

Accepted / Принята к публикации 19.03.2021

УДК 616.155.194.18-056.7-053.2:577.121.7  
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-8>

## Оценка состояния про/антиоксидантной системы у детей с наследственным сфероцитозом

© Е. Ф. Мицура<sup>1</sup>, И. А. Новикова<sup>2</sup>, Т. С. Петренко<sup>2,3</sup>,  
К. С. Макеева<sup>2</sup>, Л. И. Волкова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>3</sup>У «Гомельская областная клиническая больница», г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>4</sup>ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить состояние про/антиоксидантной системы у детей с наследственным сфероцитозом (НС) в зависимости от его тяжести.

**Материал и методы.** Обследовано 44 пациента с НС в возрасте от 1 до 17 лет, которые разделены на 2 группы в зависимости от тяжести заболевания: легкое течение (n = 24) и среднетяжелое или тяжелое течение (n = 20). В контрольную группу вошли 23 практически здоровых ребенка, которые были сопоставимы с основной группой по полу и возрасту. Проведена оценка состояния про/антиоксидантного баланса плазмы крови методом люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) с определением максимальной интенсивности свечения (I<sub>max</sub>, %) и светосуммы хемилюминесценции (S, %). В эритроцитах исследованных детей определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы.

**Результаты.** В среднем у пациентов с НС параметры про/антиоксидантного статуса значительно отличались от контрольной группы (p < 0,05), что соответствует умеренно выраженному оксидативному стрессу. Активность СОД и каталазы в эритроцитах пациентов по сравнению с группой контроля была выше (p = 0,0001 и p < 0,0001 соответственно). При сравнении выраженности оксидативного стресса в зависимости от тяжести НС установлено, что степень нарушений оказалась более выраженной у пациентов со средним и тяжелым течением заболевания (p < 0,05).

**Заключение.** У пациентов с НС имеется оксидативный стресс (снижение активности антиоксидантной системы на фоне повышенного накопления веществ с прооксидантной активностью), степень которого выше у пациентов с тяжелым течением заболевания. Это позволяет рассматривать показатели ЛЗХЛ плазмы как дополнительный маркер оценки тяжести заболевания и обоснования необходимости включения антиоксидантов в схему лечения НС.

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, дети, наследственный сфероцитоз.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, сбор материала, выполнение лабораторных исследований, статистическая обработка данных и написание текста, обсуждение результатов и выводов, редактирование.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Мицура ЕФ, Новикова ИА, Петренко ТС, Макеева КС, Волкова ЛИ. Оценка состояния про/антиоксидантной системы у детей с наследственным сфероцитозом. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(1):55–61. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-8>

## Evaluation of the state of the pro-oxidant/antioxidant system in children with hereditary spherocytosis

© Ekaterina F. Mitsura<sup>1</sup>, Irina A. Novikova<sup>2</sup>, Tatiana S. Petrenko<sup>2,3</sup>,  
Ksenia S. Makeeva<sup>2</sup>, Lyudmila I. Volkova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

<sup>2</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

<sup>3</sup>Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Belarus

<sup>4</sup>Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk, Belarus

### ABSTRACT

**Objective:** to assess the state of the pro-oxidant/antioxidant system in children with hereditary spherocytosis (HS) depending on its severity.

**Material and methods.** The study involved 44 HS patients at the age from 1 to 17 who were divided into 2 groups depending on the disease severity: mild course (n = 24) and moderate or severe course (n = 20). The control group included 23 practically healthy children who were comparable with the main group by gender and age. The state of the pro-oxidant/antioxidant balance of blood plasma was assessed by the method of luminol-dependent chemiluminescence (LDCL) with the determination of the maximum luminescence intensity (Imax, %) and the light sum of chemiluminescence (S, %). The activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase was determined in the erythrocytes of the examined children.

**Results.** On average, the parameters of the pro-oxidant/antioxidant status in the HS patients significantly differed from those of the control group (p <0.05), which corresponded to moderately pronounced oxidative stress. The activity of SOD and catalase in the erythrocytes of the patients was higher as compared with that of the control group (p = 0.0001 and p <0.0001, respectively). The comparison of the severity of oxidative stress depending on HS severity has determined that the degree of stress was more pronounced in patients with moderate or severe course of the disease (p <0.05).

**Conclusion.** HS patients develop oxidative stress (decreased activity of the antioxidant system associated with increased accumulation of prooxidant substances), the degree of which is higher in patients with a severe course of the disease. This allows of considering plasma LDCL indicators as an additional marker for the assessment of the severity of the disease and of justifying the necessity to include antioxidants in the HS treatment regimen.

**Key words:** oxidative stress, children, hereditary spherocytosis.

**Author contributions:** research concept and design, collecting material, performing laboratory studies, statistical data processing and article writing, discussing outcomes and conclusions, editing.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**For citation:** Mitsura EF, Novikova IA, Petrenko TS, Makeeva KS, Volkova LI. Evaluation of the state of the pro-oxidant/antioxidant system in children with hereditary spherocytosis. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(1):55–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-8>

## Введение

В последние годы активно изучаются молекулярные механизмы развития патологических состояний на уровне мембранных образований клеток и их структур. В биомембранах липидный компонент, организованный в функционально активную матрицу, интегрирует внешние влияния и участвует в запуске программ клеточного управления [1].

Особый интерес исследователей вызывает изучение мембран эритроцитов, вызванный, прежде всего, тем, что эти форменные элементы участвуют в процессах, связанных с поддержанием гомеостаза на уровне целого организма. Изменения в мембране эритроцитов при различных патологических состояниях следует рассматривать с позиции биологической целесообразности эволюционно закреплённой универсальности реагирования клеточных мембран. Существование типовой реакции подразумевает наименьший уровень варьирования биологического ответа на воздействие патогенных факторов [2]. Считают, что непосредственное влияние на клетки тканей и органов различных повреждающих факторов вызывает запуск универсального ответа: интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ), активация эндогенных фосфолипаз и протеаз, уменьшение актив-

ности системы антиоксидантной защиты клетки [2, 3].

Интенсификация ПОЛ клеточных мембран вызывает уплотнение либо распад липидного слоя, увеличение его микровязкости, сокращение площади белок-липидных взаимодействий, изменение активности ферментных систем, мембранной проницаемости и поверхностного заряда, нарушение состояния рецепторных комплексов. Независимо от причины усиления ПОЛ изменение скорости окисления имеет тесную взаимосвязь с уменьшением количества биоантиоксидантов и изменениями в составе фосфолипидов мембран. Это происходит за счёт как более активной деградации окисленных липидов, так и ускорения реакций переноса липидов транспортирующими их белками [3, 4].

Активации прооксидантов и накоплению активных форм кислорода противостоит антиоксидантная система. При работе антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы и каталазы) образуются соединения, в которых с активным центром фермента оказываются связанными четыре атома кислорода или две молекулы O<sub>2</sub>. Активные кислородные метаболиты в зависимости от концентрации и окружения играют важную роль как в физиологических, так и патологических процессах в клетках и тканях организма [4].

Ограниченное повреждение клеточных мембран может быть восстановлено, но с некоторой потерей их части. В эритроцитах этот процесс ведет к формированию микросфероцитов, например при наследственном сфероцитозе (НС) — одной из наиболее часто встречающихся наследственных гемолитических анемий у европейцев [5]. При наследственном сфероцитозе изменяется состав белков мембраны эритроцитов (спектрин, анкирин, белок полосы 3 и др.) вследствие генетических наследственно обусловленных дефектов. В результате изменения цитоскелета и после нескольких пассажей через селезенку эритроциты приобретают форму шара (сферы) и уменьшаются в объеме, то есть становятся микросфероцитами [5]. Аномалии цитоскелета при НС ответственны за дестабилизацию мембраны, которая повышает восприимчивость этих аномальных эритроцитов к окислительному повреждению [6]. Отмечено при НС повышенное связывание цитозольных пероксидаз (пероксиредоксин 2, глутатионпероксидаза и каталаза) с мембраной эритроцитов, что может быть частью механизма защиты мембраны для поддержания ее целостности, возможно, регулируя ПОЛ [7]. Гемолиз при гемолитических анемиях также может быть спровоцирован лекарственными препаратами и даже компонентами пищи, которые обладают прооксидантной активностью [8]. Предполагается, что назначение препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, может быть полезным для пациентов с НС [9].

Это делает актуальным изучение механизмов антиоксидантной защиты при НС как одной из форм наследственных гемолитических анемий.

### Цель исследования

Оценить состояние про/антиоксидантной системы у детей с наследственным сфероцитозом в зависимости от его тяжести.

### Материал и методы

Обследовано 44 пациента с наследственным сфероцитозом, поступивших в гематологическое отделение для детей ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»). Возраст пациентов — от 1 до 17 лет (медиана — 9 лет), мужской пол — у 68 %. Группа пациентов с НС была поделена нами на две подгруп-

пы: в 1-ю вошли пациенты с легкой формой НС (уровень гемоглобина выше 110 г/л, количество ретикулоцитов — до 80 %, билирубин — до 34 мкмоль/л); 2-ю подгруппу составили пациенты со среднетяжелой и тяжелой формами, у которых уровень гемоглобина был ниже 110 г/л, количество ретикулоцитов — выше 80 %, концентрация билирубина — выше 34 мкмоль/л. В исследование не включались пациенты после гемотрансфузий, а также во время гемолитического криза.

Исследование проводилось после получения информированного согласия пациента или законных представителей ребенка, форма которого одобрена комитетом по этике ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». В контрольную группу вошли 23 практически здоровых ребенка, которые были сопоставимы с основной группой по полу и возрасту (медиана возраста — 10 лет, 50 % — мальчики). Возраст пациентов контрольной группы не отличался статистически от возраста пациентов с НС ( $p = 0,49$ , тест Манна — Уитни).

В лаборатории ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» проводились исследования согласно клиническим протоколам. Помимо этого была проведена оценка состояния про/антиоксидантного баланса плазмы крови методом люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) с помощью флюориметра/спектрофотометра Cary Eclipse FL1002M003 (Variant, USA) по методу Владимирова Ю. А. [10], в нашей модификации [11]. Радиалообразующая смесь включала трис-буфер ( $pH = 8,8$ ), раствор сернокислого закисного железа (25 ммоль/л), 0,1 % раствор люминола и 3 % раствор перекиси водорода. Оценивали способность плазмы крови подавлять ЛЗХЛ радиалообразующей смеси и определяли следующие параметры: максимальную интенсивность свечения ( $I_{max}$ ), которая отражает устойчивость равновесия между антиоксидантами и оксидантами и преимущественно характеризует антиоксидантную активность биологического материала, и светосумму хемилюминесценции ( $S$  — площадь под кривой), представляющую собой общую емкость антиоксидантной защиты, которая в наибольшей степени зависит от количества прооксидантов. Одновременная оценка двух показателей позволяет в целом оценить функциональное состояние про/антиоксидантной системы на момент исследования. Результаты исследования представляли как степень подавления значений вышеуказанных показателей при добавле-

нии биологического материала пациентов относительно контроля, который его не содержал, и выражали в процентах [12].

Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов определяли модифицированным методом Сироты Т. В. [13]. Для оценки активности каталазы использовали метод, предложенный Королук М. А. с соавторами, основанный на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс с дальнейшей спектрофотометрической оценкой результатов при длине волны 410 нм [14].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы «Statistica», 12.0 (Statsoft, США) с использованием непараметрических статистических критериев. Количественные параметры вы-

ражались в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%–75%). Для сравнения числовых данных в двух независимых группах применялся U-критерий Мана — Уитни. Для выявления взаимосвязей между параметрами применяли корреляционный анализ по Спирмену. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Проведено сравнение параметров про/антиоксидантной системы крови у пациентов с НС и у здоровых лиц (таблица 1). Результат представлен в таблице в виде Me (25%–75%). Для оценки значимости различий использован U-критерий Манна — Уитни.

Таблица 1. Показатели про/антиоксидантной системы плазмы крови у детей с НС и у здоровых лиц

Показатель	Здоровые лица (n = 23)	НС (n = 44)	p
I <sub>max</sub> , %	52,0 (42,4–64,0)	36,0 (26,6–45,0)	< 0,0001
S, %	70,2 (59,9–77,9)	32,3 (17,6–39,5)	< 0,0001

В среднем, у пациентов с НС параметры про/антиоксидантного статуса значительно отличались от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Степень угнетения максимальной интенсивности свечения (I<sub>max</sub>, %) в присутствии плазмы пациентов с НС была менее выражена, чем в группе сравнения ( $p < 0,0001$ ); относительные значения медианы светосуммы хемилюминесценции (S, %) были также ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,0001$ ), что отражает повышенное содержание в биологическом материале пациентов прооксидантов, препятствующих нормализации данного показателя, или сниженное в сравнении с контролем содержание антиоксидантов. В целом указанные изменения свидетельствуют о наличии умеренно выраженного оксидативного стресса.

Известно, что в поддержании нормального состояния мембран эритроцитов важнейшее значение имеют ферментные антиоксидантные системы, прежде всего СОД и каталаза. Они располагаются внутри клеток и способствуют инактивации активных

форм кислорода, предупреждая их патологические эффекты.

В наших исследованиях было выявлено повышение активности СОД и каталазы в эритроцитах пациентов по сравнению с группой контроля ( $p = 0,0001$  и  $p < 0,0001$  для СОД и каталазы соответственно), что наглядно представлено на рисунке 1. Выявленные изменения могут быть обусловлены компенсаторно-приспособительными реакциями эритроцитов на происходящие в организме изменения либо особенностями архитектоники мембраны эритроцитов у пациентов с НС.

Мы провели сравнительный анализ параметров про/антиоксидантной системы плазмы крови пациентов в зависимости от формы заболевания. Были выделены две подгруппы: 1) с легкой формой НС (n = 24), 2) со средней и тяжелой формой НС (n = 20), результаты представлены в таблице 2 в виде Me (25%–75%). Для оценки значимости различий использован U-критерий Манна — Уитни.

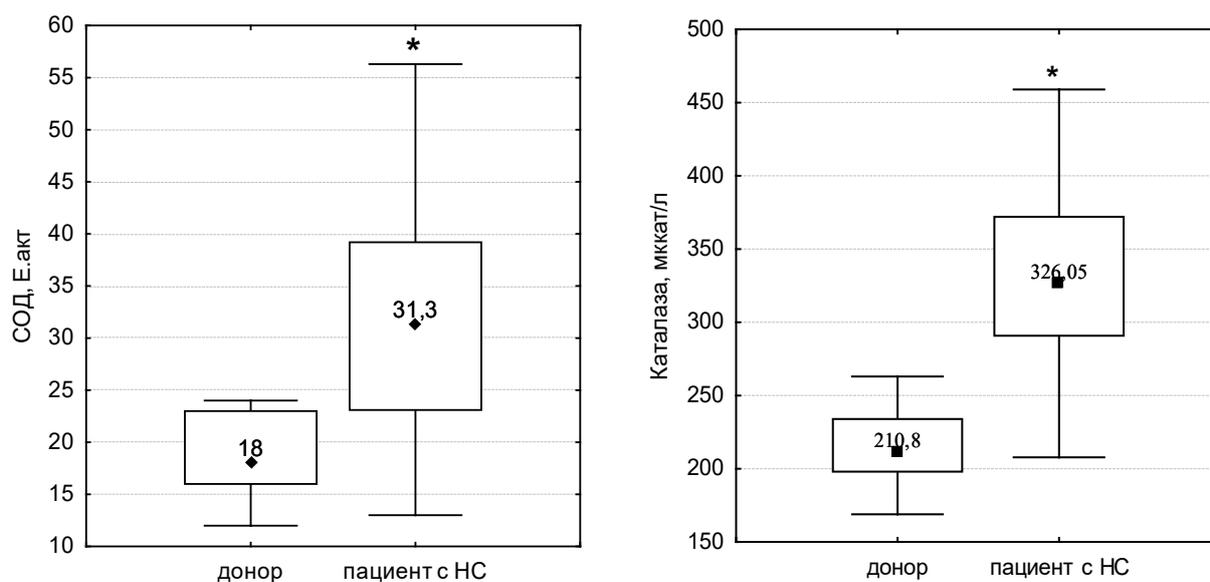


Рисунок 1. Активность внутриклеточных ферментов (СОД и каталазы) у детей с НС и у здоровых лиц

Таблица 2. Показатели про/антиоксидантной системы у обследованных лиц

Показатель	Здоровые лица (n = 23)	Пациенты с НС (n = 44)	
		1-я подгруппа — легкое течение (n = 24)	2-я подгруппа — тяжелое течение (n = 20)
Imax, %	52,0 (42,4–64,0)	39,6 (29,6–43,8)*	31,3 (16,2–42,6)*
S, %	70,2 (59,9–77,9)	35,6 (30,8–42,5)*	26,1 (14,9–37,6)*/**
СОД, ед. акт.	18,0 (16,0–23,0)	34,2 (25,4–42,0)*	31,0 (21,2–39,0)*
Каталаза, мккат/л	209,6 (198,0–234,0)	360,7 (324,1–389,0)*	309,8 (218,6–361,0)*/**

\* в сравнении с контрольной группой  $p < 0,05$ ; \*\* в сравнении между подгруппами пациентов с НС  $p < 0,05$

Как видно из данных таблицы 2, явления оксидативного стресса по результатам исследования плазмы крови пациентов наблюдались в обеих подгруппах, но степень нарушений оказалась более выраженной у пациентов со средним и тяжелым течением заболевания ( $p < 0,05$ ). Кроме того, следует отметить, что во 2-й подгруппе наблюдался выраженный разброс значений показателей как интенсивности свечения (min-max 10,9–70,4 %), так и светосуммы (min-max 9,2–64,8 %). Это свидетельствует о перспективности исследования данных показателей для мониторинга течения заболевания.

Выявлено, что активность СОД эритроцитов не зависела от степени тяжести заболевания ( $p = 0,71$ ), тогда как активность каталазы в максимальной степени повышалась при легком течении заболевания ( $p = 0,49$ ), что, возможно, связано с некоторым исто-

щением компенсаторных возможностей ферментных антиоксидантных систем эритроцитов по мере прогрессирования заболевания и усугубления оксидативного стресса.

Корреляционный анализ по Спирмену параметров про/антиоксидантной системы и показателей степени тяжести НС в обследованной группе пациентов с НС (уровень гемоглобина, билирубина, количество ретикулоцитов) не выявил статистически значимых взаимосвязей между исследуемыми показателями ( $p > 0,1$ ).

### Заключение

Комплексная оценка состояния про/антиоксидантной системы плазмы пациентов с НС свидетельствует о наличии оксидативного стресса (снижение активности антиоксидантной системы на фоне повышенного накопления веществ с прооксидантной ак-

тивностью), степень которого выше у пациентов с тяжелым течением заболевания. Это позволяет рассматривать показатель ЛЗХА плазмы как дополнительный маркер оценки

тяжести заболевания и обоснования необходимости включения антиоксидантов в схему лечения НС.

### Список литературы

1. Мухомедзянова СВ, Пивоваров ЮИ, Богданова ОВ, Дмитриева ЛА, Шулунов АА. Липиды биологических мембран в норме и патологии (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica* 2017;2(5):43-49. [https://doi.org/10.12737/article\\_59e8bcd3d6fcb1.49315019](https://doi.org/10.12737/article_59e8bcd3d6fcb1.49315019)
2. Li H, Lykotraftitis G. Erythrocyte membrane model with explicit description of the lipid bilayer and the spectrin network. *Biophys J.* 2014;107(3):642-653. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2014.06.031>
3. Новицкий ВВ, Рязанцева НВ, Степовая ЕА, Федорова ТС, Кравец ЕБ, Иванов ВВ, и др. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2006;2:62-68.
4. Mohanty JG, Nagababu E, Rifkind JM. Red blood cell oxidative stress impairs oxygen delivery and induces red blood cell aging. *Front Physiol.* 2014;5:84. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00084>
5. Mahajan V, Jain SK. Hereditary Spherocytosis. *NeoReviews.* 2016;17(12):e697–e704. <https://doi.org/10.1542/neo.17-12-e697>
6. Saha S, Ramanathan R, Basu A, Banerjee D, Chakrabarti A. Elevated levels of redox regulators, membrane-bound globin chains, and cytoskeletal protein fragments in hereditary spherocytosis erythrocyte proteome. *Eur. J. Haematol.* 2011;87(3):259-266. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2011.01648.x>
7. Rocha S, Rocha-Pereira P, Cleto E, Ferreira F, Belo L, Santos-Silva A. Linkage of typically cytosolic peroxidases to erythrocyte membrane - A possible mechanism of protection in Hereditary Spherocytosis. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2020;1862(3):183172. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2019.183172>

8. Fibach E, Rachmilewitz E. The Role of Oxidative Stress in Hemolytic Anemia. *Current Molecular Medicine.* 2008;8(7):609-19. <https://doi.org/10.2174/156652408786241384>
9. Ghoti H, Fibach E, Dana M., Abu Shaban M, Jeadl H, Braester A, et al. Oxidative stress contributes to hemolysis in patients with hereditary spherocytosis and can be ameliorated by fermented papaya preparation. *Ann. Hematol.* 2011;90(5):509-13. <https://doi.org/10.1007/s00277-010-1110-2>
10. Владимиров ЮА, Фархутдинов РР, Молоденков МН. Хемилюминесценция сыворотки крови в присутствии солей двухвалентного железа. *Вопросы медицинской химии.* 1976;XXII(2):216–223.
11. Петренко ТС, Новикова ИА, Гомоляко АВ. Методологические подходы к оценке хемилюминесценции плазмы крови. В сб. матер. междунар. науч.-практ. конф. «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике; 2013 31 янв, Гомель. Гомель, Беларусь: РНПЦ РМиЭЧ; 2013. с. 49-50.
12. Клебанов ГИ, Теселкин ЮО, Бабенкова ИВ, Любичский ОБ, Владимиров ЮА. Антиоксидантная активность сыворотки крови. *Вестник Росс. акад. мед. наук.* 1999;2:15–22. <https://istina.msu.ru/download/3250046/1kqfki:Oa4KHUqrolaW9r6A6hYrWqqCju0/>
13. Сирота ТВ. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы его равновесия при хроническом простатите. *Вопросы мед. химии.* 1999;45(3):263–272. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22513847>
14. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело.* 1988;1:16–18. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21757139>

### References

1. Mukhomedzyanova SV, Pivovarov YuI, Bogdanova OV, Dmitrieva LA, Shulunov AA. Biological membrane lipids in norm and pathology (literature review). *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2017;2(5(1):43-49. (In Russ.)
2. Li H, Lykotraftitis G. Erythrocyte membrane model with explicit description of the lipid bilayer and the spectrin network. *Biophys J.* 2014;107(3):642-653. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2014.06.031>
3. Novitsky VV, Ryazantseva NV, Stepovaya YA, Fyodorova TS, Kravets YB, Ivanov VV et al. Molecular disturbances of erythrocytes membrane during pathology of different genesis are the typical reaction of the organism: contours of the problem. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2006;5(2):62-69. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2006-2-62-69>
4. Mohanty JG, Nagababu E, Rifkind JM. Red blood cell oxidative stress impairs oxygen delivery and induces

- red blood cell aging. *Front Physiol.* 2014;5:84. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00084>
5. Mahajan V, Jain SK. Hereditary Spherocytosis. *NeoReviews,* 2016;17(12):e697–e704. <https://doi.org/10.1542/neo.17-12-e697>
6. Saha S, Ramanathan R, Basu A, Banerjee D, Chakrabarti A. Elevated levels of redox regulators, membrane-bound globin chains, and cytoskeletal protein fragments in hereditary spherocytosis erythrocyte proteome. *Eur. J. Haematol.* 2011;87(3):259-266. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2011.01648.x>
7. Rocha S, Rocha-Pereira P, Cleto E, Ferreira F, Belo L, Santos-Silva A. Linkage of typically cytosolic peroxidases to erythrocyte membrane - A possible mechanism of protection in Hereditary Spherocytosis. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2020;1862(3):183172. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2019.183172>
8. Fibach E, Rachmilewitz E. The Role of Oxidative Stress in Hemolytic Anemia. *Current*

Molecular Medicine. 2008;8(7):609-19. <https://doi.org/10.2174/156652408786241384>

9. Ghoti H, Fibach E, Dana M., Abu Shaban M, Jead H, Braester A, et al. Oxidative stress contributes to hemolysis in patients with hereditary spherocytosis and can be ameliorated by fermented papaya preparation. *Ann. Hematol.* 2011;90(5):509-13. <https://doi.org/10.1007/s00277-010-1110-2>

10. Vladimirov YuA, Farkhutdinov RR, Molodenkov MN. Khemilyuminestsentsiya syvorotki krovi v prisutstvii soley dvukhvalentnogo zheleza. *Voprosy meditsinskoj khimii.* 1976;XXII(2): 216-223 (In Russ.)

11. Petrenko TS, Novikova IA, Gomolyako AV. Metodologicheskie podkhody k otsenke khemilyuminestsentsii plazmy krovi. V sb. mater. mezhdunar. nauch.-prakt. konf. «Sovremennye problemy radiatsionnoj meditsiny: ot nauki k praktike»; 2013 Jan

31; Gomel', Belarus'. Gomel': RCRMHE; 2013. p. 49-50. (In Russ.)

12. Klebanov GI, Teselkin YuO, Babenkova IV, Lyubitskiy OB, Vladimirov YuA. Serum antioxidant activity. *Vestnik Ross. Akad. Med. Nauk.* 1999;(2):15-22. (In Russ.). <https://istina.msu.ru/download/3250046/1kqfki:Oa4KHUqrolaW9r6A6hYrWqqCju0/>

13. Sirota TV. A new approach to the investigation of adrenaline autooxidation and its application for determination of superoxide dismutase activity. *Voprosy Med. Kkhimii.* 1999;45(3):263-272. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22513847>

14. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy. *Laboratornoe Delo.* 1988;(1):16-18. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21757139>

## Информация об авторах / Information About the Authors

**Мицура Екатерина Федоровна**, врач-гематолог гематологического отделения для детей ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4206-4988>, e-mail: ronco-gomel@mail.ru

**Новикова Ирина Александровна**, д.м.н., профессор; заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2250-8318>, e-mail: clinlab@gsmu.by

**Петренко Татьяна Станиславовна**, к.м.н., доцент; врач лабораторной диагностики, отделение трансфузиологии учреждения «Гомельская областная клиническая больница»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1776-3760>; e-mail: petrenko\_t.s@mail.ru

**Макеева Ксения Сергеевна**, старший преподаватель кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0441-684X>, e-mail: mksens211@gmail.com

**Волкова Людмила Ивановна**, к.м.н., доцент; доцент кафедры детской онкологии и гематологии ГУО «Белорусская медицинская академия последиplomного образования»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1054-0054>, e-mail: luidmila\_volkova@mail.ru

**Ekaterina F. Mitsura**, hematologist at the Hematology Department for Children of the SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4206-4988>, e-mail: ronco-gomel@mail.ru

**Irina A. Novikova**, D.Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2250-8318>, e-mail: clinlab@gsmu.by

**Tatiana S. Petrenko**, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor; laboratory diagnostician, Department of Transfusiology of the institution «Gomel Regional Clinical Hospital»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1776-3760>, e-mail: petrenko\_t.s@mail.ru

**Ksenia S. Makeeva**, Senior Lecturer at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0441-684X>, e-mail: mksens211@gmail.com

**Ljudmila I. Volkova**, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor; Associate Professor at the Department of Child Oncology and Hematology of the SEE «Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1054-0054>, e-mail: luidmila\_volkova@mail.ru

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Мицура Екатерина Федоровна**  
e-mail: ronco-gomel@mail.ru

**Ekaterina F. Mitsura**  
e-mail: ronco-gomel@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 23.12.2020

Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021

Accepted / Принята к публикации 19.03.2021

УДК 616.37-006-076-089

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-9>

## Биопсия опухолей поджелудочной железы перед резекцией: за и против

© И. В. Михайлов<sup>1</sup>, В. Н. Беляковский<sup>1</sup>, В. А. Кудряшов<sup>2</sup>,  
А. П. Дятлов<sup>1</sup>, Ч. А. А. Д. Виракоон<sup>1</sup>

<sup>1</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», г. Гомель, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

В статье представлены современные подходы к диагностике рака поджелудочной железы, обсуждена целесообразность проведения биопсии резектабельных опухолей и приведены клинические наблюдения, иллюстрирующие негативные моменты, связанные с применением биопсии.

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, резекция поджелудочной железы, диагностика, биопсия.

**Вклад авторов:** Михайлов И.В., Беляковский В.Н., Кудряшов В.А., Дятлов А.П., Виракоон Ч.А.А.Д.: концепция и дизайн исследования, обзор литературы, написание текста, выполнение операций, сбор и обработка материала, редактирование, обсуждение данных, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Михайлов ИВ, Беляковский ВН, Кудряшов ВА, Дятлов АП, Виракоон ЧААД. Биопсия опухолей поджелудочной железы перед резекцией: за и против. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(1):62–69. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-9>

## Biopsy of pancreatic tumors prior to resection: for and against

© Igor V. Mikhailov<sup>1</sup>, Vasili N. Beliakovski<sup>1</sup>, Vadzim A. Kudrashou<sup>2</sup>,  
Alexandr P. Dyatlov<sup>1</sup>, Chinthana A.A.D. Weerakoon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Oncology Center, Gomel, Republic of Belarus

### ABSTRACT

The article presents modern approaches to the diagnosis of pancreatic cancer, discusses the feasibility of resectable tumor biopsy, and provides clinical cases illustrating the negative aspects associated with biopsy.

**Key words:** pancreatic cancer, pancreatic resection, diagnosis, biopsy.

**Author contributions:** research concept and design, literature review, text writing, performing operations, collection and processing of material, editing, discussing data, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**For citation:** Mikhailov IV, Belyakovsky VN, Kudryashov VA, Dyatlov AP, Weerakoon ChAAD. Biopsy of pancreatic tumors prior to resection: for and against. *Health and Ecology Issues.* 2021;18(1):62–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-9>

### Введение

Морфологическое исследование опухоли является неотъемлемым компонентом диагностического алгоритма при злокачественных новообразованиях. Детальная морфологическая характеристика опухоли позволяет выработать оптимальную лечебную тактику, а с расширением арсенала противоопухолевых препаратов приобретает все большее значение, и при ряде новообразований

играет ключевую роль [1]. В силу этого при планировании химиотерапии и лучевой терапии морфологическая верификация злокачественного новообразования является обязательной. Однако при планировании хирургического лечения, несмотря на безусловную важность точного диагноза, подход не столь однозначен и учитывает потенциальные негативные последствия биопсии, прежде всего риск диссеминации опухоле-

вых клеток. Так, при меланоме кожи и раке яичка проведение инцизионной или трепан-биопсии считается грубым нарушением стандартов лечения, а гистологическое исследование опухоли является завершающим этапом диагностики и проводится после удаления опухоли [1]. Инцизионная или трепан-биопсия злокачественных новообразований костей и мягких тканей проводится таким образом, чтобы биопсийный канал располагался в области иссекаемого блока тканей при последующем выполнении радикальной операции [1]. Если при опухолях полых органов морфологическая верификация диагноза, как правило, достигается путем проведения прицельной эндоскопической биопсии, не сопряжена со значимой травматизацией опухоли и является рутинной процедурой, то при опухолях паренхиматозных органов, в частности брюшной полости, проведение биопсии может быть сопряжено с риском ятрогенной перитонеальной диссеминации раковых клеток. При трепан-биопсии и даже тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) с забором материала для цитологического исследования биопсийный канал в большинстве случаев сообщается с полостью брюшины. В связи с этим при резектабельных новообразованиях паренхиматозных органов брюшной полости проведение инцизионной биопсии первичной опухоли или не рекомендуется (рак яичников), или выполняется только по показаниям, при сомнительных данных методов визуализации (почечно-клеточный рак, первичный рак печени) [1]. Особенно сложным является вопрос о проведении биопсии резектабельных опухолей поджелудочной железы (ПЖ). Ввиду высокой травматичности панкреатоудоденальной резекции (ПДР), летальность после которой в большинстве клиник составляет 5–7 % [2, 3], наличие морфологического подтверждения диагноза до выполнения резекции представляется крайне желательным. В то же время отрицательный результат биопсии не позволяет с достаточной степенью надежности исключить рак ПЖ. ТИАБ и трепан-биопсия высокоспецифичны, однако их чувствительность в выявлении рака ПЖ не превышает таковую неинвазивных методов диагностики и колеблется от 70 до 90 % [4, 5]. Перед хирургом стоит альтернатива: выполнить резекцию без предшествующей биопсии, принимая риск летальности от неопухолевой патологии, или добиваться пред- или интраопера-

ционного цитологического или гистологического подтверждения злокачественности, допуская риск осложнений биопсии, её потенциального негативного влияния на течение опухолевого процесса, а также риск пропустить рак при ложноотрицательном результате биопсии [4].

### Цель исследования

Анализ данных литературных источников о современных подходах к проведению биопсии резектабельных опухолей ПЖ, а также описание собственных клинических наблюдений.

Основную роль в диагностике опухолей ПЖ играют методы визуализации [6]. Диагностическая точность рутинно применяемого трансабдоминального УЗИ в выявлении рака ПЖ достигает 87–90 %, а с применением цветового доплеровского картирования — 94 % [7]. Недостатками метода являются зависимость его результатов от оператора и снижение визуализации при метеоризме, часто наблюдающемся при патологии ПЖ. Основным методом диагностики опухолей ПЖ и оценки ее резектабельности, связи с крупными сосудами является трехфазная мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием (МСКТА). Чувствительность метода составляет 79–96 %, специфичность — 54,5–97 % [6, 8, 9]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) имеет преимущество перед МСКТА в выявлении мелких опухолевых очагов, оценке характера изменений панкреатического и желчных протоков, однако уступает в отношении оценки инвазии магистральных сосудов [9]. В связи с этим использование МРТ, как более чувствительного метода, вместо МСКТА нецелесообразно и рекомендуется использовать МРТ как дополнение к МСКТА у пациентов с высоким риском [6]. Обязательным методом исследования является ФЭГДС, позволяющая выявить врастание опухоли в двенадцатиперстную кишку, степень ее опухолевого стеноза и, в ряде случаев, выполнить эндоскопическую биопсию [9]. Эндоскопическое УЗИ и эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) обладают сопоставимой чувствительностью, около 90 %. Эндоскопическое УЗИ позволяет, при необходимости, с минимальным риском провести пункцию ПЖ и рекомендуется при сомнительных данных неинвазивных методов диагностики у пациентов с высоким операционным риском [5, 6, 9]. ЭРХПГ

применяется в основном как компонент лечебного вмешательства при проведении эндоскопического стентирования. ЭРХПГ также может сопровождаться взятием материала для цитологического исследования [10]. ПЭТ/КТ применяется при подозрении на отдаленные метастазы в случаях, когда их подтверждение изменит тактику лечения [11]. Применяемые в настоящее время опухолевые маркеры (СА 19–9, СА 125, СА 242, СА 72–4, Tu M2-РК и другие) не обладают достаточной чувствительностью для диагностики рака ПЖ и используются, главным образом, в ходе наблюдения за пациентом [12]. Перспективным методом диагностики злокачественных новообразований является выявление в крови циркулирующей опухолевой ДНК, однако многоцентровое исследование в группе из 846 пациентов с 15 типами рака, включая протоковую аденокарциному ПЖ, показало, что чувствительность существующей в настоящее время методики недостаточна: частота обнаружения опухолевой ДНК в крови у пациентов составила 80 % при прогрессирующем опухолевом процессе и только 47 % — в случаях локализованного рака [13].

С целью получения материала из опухоли ПЖ для цитологического или гистологического исследования, наряду с ТИАБ под контролем эндоскопического УЗИ, могут применяться чрескожная трепан-биопсия или ТИАБ новообразования под контролем УЗИ или МСКТ, а также интраоперационная ТИАБ или трепан-биопсия. Проведение чрескожной биопсии ПЖ сопряжено с риском развития панкреатита, перитонеальной диссеминации опухолевых клеток и в настоящее время не рекомендуется [4–6]. Garcea G. и соавторы проанализировали информативность интраоперационной трепан-биопсии опухолей ПЖ [4]. В одной группе (66 пациентов) ПДР выполнялась при клиническом подозрении на рак по данным методов визуализации, в другой (62 пациента) — только в случае подтверждения злокачественности при срочном гистологическом исследовании полученного при интраоперационной трепан-биопсии материала. В группе клинической оценки 9 (13,6 %) пациентов перенесли ПДР по поводу доброкачественной патологии; в группе гистологического подтверждения у 4 (6,7 %) пациентов была пропущена злокачественная опухоль. Специфичность и чувствительность интраоперационной трепан-биопсии при выявлении злокачественных новообразований

составила 100 и 89,7 % соответственно. Чувствительность клинической оценки при выявлении злокачественных новообразований составила 86,4 %. Авторы отмечают, что для многих хирургов шанс пропустить небольшую опухоль при ложноотрицательной биопсии будет неприемлемым и они предпочтут провести «слепую» резекцию, принимая риск летальности после операции по поводу доброкачественного заболевания [4].

Наиболее информативной и безопасной является ТИАБ под контролем эндоскопического УЗИ, с общей частотой осложнений 1–2 % [5, 6]. Чувствительность и специфичность метода, по данным мета-анализа, составляет 85 и 98 % соответственно. При включении атипичной или подозрительной на рак цитологии чувствительность увеличивалась до 91 %, однако специфичность снижалась до 94 % [5]. Таким образом, чувствительность трепан-биопсии и ТИАБ в диагностике опухолей ПЖ не превышает чувствительность методов визуализации. Подходом, позволяющим повысить точность диагностики, является предоперационное подтверждение двумя неинвазивными методами. Однако остается вопрос: что делать в случаях, когда результаты обследования не указывают однозначно на наличие злокачественной опухоли, но и не позволяют ее исключить? Целесообразно ли использование всех доступных методов исследования, включая инвазивные методы диагностики? Обязательно ли следует добиваться морфологической или цитологической верификации диагноза злокачественного новообразования поджелудочной железы? Травматичность радикальной операции и высокая частота осложнений после ПДР являются причиной отсутствия единого мнения по данному вопросу. Основные аргументы в пользу биопсии — это возможность доказать наличие опухоли до операции и исключить редкие формы новообразований, при которых возможно проведение экономной резекции. Доводы против предоперационной биопсии заключаются в том, что ее результаты не влияют на характер лечения, биопсия сопряжена с риском диссеминации опухолевых клеток, может создать препятствия к выполнению радикальной операции в случае развития осложнений, а также повышает стоимость лечения [5]. Согласно действующим в РФ «Алгоритмам диагностики и лечения злокачественных новообразований» (пост. № 60 МЗ РФ от 06.07.2018), ТИАБ опухоли ПЖ (чрескожная или под контролем эн-

доскопического УЗИ) относится к методам исследования, выполняемым по показаниям. Последние не конкретизированы. При этом морфологическая верификация рака как этап диагностики присутствует на схематическом изображении диагностического и лечебного алгоритма [1]. На практике это создает ситуацию, когда в случае летального исхода у пациента с доброкачественной патологией отсутствие биопсии может трактоваться как нарушение стандартов лечения. В то же время рутинное проведение биопсии ПЖ с последующим, независимо от результата морфологического исследования, выполнением радикальной операции представляется худшим из возможных подходов, так как сочетает риск негативных последствий биопсии с риском летального исхода после выполнения ПДР по поводу доброкачественной патологии.

В 2014 году был достигнут консенсус Международной исследовательской группы по хирургии ПЖ относительно того, что при визуализации солидного очага, подозрительного на злокачественный, морфологическое подтверждение диагноза перед резекцией не требуется. Отмечено, что подтверждение злокачественности является обязательным для пациентов с погранично-резектабельной опухолью, которым должна проводиться неoadъювантная терапия. Кроме того, биопсия рекомендуется при сильном подозрении на аутоиммунный панкреатит, когда следует рассмотреть возможность короткого курса лечения стероидами, если биопсия не выявит признаков, подозрительных на злокачественность [14].

Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) и Национальная онкологическая сеть США (NCCN) рекомендуют биопсию ПЖ только в случаях, когда при трехфазной МСКТА отсутствует четкая визуализация опухоли. Предпочтительна ТИАБ под контролем эндоскопического УЗИ, которая является более безопасной и сопровождается более низким риском перитонеальной диссеминации, чем чрескожная биопсия. Отмечается необходимость проведения диагностических исследований в крупном центре, с высококачественной визуализацией и проведением мультидисциплинарных консультаций [6, 15].

Несмотря на достигнутый консенсус об отсутствии необходимости рутинного проведения предоперационной биопсии поджелудочной железы [14], во многих клиниках она продолжает широко применяться [5, 9].

Наш собственный опыт свидетельствует о недостаточной диагностической ценности как чрескожной, так и интраоперационной биопсии поджелудочной железы. В период до 2013 года мы рутинно проводили интраоперационную биопсию (чаще ТИАБ) и, в отдельных случаях, чрескожную трепан-биопсию опухоли ПЖ. При анализе результатов биопсии опухолей ПЖ у пациентов, перенесших ПДР в период с 2010 по 2013 год, частота цитологической или гистологической верификации рака с учетом подозрительной на рак цитологии составила 71,4 %, без учета цитологического подозрения на рак — 52,4 %. Остальным пациентам при отсутствии морфологической верификации решение о выполнении ПДР было принято консилиумом на основании клинических данных и результатов соответствующих методов визуализации. Таким образом, результат биопсии чаще всего не оказывал влияния на лечебную тактику, на что указывают и другие авторы [9]. При этом мы неоднократно наблюдали постпункционные осложнения, наиболее грозным из которых было развитие деструктивного панкреатита. В качестве примера приводим клинические наблюдения.

### Случай из клинической практики

1. Пациентка М., 60 лет, поступила в онкоабдоминальное отделение Гомельского областного клинического онкологического диспансера (ГОКОД) с диагнозом: «Рак головки ПЖ Т3NXM0, II стадия. Механическая желтуха». 14.10.2015 г. в качестве первого этапа хирургического лечения выполнена операция — холецистоэнтеростомия с энтерозэнтеростомией. Интраоперационно выполнена ТИАБ опухоли. В послеоперационном периоде развился очаговый панкреонекроз, гнойный парапанкреатит, перитонит. Несмотря на проводимое лечение, наблюдалось прогрессирование панкреонекроза и полиорганной недостаточности. 9.11.2015 г. пациентка умерла.

Необходимо отметить, что на фоне имеющегося у большинства пациентов с раком головки ПЖ нарушения оттока панкреатического секрета деструктивный панкреатит протекает крайне тяжело, так как панкреатическая гипертензия является его важнейшим патогенетическим фактором и способствует прогрессированию деструктивных изменений в поджелудочной железе [16]. Даже при благоприятном исходе постпункционного панкреатита выполнение

радикальной операции в лучшем случае откладывается на значительный срок, а технические условия ее выполнения значительно ухудшаются.

У ряда пациентов из тех, у которых мы воздерживались от операции из-за отсутствия верификации, мы диагностировали в дальнейшем запущенный рак ПЖ, что связано с агрессивным течением данной патологии. В очень редких случаях при динамическом наблюдении удавалось выявить резектабельный опухолевый процесс. В качестве иллюстрации приводим клинический случай.

2. Пациент Х., 55 лет, поступил в онкоабдоминальное отделение ГОКОД с диагнозом: «Рак головки ПЖ? Псевдотуморозный панкреатит? Механическая желтуха». 7.04.2014 г. выполнена холецистоэнтеростомия с энтерознтеростомией. Проведена интраоперационная ТИАБ опухоли головки ПЖ, верификации рака не получено. В течение 2 лет проводилось динамическое наблюдение, при УЗИ и МСКТА — картина псевдотуморозного панкреатита, подозрение на рак головки ПЖ. Предпринималось несколько попыток верификации (чрескожная трепан-биопсия под контролем УЗИ) — без успеха. В январе 2016 г. развился декомпенсированный дуоденальный стеноз, кахексия. При ЭФГДС выявлено прорастание опухоли в 12-перстную кишку, при эндоскопической биопсии верифицирована протоковая аденокарцинома. В связи с декомпенсированным общим состоянием пациенту 06.01.2016 г. выполнена гастроэнтеростомия. После улучшения нутритивного статуса пациента 08.02.16 г. проведена ПДР. Послеоперационный период протекал без осложнений. Заключительный диагноз: «Рак головки ПЖ рТ3N1M0G3, IIА стадия». Проведено 6 циклов адъювантной химиотерапии гемцитабином. 1.01.2018 г. пациент умер от прогрессирования опухолевого процесса.

В данном случае при своевременном выполнении радикальной операции пациент, вероятно, имел бы более высокие шансы на стойкое выздоровление. Хирургическое вмешательство без морфологической верификации было бы предпочтительнее длительного динамического наблюдения, учитывая относительно невысокий уровень послеоперационной летальности в клинике, не превышающий в разные периоды 5,6 % [17]. Следует также учитывать, что псевдотуморозный панкреатит является не только патологией, которую трудно дифференци-

ровать с раком ПЖ, но и фоном для развития последнего. Частота малигнизации, по разным данным, колеблется от 2 до 4 % [18]. Нередко ПДР целенаправленно выполняется по поводу псевдотуморозного панкреатита, около четверти всех резекций ПЖ в некоторых панкреатологических центрах приходится на данную операцию [19].

Сложность морфологической верификации рака поджелудочной железы и возможное негативное влияние трепан-биопсии на клиническое течение рака ПЖ могут быть проиллюстрированы следующим клиническим наблюдением.

3. Пациентка Е., 65 лет, поступила в онкоабдоминальное отделение ГОКОД с диагнозом: «Рак головки ПЖ T1N0M0, I А стадия. Механическая желтуха. Ожирение II степени». При УЗИ и МСКТА в головке ПЖ визуализировался опухолевый узел около 1 см в диаметре. В связи с высоким операционным риском пациентка отказалась от радикальной операции. 11.03.2019 г. проведена холецистоэнтеростомия с энтерознтеростомией, интраоперационно выполнена трепан-биопсия опухоли под контролем УЗИ. Гистологическое заключение: псевдотуморозный панкреатит. В связи с отсутствием морфологической верификации пациентке было отказано в проведении химиолучевого лечения. В последующем дважды выполнена чрескожная трепан-биопсия опухоли под контролем УЗИ и 22.07.2019 г. верифицирована аденокарцинома головки ПЖ, однако при МСКТА выявлено врастание опухоли в верхние брыжеечные сосуды, чревный ствол, общую печеночную артерию. В данном случае морфологическое подтверждение злокачественного характера патологического очага в головке ПЖ удалось получить лишь при трехкратной трепан-биопсии с ультразвуковой навигацией. Нельзя исключить, что в данном случае бурному прогрессированию могла способствовать неоднократная травматизация опухоли. На возможное негативное влияние биопсии на течение опухолевого процесса косвенно указывают результаты ранее проведенного нами анализа отдаленных результатов хирургического лечения рака ПЖ в онкоабдоминальном отделении ГОКОД. Отказ от рутинного проведения биопсии ПЖ перед выполнением ПДР (вместе с рядом других мер по повышению абластичности операции) позволил повысить медиану выживаемости пациентов с 13 мес. (в период с 2001 по 2013 год) до 22 мес. (в период с 2014 по 2018 год), 3-летнюю выжи-

ваемость — с  $18,5 \pm 4,7$  % до  $35,3 \pm 9,6$  % [17]. Можно предположить, что биопсия оказывает более существенное негативное влияние на течение рака ПЖ при значительном временном интервале между ее выполнением и проведением радикальной операции. Так, мы наблюдали значительно более низкую выживаемость пациентов, перенесших двухэтапное хирургическое лечение, с наложением на первом этапе билиодигестивного анастомоза с биопсией опухоли, и последующей, в среднем через 4 недели, радикальной операцией, чем при одноэтапных вмешательствах [20].

### Заключение

Основную роль в диагностике опухолей ПЖ играют методы визуализации, прежде всего, МСКТА. Чувствительность цитологического и гистологического исследования в диагностике рака ПЖ не превышает 90 %, в силу чего отсутствие морфологического

подтверждения злокачественности при визуализации подозрительного на рак очага в ПЖ в большинстве случаев не позволяет отказаться от выполнения радикальной операции. При этом проведение биопсии является фактором риска развития осложнений и может способствовать диссеминации опухолевых клеток.

Анализ литературных данных и собственные наблюдения свидетельствуют о нецелесообразности рутинного проведения биопсии резектабельных опухолей ПЖ. Биопсию можно считать обоснованной только в случаях, когда результат морфологического исследования определяет хирургическую тактику, в частности у пациентов с высоким операционным риском и сомнительными результатами методов визуализации. Наиболее безопасным и информативным методом получения материала для цитологического исследования является ТИАБ под контролем эндоскопического УЗИ.

### Список литературы

1. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Министерство здравоохранения Республики Беларусь: клинический протокол. Минск, Беларусь: Профессиональные издания; 2019. 616 с. [https://oncopatients.by/wp-content/uploads/2019/06/W21833500p\\_1539378000.pdf](https://oncopatients.by/wp-content/uploads/2019/06/W21833500p_1539378000.pdf)
2. De La Cruz MS, Young AP, Ruffin MT. Diagnosis and management of pancreatic cancer. *American Family Physician*. 2014;89(8):626-632.
3. Hartwig W, Werner J, Jäger D, Debus J, Büchler MW. Improvement of surgical results for pancreatic cancer. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):e476-e485. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70172-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70172-4)
4. Garcea G, Metcalfe MS, Berry DP, Robertson GS, Lloyd DM, Dennison AR. Is intraoperative confirmation of malignancy during pancreaticoduodenectomy mandatory? *J Gastrointest Surg*. 2012 Feb;16(2):370-5. <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1728-y>
5. Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L, et al. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2012;75:319-31. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.08.049>
6. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Aug;15(8):1028-1061. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0131>
7. Степанов СО, Сидоров ДВ, Крепцова НС, Прозорова ЭВ. Ультразвуковая диагностика опухолей поджелудочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2014;3(2):59-67. <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-agersena/2014/2/322305-218X20150213>
8. Galvin, A., Sutherland, T. & Little, A.F. Part 1: CT characterisation of pancreatic neoplasms: a pictorial
9. Костина ЮД, Павелец КВ. Диагностика и лечение рака поджелудочной железы. Современное состояние проблемы. *Медицина: теория и практика*. 2018;3(3):16-26. <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-raka-podzheludochnoy-zhelezy-sovremennoe-sostoyanie-problemy>
10. Dolejs S, Zarzaur BL, Zyromski NJ, et al. Does hyperbilirubinemia contribute to adverse patient outcomes following pancreatoduodenectomy? *J Gastrointest Surg*. 2017; 21: 647–656. <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-017-3381-6>
11. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2014;371:1039–1049. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1404198>
12. Daly M, Pilarski R, Berry M et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial highrisk assessment. V. 2. 2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(1):9–20. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0003>
13. Takai E, Yachida S. Circulating tumor DNA as a liquid biopsy target for detection of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016 Oct 14;22(38):8480-8488. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i38.8480>
14. Asbun H, Conlon K, Fernandez-Cruz L, Friess H et al. When to Perform a Pancreatoduodenectomy in the Absence of Positive Histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2014 Май;155(5):887-92. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.12.032>
15. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. [Electronic resource]. September 2015. Mode of access: <https://www.annalsofoncology.org/article/S0923->

7534(19)47178-0/fulltext#secst0025. Date of access: 19.10.2020.

16. Нестеренко ЮА, Лаптев ВВ, Михайлузов СВ. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. Москва, РФ; 2004. 304 с.

17. Михайлов ИВ, Бондаренко ВМ, Кудряшов ВА, Ачинович СЛ, Киселев ПГ, Грабарева ГЛ, Подгорный НН, Шимановский ГМ, Новак СВ, Довидович СВ, Атаманенко АВ, Дятлов АП. Динамика результатов лечения резектабельного рака головки поджелудочной железы за 30-летний период. Проблемы здоровья и экологии. 2019;(3):50-55.

18. Губергриц НБ, Лукашевич ГМ, Фоменко ПГ, Беляева НВ. «Роковая цепочка»: от острого панкреатита к раку поджелудочной железы. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017;(2):15–27.

19. Щастный АТ. Послеоперационные осложнения проксимальных резекций поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом. Новости хирургии, 2011;19(3):30-43.

20. Михайлов ИВ, Бондаренко ВМ, Кудряшов ВА, Ачинович СЛ, Киселев ПГ, Нестерович ТН, Виракоон ЧА. Одноэтапные операции при раке головки поджелудочной железы, осложненном механической желтухой. Проблемы здоровья и экологии. 2019;(3):33-37.

## References

1. Algoritmy diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy : klinicheskiy protocol. Ministerstvo zdravookhraneniya Respubliki Belarus'. Minsk: Professional'nye izdaniya; 2019. 616 p. (In Russ.). [https://oncopatient.by/wp-content/uploads/2019/06/W21833500p\\_1539378000.pdf](https://oncopatient.by/wp-content/uploads/2019/06/W21833500p_1539378000.pdf)

2. De La Cruz MS, Young AP, Ruffin MT. Diagnosis and management of pancreatic cancer. American Family Physician. 2014;89(8):626-632.

3. Hartwig W, Werner J, Jäger D, Debus J, Büchler MW. Improvement of surgical results for pancreatic cancer. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):e476-e485.

4. Garcea G, Metcalfe MS, Berry DP, Robertson GS, Lloyd DM, Dennison AR. Is intraoperative confirmation of malignancy during pancreaticoduodenectomy mandatory? J Gastrointest Surg. 2012 Feb;16(2):370-5. <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1728-y>

5. Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L, et al. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: A meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2012;75:319-31. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.08.049>

6. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017 Aug;15(8):1028-1061. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0131>

7. Stepanov SO, Sidorov DV, Skreptsova NS, Prozorova EV. Ul'trazvukovaya diagnostika opukholey podzheludochnoy zhelezy. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena. 2014;3(2):59-67. (In Russ) <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-a-gertsena/2014/2/322305-218X20150213>

8. Galvin, A., Sutherland, T. & Little, A.F. Part 1: CT characterisation of pancreatic neoplasms: a pictorial essay. Insights Imaging. 2011(2):379–388. <https://doi.org/10.1007/s13244-011-0102-7>

9. Kostina YuD, Pavelets KV. Diagnostika i lechenie raka podzheludochnoy zhelezy. Sovremennoe sostoyanie problemy. Meditsina: teoriya i praktika. 2018;3(3):16-26. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-raka-podzheludochnoy-zhelezy-sovremennoe-sostoyanie-problemy>

10. Dolejs S, Zarzaur BL, Zyromski NJ. et al. Does hyperbilirubinemia contribute to adverse patient outcomes following pancreatoduodenectomy? J Gastrointest Surg. 2017;21:647–656. <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-017-3381-6>

11. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. N Engl J Med. 2014; 371: 1039–1049. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1404198>.

12. Daly M, Pilarski R, Berry M. et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial highrisk assessment. V. 2.2017. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(1):9–20. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0003>

13. Takai E, Yachida S. Circulating tumor DNA as a liquid biopsy target for detection of pancreatic cancer. World J Gastroenterol. 2016 Oct 14;22(38):8480-8488. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i38.8480>

14. Asbun H, Conlon K, Fernandez-Cruz L, Friess H et.al. When to Perform a Pancreatoduodenectomy in the Absence of Positive Histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery. 2014 Май;155(5):887-92. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.12.032>

15. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C. et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. [Electronic resource]. September 2015. Mode of access: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)47178-0/fulltext#secst0025](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)47178-0/fulltext#secst0025). Date of access: 19.10.2020.

16. Nesterenko YuA, Laptev VV, Mikhaylusov SV. Diagnostika i lechenie destruktivnogo pankreatita. Moskva, 2004. 304 p. (In Russ)

17. Mikhaylov IV, Bondarenko VM, Kudryashov VA, Achinovich SL, Kiselev PG, Grabareva GL, Podgornyy NN, Shimanovskiy GM, Novak SV, Dovidovich SV, Atamanenko AV, Dyatlov AP. Dinamika rezul'tatov lecheniya rezektabel'nogo raka golovki podzheludochnoy zhelezy za 30-letniy period. Health and Ecology Issues. 2019;(3):50-55. (In Russ)

18. Gubergrits NB, Lukashevich GM, Fomenko PG, Belyaeva NV. «Rokovaya tsepochnka»: ot ostrogo pankreatita k raku podzheludochnoy zhelezy. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2017;(2):15–27. (In Russ)

19. Shchastnyy AT. Posleoperatsionnye oslozhneniya proksimal'nykh rezektsiy podzheludochnoy zhelezy u patsientov s khronicheskim pankreatitom. Novosti khirurgii, 2011;19(3):30-43. (In Russ)

20. Mikhaylov IV, Bondarenko VM, Kudryashov VA, Achinovich SL, Kiselev PG, Nesterovich TN, Virakoon ChA. Odnostapnyye operatsii pri rake golovki podzheludochnoy zhelezy, oslozhnennom mekhanicheskoy zheltukhoi. Health and Ecology Issues. 2019;(3):33-37. (In Russ)

## Информация об авторах / Information About the Authors

**Михайлов Игорь Викторович**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3796-0342>, e-mail: igor-mikhailov-2014@yandex.ru

**Беляковский Василий Николаевич**, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3112-2142>

**Кудряшов Вадим Андреевич**, заведующий онкологическим абдоминальным отделением УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1512-8539>, e-mail: vadimkudryashov@tut.by

**Дятлов Александр Петрович**, ассистент кафедры онкологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4682-2045>, e-mail: dyatlov-ap@mail.ru

**Виракоон Чинтана Агбо Абесундара Диссанаяка**, ассистент кафедры онкологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0939-1138>, e-mail: chinthanaweerakoon5@gmail.com

**Igor V. Mikhailov**, Cand. Sc. (Medicine), Head of the Department of Oncology of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3796-0342>, e-mail: igor-mikhailov-2014@yandex.ru

**Vasili N. Belyakouski**, D.Sc. (Medicine), Professor, Professor at the Department of Oncology of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3112-2142>

**Vadzim A. Kudrashou**, Head of the Abdominal Oncology Ward of the HI «Gomel Regional Clinical Oncology Center»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1512-8539>, e-mail: vadimkudryashov@tut.by

**Alexandr P. Dyatlov**, Assistant Lecturer at the Department of Oncology of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4682-2045>, e-mail: dyatlov-ap@mail.ru

**Chinthana A.A.D. Weerakoon**, Assistant Lecturer at the Department of Oncology of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0939-1138>, e-mail: chinthanaweerakoon5@gmail.com

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Михайлов Игорь Викторович**  
e-mail: igor-mikhailov-2014@yandex.ru

**Igor V. Mikhailov**  
e-mail: igor-mikhailov-2014@yandex.ru

*Received / Поступила в редакцию 01.12.2020*

*Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021*

*Accepted / Принята к публикации 19.03.2021*

УДК 616.36-004-005.1-08:577.121.7

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-10>

## Клиническая эффективность антиоксидантной терапии у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей

© Д. А. Евсеенко, З. А. Дундаров

*УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь*

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить клиническую эффективность антиоксидантной терапии у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей.

**Материал и методы.** В исследование включено 286 пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей различной степени тяжести. Данные пациенты были разделены на две серии исследований. В первой серии пациенты получали терапию по клиническим протоколам диагностики и лечения. Во второй серии — по тем же протоколам в комбинации с внутривенным введением антиоксидантных комплексов «Реамберин» и «Флуимуцил». Спустя 48 часов от поступления исследованы антиоксидантный статус сыворотки крови, индекс блеббинга лимфоцитов, концентрация мочевой кислоты, уровень гемоглобина. Определены показатели клинической эффективности лечения: риск абсолютной летальности, риск относительной летальности, число больных, которых нужно лечить.

**Результаты.** Сыворотка крови пациентов первой серии исследований характеризовалась выраженной прооксидантной активностью, высокими значениями индекса блеббинга лимфоцитов, малым количеством мочевой кислоты, что указывало на развитие окислительного стресса. Летальность в этой серии исследований составляла 26,0 %. Пациенты второй серии исследований характеризовались выраженной антиоксидантной активностью сыворотки крови, малыми значениями индекса блеббинга лимфоцитов, высокой концентрацией мочевой кислоты, что указывало на снижение активности системных процессов окисления. Летальность в этой серии исследований составляла 18,2 %. Продолжительность лечения снизилась с 16,5 суток (первая серия) до 13,0 суток (вторая серия).

**Заключение.** Комбинированное применение комплексов «Реамберин» и «Флуимуцил» в составе терапии по клиническим протоколам диагностики и лечения ведет к купированию проявлений окислительного стресса у пациентов с циррозом печени, осложненным острой кровопотерей. Сыворотка крови этих пациентов характеризуется выраженной антиоксидантной активностью, малыми значениями индекса блеббинга лимфоцитов, высоким содержанием мочевой кислоты, что снижает риск развития синдрома полиорганной недостаточности. Благодаря данной терапии отмечено снижение летальности до 18,2 %, продолжительности лечения — до 13,0 суток.

**Ключевые слова:** блеббинг, пациенты, цирроз печени, острая кровопотеря, число больных, которых нужно лечить.

**Вклад авторов:** Евсеенко Д.А., Дундаров З.А.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы данных, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение 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:** Евсеенко ДА, Дундаров ЗА. Клиническая эффективность антиоксидантной терапии у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей. Проблемы здоровья и экологии. 2021;18(1):70–80. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-10>

## Clinical efficiency of antioxidant therapy in patients with liver cirrhosis and acute blood loss

© Dmitry A. Evseenko, Zalimhan A. Dundarov

*Gomel State Medical University, Gomel, Belarus*

### ABSTRACT

**Objective:** to determine the clinical efficiency of antioxidant therapy in patients with liver cirrhosis and acute blood loss.

**Material and methods.** The study included 286 patients with liver cirrhosis and acute blood loss of varying degrees of severity. The patients were divided into two series of studies. In the first series, the patients received the therapy according to the clinical diagnostic and treatment protocols, in the second series 1 according to the same protocols in combination with an intravenous administration of the antioxidant complexes “Reamberin” and “Fluimucil”. After 48 hours from admission, the antioxidant status of blood serum, the blebbing index of lymphocytes, the concentration of uric acid, and the level of hemoglobin were analyzed. The indicators of the clinical efficiency of the treatment were determined: risk of absolute mortality, risk of relative mortality, the number needed to treat.

**Results.** The blood serum of the patients from the first series of studies was characterized by pronounced prooxidant activity, high values of the lymphocyte blebbing index, and a small amount of uric acid, which was indicative of the development of oxidative stress. The mortality rate in this series of studies was 26.0 %. The patients of the second series of studies were characterized by pronounced antioxidant activity of blood serum, low values of the lymphocyte blebbing index, and high concentrations of uric acid, which indicated a decrease in the activity of systemic oxidation processes. The mortality rate in this series of studies was 18.2 %. The duration of the treatment decreased from 16.5 days (first series) to 13.0 days (second series).

**Conclusion.** The combined use of the “Reamberin” and “Fluimucil” complexes as part of the therapy according to the clinical diagnostic and treatment protocols leads to a relief of oxidative stress in patients with liver cirrhosis complicated by acute blood loss. The blood serum of these patients is characterized by pronounced antioxidant activity, low values of the lymphocyte blebbing index, and a high concentration of uric acid, which reduces the risk for the development of multiple organ failure syndrome. This therapy decreases the mortality rate to 18.2 % and the duration of the treatment to 13.0 days.

**Key words:** blebbing, patients, liver cirrhosis, acute blood loss, number needed to treat.

**Author contributions:** research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**For citation:** Evseenko DA, Dundarov ZA. Clinical efficiency of antioxidant therapy in patients with liver cirrhosis and acute blood loss. Health and Ecology Issues. 2021;18(1):70–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-10>

## Введение

Проблема терапии осложнений окислительного стресса (ОС) — одна из наиболее актуальных в структуре оказания помощи пациентам с хирургической патологией. Это связано с высоким риском летальности вследствие развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у пациентов как с циррозом печени (ЦП), так и с острой кровопотерей (ОК) [1, 2, 3].

Известно, что в организме существует и поддерживает гомеостаз система антиоксидантной защиты организма (АОЗ), которая представлена ферментативными и неферментативными звеньями. В их структуру входят система глутатиона (GSH), низкомолекулярная водорастворимая мочевая кислота (МК) и другие эндогенные антиоксиданты, поддерживающие на высоком уровне состояние антиоксидантного статуса (АОС) организма, на низком уровне - содержание активных форм кислорода (АФК) [4, 5, 6].

Формирование ЦП ведет к постепенному снижению биологической активности системы АОЗ организма: ее функциональных звеньев. Сыворотка крови этих пациентов характеризуется слабовыраженной антиок-

сидантной активностью, малым содержанием в сыворотке крови структурных компонентов физиологических цепей [1, 7, 8].

В свою очередь ОК характеризуется резким снижением объема циркулирующей крови (ОЦК), что ведёт к массивному радикалообразованию в органах и тканях. В это время отмечается переход клеточного аэробного дыхания на анаэробное, торможение биологической активности дыхательной цепи митохондрий, что резко увеличивает концентрацию АФК [9, 10, 11].

АФК, являясь высокореакционными соединениями, снижают метаболизм системы АОЗ организма, участвуют в формировании прооксидантной активности (ПОА) сыворотки крови, повышают активность системных реакций окисления, в частности, перекисного окисления липидов (ПОЛ), что ведёт к развитию системного мембранодестабилизирующего дистресс-синдрома (СМДС): дезорганизации фосфобилипидного слоя плазмолеммы лимфоцитов, именуемого как блеббинг [12, 13].

Блеббинг (англ. blebbing) — это универсальный биологический феномен, типовой патологический процесс и одно из основ-

ных начальных проявлений гибели клетки, являющееся обратимым состоянием. Кроме того, он является морфологическим проявлением повреждения клетки, вызванного продуктами каскада цепных реакций СРО, ПОЛ [12, 14, 15].

По морфологии плазмолеммы лимфоцитов выделяют следующие типы клеток [15]:

1. Клетки в состоянии начального блеббинга (малые везикулы на мембране до 1/3 радиуса клетки).

2. Клетки в состоянии терминального блеббинга (крупные везикулы на мембране более 1/3 радиуса клетки либо множество мелких везикул).

3. Некротизированные лимфоциты.

В настоящее время большое внимание уделяется применению лекарственных средств, обладающих антиоксидантной активностью, у пациентов с хирургической патологией с целью воздействия на каскад свободнорадикального, перекисного окисления, снижения риска развития ОС и его осложнений [3, 6, 16].

Вместе с тем остается невыясненным состоянием АОС организма пациентов с ЦП, осложненным ОК, клиническая эффективность применения антиоксидантной терапии.

### **Цель исследования**

Определить клиническую эффективность антиоксидантной терапии у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей.

### **Материал и методы**

В исследование было включено 286 пациентов, которые находились на тационарном лечении в УЗ «Гомельская областная специализированная клиническая больница» (ГОСКБ), У «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (ГГКБСМП), и были разделены на две серии клинических исследований.

Классификация ЦП, ОК осуществлялась согласно шкалам Чайлд-Пью (1963) и Брюсова П.Г. (1997). Интенсивность кровотечения, степень тяжести, объем кровопотери определяли, используя показатели шокового индекса Альговера-Бурри (1967), формулы Мура (1959).

Контрольную группу №1 составили здоровые добровольцы (n = 18). Мужчин было 12, женщин — 6.

Первую серию исследований составили 138 пациентов с ЦП и ОК различной степени тяжести, которым проводилась терапия в соответствии с клиническими протоколами

Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Мужчин было 76, женщин — 62. Пациенты этой серии были разделены на три группы в соответствии со степенью тяжести ОК.

Первую группу составили пациенты с ЦП и ОК легкой (0,5–10,0 % ОЦК) тяжести. Эта группа была разделена на следующие подгруппы в соответствии с классом тяжести ЦП: подгруппа № 2 — пациенты с ЦП, класс тяжести «А»; подгруппа № 3 — пациенты с ЦП, класс тяжести «В»; подгруппа № 4 — пациенты с ЦП, класс тяжести «С».

Вторую группу составили пациенты с ЦП и ОК средней (10,0–20,0 % ОЦК) тяжести. Эта группа была разделена на следующие подгруппы в соответствии с классом тяжести ЦП: подгруппа № 5 — пациенты с ЦП, класс тяжести «А»; подгруппа № 6 — пациенты с ЦП, класс тяжести «В»; подгруппа № 7 — пациенты с ЦП, класс тяжести «С».

Третью группу составили пациенты с ЦП и ОК тяжелой (21,0–40,0 % ОЦК) степени. Эта группа была разделена на следующие подгруппы в соответствии с классом тяжести ЦП: подгруппа № 8 — пациенты с ЦП, класс тяжести «А»; подгруппа № 9 — пациенты с ЦП, класс тяжести «В»; подгруппа № 10 — пациенты с ЦП, класс тяжести «С».

Вторую серию исследуемых составили 148 пациентов с ЦП и ОК различной степени тяжести, которым проводилась терапия в соответствии с клиническими протоколами Министерства здравоохранения Республики Беларусь, а также коррекция нарушений антиоксидантного статуса посредством комбинированного внутривенного введения растворов «Реамберин» и «Флуимуцил». Мужчин было 97, женщин — 51. Пациенты этой серии были разделены на три группы в соответствии со степенью тяжести ОК.

Первую группу составили пациенты с ЦП и ОК легкой степени. Эта группа была разделена на следующие подгруппы в соответствии с классом тяжести ЦП: подгруппа № 11 — пациенты с ЦП, класс тяжести «А»; подгруппа № 12 — пациенты с ЦП, класс тяжести «В»; подгруппа № 13 — пациенты с ЦП, класс тяжести «С». В этой группе антиоксидантная терапия с профилактической целью проводилась по схеме: 10,0 мл/кг раствора «Реамберин» (800,0 мл) и 300,0 мг «Флуимуцила».

Вторую группу составили пациенты с ЦП и ОК средней степени. Эта группа была разделена на следующие подгруппы в соответствии с классом тяжести ЦП: подгруппа

№ 14 — пациенты с ЦП, класс тяжести «А»; подгруппа № 15 — пациенты с ЦП, класс тяжести «В»; подгруппа № 16 — пациенты с ЦП, класс тяжести «С». В данной группе антиоксидантная терапия с лечебно-профилактической целью проводилась по схеме: 15,0 мл/кг раствора «Реамберин» (1200,0 мл) и 600,0 мг «Флуимуцила».

Третью группу составили пациенты с ЦП и ОК тяжелой степени. Эта группа была разделена на следующие подгруппы в соответствии с классом тяжести ЦП: подгруппа № 17 — пациенты с ЦП, класс тяжести «А»; подгруппа № 18 — пациенты с ЦП, класс тяжести «В»; подгруппа № 19 — пациенты с ЦП, класс тяжести «С». Антиоксидантная терапия с лечебной целью проводилась по следующей схеме: 15,0 мл/кг раствора «Реамберин» (1200,0 мл) и дважды в сутки 600,0 мг «Флуимуцила».

Вторая и третья серии исследований были сопоставимы по полу (Fisher exact p, two-tailed, p = 0,456), возрасту (Mann-Whitney U-test, p = 0,422).

Клиническое лабораторное исследование уровня гемоглобина проводили на гематологическом анализаторе Nihon Kohden Mek-6410K (ГОСКБ) и Sysmex XS-500i (ГГКБСМП); биохимические анализ МК – унифицированным методом на анализаторе Mindray BS-300 (ГОСКБ, ГГКБСМП).

Исследование баланса анти-прооксидантной активности сыворотки крови проводили с использованием методики Сироты Т. В. (2000) в модификации Грицука А. И. и соавторов (2006) на спектрофотометре Ultrospec 1100 PRO, Amersham Biosciences в ГУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси».

Исследование блеббинга клеточной стенки лимфоцитов проводилось на микроскопе Axio Observer (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) в ГУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси».

Расчет показателя ИБЛ проводился по следующей формуле:

$$\text{ИБЛ} = \frac{\text{Терминальный блеббинг лимфоцитов} \times 100}{\sum \text{блеббинг лимфоцитов}} \\ (\text{начальный блеббинг} + \text{терминальный блеббинг})$$

Для оценки эффективности применения разработанного способа лечения на течение и исход заболевания использовали показатели ARR (САРА — снижение абсолютного риска летальности), RRR (СОРА — снижение относительного риска летальности), RR

(ОРА — относительный риск летальности) и NNT (ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить) (McQuay Н., 1997 г.; Moore R., 2006 г.). Для указанных расчетных показателей вычислялся 95,0 % доверительный интервал, указывающий на истинное значение величины, находящееся с вероятностью 95,0 % в пределах рассчитанных границ.

Клиническое исследование выполнено в соответствии с новым пересмотром Хельсинской декларации (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October, 2013), одобрено локальным комитетом по этике УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета «Statistica», 13.3. Оценку нормальности распределения числовых данных проводили с использованием критерия Shapiro-Wilk's-test. Цифровые данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3), при распределении числовых признаков, не отличающихся от нормального распределения. Сравнительный анализ между группами проводился с использованием критерия Mann-Whitney — U-test (анализ различий в двух независимых группах по количественному признаку), критерия Fisher exact p, two-tailed (анализ различий двух независимых групп по качественному признаку). Различия между изучаемыми показателями считали статистически значимыми при значении p < 0,05. Расчет мощности исследования проводился с использованием двустороннего t-критерия.

## Результаты и обсуждение

У пациентов первой серии исследований были выявлены схожие клинические и лабораторные симптомы: анемия различной степени тяжести, бледность и/или желтушность кожных покровов, общая слабость, изменение окраски стула и мочи, головокружение. Во время пребывания пациентов в стационаре выполнялся весь комплекс лечебных и диагностических мероприятий в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Спустя 48 часов от времени поступления в стационар у пациентов забиралась кровь для исследования состояния общелабораторных, биохимических, морфологических показателей крови. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели метаболизма пациентов первой серии исследований (Me [Q1; Q3])

Степень тяжести заболевания		Показатель			
Острая кровопотеря	Цирроз печени	АОС, %	ИБЛ, %	мочевая кислота, мкмоль/л	Нб, г/л
Здоровые лица		+64,8 [+41,2; +114,8]	4,2 [3,2; 11,4]	420,05 [318,1; 454,1]	131,6 [126,4; 158,3]
легкая	кл. «А»	+10,8 [+8,2; +26,1] p* < 0,001	17,8 [1,3; 22,5]	392,1 [355,1; 426,2]	89,2 [64,2; 96,4] p* < 0,001
	кл. «В»	-4,8 [-9,25; +10,85] p* < 0,001	18,05 [6,35; 31,3] p* = 0,005	352,8 [314,7; 383,4] p* = 0,010	84,15 [69,25; 102,5] p* < 0,001
	кл. «С»	-7,5 [-11,7; -5,3] p* < 0,001	27,9 [11,9; 35,0] p* < 0,001	329,8 [296,5; 344,5] p* = 0,002	80,5 [73,6; 104,3] p* < 0,001
средняя	кл. «А»	-26,7 [-35,4; -8,4] p* < 0,001	38,0 [16,2; 47,8] p* < 0,001	286,0 [253,3; 319,3] p* < 0,001	73,7 [68,5; 101,2] p* < 0,001
	кл. «В»	-27,1 [-41,5; -10,2] p* < 0,001	35,6 [13,4; 38,3] p* < 0,001	295,2 [262,5; 328,6] p* < 0,001	83,7 [78,5; 111,2] p* < 0,001
	кл. «С»	-41,7 [-55,4; -21,6] p* < 0,001	43,4 [24,1; 87,1] p* < 0,001	250,0 [213,1; 284,2] p* < 0,001	87,2 [60,8; 94,6] p* < 0,001
тяжелая	кл. «А»	-75,95 [-93,5; -27,5] p* < 0,001	51,4 [19,8; 64,4] p* < 0,001	231,6 [198,1; 245,5] p* < 0,001	87,05 [73,7; 105,6] p* < 0,001
	кл. «В»	-80,0 [-107,7; -40,0] p* < 0,001	50,3 [24,7; 75,0] p* < 0,001	201,0 [170,1; 215,7] p* < 0,001	88,6 [82,0; 113,3] p* < 0,001
	кл. «С»	-77,1 [-149,8; -73,2] p* < 0,001	57,7 [16,2; 71,7] p* < 0,001	147,2 [114,7; 161,1] p* < 0,001	90,55 [75,7; 106,2] p* < 0,001

\* в сравнении со здоровыми лицами

При анализе полученных данных прослеживалась общая закономерность. Отмечена тенденция к снижению показателя АОС-потенциала организма: сыворотка крови в указанных подгруппах пациентов обладала ПОА, в которой содержалось малое количество МК. В сыворотке преобладали процессы радикалообразования, что приводило к росту ИБЛ в ответ на прогрессирующие степени тяжести заболевания на фоне нарастающего дисбаланса в системе АОЗ: ее ферментативных и неферментативных звеньев. Данные обстоятельства свидетельствовали о развитии ОС на фоне активации процессов ПОЛ, являющегося составной ча-

стью понятия СМДДС, на фоне анаэробного метаболического фенотипа, что неуклонно вело к проявлениям СПОН.

Показатель АОС сыворотки крови пациентов с ЦП и ОК имел значения от +10,8 [+8,2; +26,1] %, (p\* < 0,001) до -77,1 [-149,8; -73,2] %, (p\* < 0,001) в зависимости от степени тяжести заболевания и характеризовался ПОА.

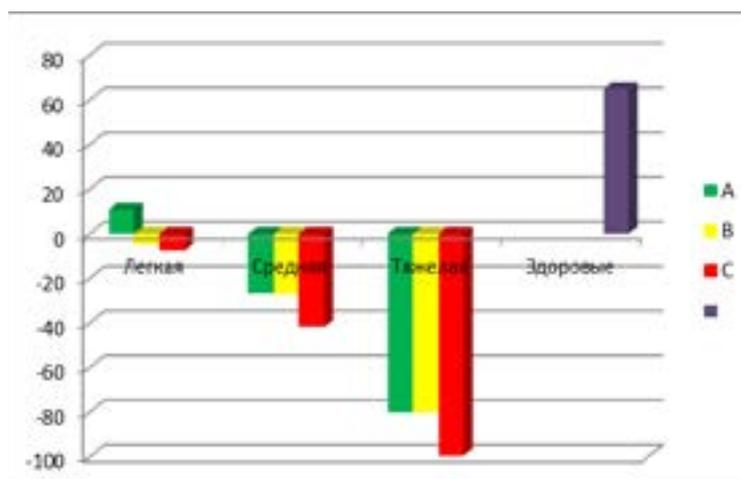
Было отмечено неуклонное увеличение ИБЛ — от 17,8 [1,3; 22,5] % до 57,7 [16,2; 71,7] %, (p\* < 0,001) в ответ на интенсификацию процессов системного окисления, в частности, активации процессов ПОЛ фосфолипидного слоя лимфоцитов по мере прогрессирования степени тяжести заболевания.

Один из структурных компонентов неферментативного звена системы АОЗ организма — МК, являющаяся естественным антиоксидантом, снижалась по мере прогрессирования тяжести заболевания. Так, данный показатель изменялся в диапазоне от 392,1 [355,1; 426,2] мкмоль/л до 147,2 [114,7; 161,1] мкмоль/л ( $p^* < 0,001$ ), что указывало на глубину проявлений развития ОС и его осложнений.

Интенсивная терапия спустя 48 часов от момента поступления пациента в стац-

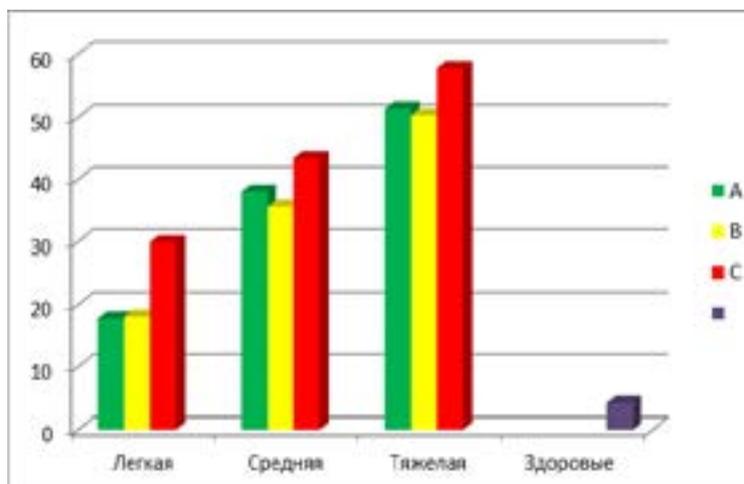
онар приводила к повышению концентрации гемоглобина. Максимальное значение данного показателя составляло 90,55 [75,7; 106,2] г/л ( $p^* < 0,001$ ) у пациентов с ОК тяжелой степени тяжести и декомпенсированным ЦП.

Состояние уровней АОС и ИБЛ пациентов с ЦП спустя 48 часов после ОК на фоне осуществления терапии в соответствии с клиническими протоколами представлено на рисунках 1 и 2 соответственно.



А, В, С — класс тяжести цирроза печени

Рисунок 1. Уровень антиоксидантного статуса пациентов спустя 48 часов после стандартной схемы лечения



А, В, С — класс тяжести цирроза печени

Рисунок 2. Уровень индекса блеббинга лимфоцитов пациентов спустя 48 часов после стандартной схемы лечения

При анализе в совокупности полученных данных отмечена закономерность в нарушении метаболических путей в системе АОЗ организма: интенсификация процессов системного окисления в ответ на тяжесть заболевания, что вело к изменению АОА

на ПОА сыворотки крови на фоне снижения концентрации МК и увеличения ИБЛ. Все эти изменения были отмечены на фоне сформировавшегося ОС, который является прямым триггером развития СПОН.

Таким образом, терапия по клиническим протоколам диагностики и лечения позволяет восполнить объём циркулирующей крови, однако не ведет к должной коррекции нарушений АОС организма.

Пациенты второй серии имели аналогичную первой серии исследований клиническую картину заболевания. Во время пребывания пациентов в стационаре выполнялся весь комплекс лечебно-диагностических мероприятий, согласно протоколам

Министерства здравоохранения Республики Беларусь, который был превентивно дополнен внутривенным комбинированным введением лекарственных средств, обладающих антиоксидантной активностью.

Спустя 48 часов от времени поступления в стационар у пациентов забиралась кровь для исследования состояния общелaborаторных, биохимических, морфологических показателей крови, которые обобщены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели метаболизма пациентов второй серии исследований (Ме [Q1; Q3])

Степень тяжести заболевания		Показатель			
Острая кровопотеря	Цирроз печени	АОС, %	ИБЛ, %	мочевая кислота, мкмоль/л	Нб, г/л
Здоровые лица		+64,8 [+41,2; +114,8]	4,2 [3,2; 11,4]	420,05 [318,1; 454,1]	131,6 [126,4; 158,3]
легкая	кл. «А»	+54,8 [+37,05; +63,6] p* < 0,001	5,75 [3,1; 11,15]	401,75 [392,0; 417,3]	95,55 [75,75; 104,2] p** < 0,001
	кл. «В»	+45,5 [+26,6; +57,6] p* < 0,001 p** = 0,021	5,6 [2,2; 10,7] p* = 0,010	383,0 [370,2; 396,2]	85,9 [63,0; 91,8] p** < 0,001
	кл. «С»	+41,1 [+24,3; +42,9] p* < 0,001 p** = 0,001	5,8 [4,1; 6,5] p* < 0,001	366,9 [354,1; 380,0] p* = 0,001 p** = 0,023	80,1 [72,1; 101,2] p** < 0,001
средняя	кл. «А»	+28,7 [+17,1; +30,1] p* < 0,001 p** < 0,001	6,5 [5,2; 18,0] p* < 0,001 p** = 0,017	354,1 [336,8; 408,3] p* < 0,001	125,0 [118,3; 141,4] p* < 0,001
	кл. «В»	+23,5 [+22,9; +26,3] p* < 0,001 p** < 0,001	6,9 [6,7; 9,7] p* < 0,001	329,5 [302,6; 355,7] p* = 0,009 p** = 0,001	101,0 [84,0; 113,0] p** < 0,001
	кл. «С»	+23,9 [+20,6; +31,0] p* < 0,001 p** < 0,001	7,3 [4,3; 8,8] p* < 0,001	329,4 [325,6; 362,9] p* < 0,001 p** = 0,039	99,1 [76,9; 102,1] p* = 0,031 p** < 0,001
тяжелая	кл. «А»	+20,2 [+17,25; +21,9] p* < 0,001 p** < 0,001	8,55 [4,45; 9,65] p* < 0,001	334,55 [293,8; 341,25] p* < 0,001 p** = 0,003	101,6 [92,65; 130,55] p* = 0,043 p** = 0,003
	кл. «В»	+16,2 [+10,3; + 21,2] p* < 0,001 p** < 0,001	8,7 [8,4; 11,6] p* < 0,001 p** = 0,029	326,5 [266,8; 336,2] p* < 0,001 p** < 0,001	93,2 [64,5; 112,1] p** < 0,001
	кл. «С»	+12,95 [+8,55; +20,85] p* < 0,001 p** < 0,001	9,25 [4,65; 10,75] p* < 0,001	316,95 [229,8; 382,45] p* < 0,001 p** = 0,001	86,2 [71,25; 104,5] p** < 0,001

\*\* в сравнении с 48-часовым интервалом времени для пациентов без коррекции нарушений антиоксидантного статуса; \*\* в сравнении со здоровыми лицами

Комбинированное внутривенное применение двух антиоксидантных комплексов — «Реамберин» и «Флуимуцил» в составе комплексной терапии спустя двое суток ведет к установлению выраженной стойкой АОА сыворотки крови пациентов с ЦП и ОК. АОС-потенциал сыворотки принимал значения от +54,8 [+37,05; +63,6] % ( $p^* < 0,001$ ) до 12,95 [+8,55; +20,85] % ( $p^{**} < 0,001$ ), что указывает на купирование процессов свободнорадикального окисления.

Угнетение активности радикалообразования в органах и тканях также приводило к снижению процессов интенсификации блеббинга на лимфоцитах, что характеризовалось низкими значениями ИБЛ в данных группах исследования. Показатели исследуемых пациентов характеризовались численным выражением от 5,75 [3,1; 11,15] % до 9,25 [4,65; 10,75] % ( $p^* < 0,001$ ), что указывает на обратимость данного патологического состояния и подтверждает эффективность применения комбинированной антиоксидантной терапии.

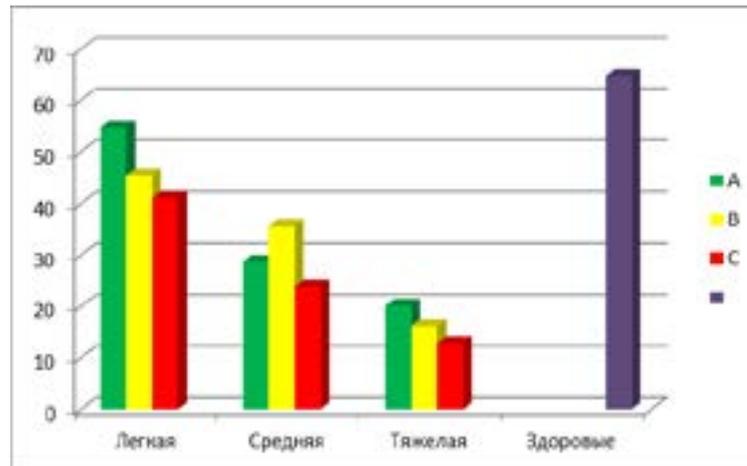
Было отмечено повышение концентрации МК как эндогенного антиоксиданта и

одного из структурных компонентов неферментативного звена системы АОЗ организма. Концентрация данного активного метаболита составляла от 401,75 [392,0; 417,3] мкмоль/л до 316,95 [229,8; 382,45] мкмоль/л ( $p^* < 0,001$ ,  $p^* = 0,001$ ).

Отмечено повышение концентрации гемоглобина. Максимальное значение данного показателя составляло 125,0 [118,3; 141,4] г/л ( $p^* < 0,001$ ) у пациентов с ОК средней степени тяжести и начальными проявлениями ЦП.

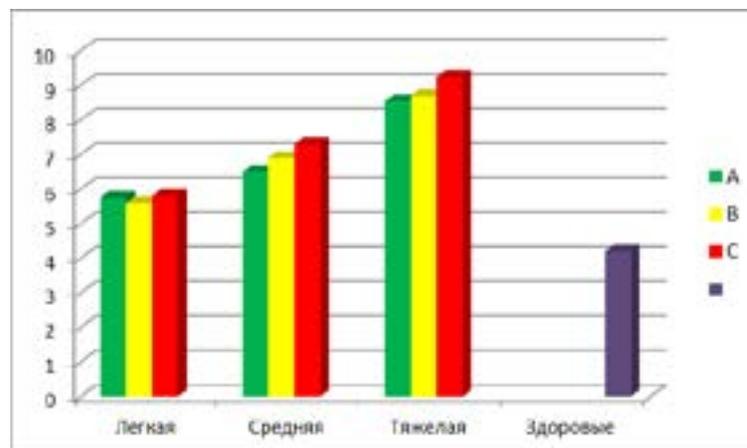
Превентивное введение данной комбинации лекарственных средств ведет к профилактике и купированию процессов свободнорадикального, перекисного окисления, которые инициируют развитие СМ-МДС, и как следствие — СПОН.

Состояние АОС, ИБЛ пациентов с ЦП спустя 48 часов после перенесенной ОК на фоне терапии в соответствии с клиническими протоколами в комбинации с антиоксидантными комплексами «Реамберин» и «Флуимуцил» представлено на рисунках 3 и 4 соответственно.



А, В, С — класс тяжести цирроза печени

Рисунок 3. Уровень состояния антиоксидантного потенциала сыворотки крови пациентов с циррозом печени спустя 48 часов после антиоксидантной терапии



А, В, С — класс тяжести цирроза печени

Рисунок 4. Состояние ИБЛ пациентов с циррозом печени спустя 48 часов после антиоксидантной терапии

Таким образом, видна явная положительная динамика в стабилизации показателя АОС потенциала организма благодаря применению антиоксидантных комплексов «Реамберин» и «Флуимуцил». На это указывает сформированная АОА сыворотки крови, малый ИБЛ, физиологическая стабилизация показателей МК. Все это в совокупно-

сти объективно указывает на купирование проявлений ОС, что ведет к минимизации риска развития СМДДС, СПОН у пациентов с ОК на фоне ЦП.

Были рассчитаны показатели клинической эффективности антиоксидантной терапии, которые представлены в таблице 3.

Таблица 3. Показатели клинической эффективности лечения

Показатель	Первая серия исследований	Вторая серия исследований
Продолжительность лечения, сут. (Me [Q1; Q3])	16,5 [11,0; 21,0]	13,0 [8,0; 17,0] p* < 0,001
Летальность	36 (26,0 %)	27 (18,2 %)
САРА (ARR)	—	7,8 %
СОРА (RRR)	—	30,0 %
ОРА (RR)	—	0,904
ЧБНА (NNT)	—	12,8

\* различия являются статистически значимыми в сравнении с первой серией исследований

Использование комбинации антиоксидантных комплексов «Реамберин» и «Флуимуцил» у пациентов с ЦП, осложнённым ОК, в составе терапии по клиническим протоколам сопровождалось восстановлением АОС-потенциала организма, что вело к купированию проявлений ОС: СМДДС, СПОН. Пациенты второй серии исследований имели достоверно меньшую продолжительность стационарного лечения: 13,0 [8,0; 17,0] суток (p < 0,001) против значения у пациентов первой серии — 16,5 [11,0; 21,0] суток. Было отмечено снижение летальности в 1,42 раза: с 26,0 до 18,2 %, что напрямую указывают на клиническую эффективность антиоксидантной терапии у пациентов с ЦП, осложнённым ОК.

В ходе выполнения дополнительного анализа между первой и второй серией исследований частота развития абсолютных неблагоприятных исходов и осложнений составляла 7,8 %, относительного снижения летальности — 30,0 %, что также прямо указывало на обоснованную клиническую эффективность использования данной комбинации антиоксидантов. При ОРА < 1,0 вероятность возникновения изучаемого (летального) исхода во второй серии исследований статистически значимо ниже, чем в

первой (p < 0,001), что подтверждает снижение риска летальности у пациентов, получавших антиоксидантную терапию [17].

Данные показатели отражают результаты терапии в относительных величинах, но не характеризуют влияние лечения в абсолютном выражении. Определение абсолютного риска является абстрактной величиной, не имеющей прямой связи с конкретной клинической ситуацией. Исходя из этого, было вычислено ЧБНА, которое было равным 12,8, что является средним числом пациентов, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход в сравнении со здоровыми лицами.

## Заключение

1. Сыворотка крови пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей характеризуется прооксидантной активностью, снижением уровня мочевины, выраженностью которых находится в прямой зависимости от степени тяжести заболевания. У этих пациентов развивается окислительный стресс, обуславливающий дестабилизацию мембран лимфоцитов, что проявляется блеббингом их клеточной стенки, выражен-

ность которого также пропорциональна степени тяжести заболевания.

2. Терапия в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей не приводит к должному купированию проявлений окислительного стресса: сыворотка крови сохраняет прооксидантную активность, индекс блеббинга лимфоцитов характеризуется высокими значениями. Эти пациенты подвержены высокому риску развития синдрома полиорганной недостаточности.

3. Включение в проводимую терапию комбинации антиоксидантных комплексов «Реамберин» и «Флуимуцил» у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей является эффективным методом купирования

окислительного стресса: сыворотка крови приобретает антиоксидантную активность, в ней повышается содержание мочевины, снижается интенсификация процессов системного окисления, на что указывает снижение индекса блеббинга лимфоцитов. Эти пациенты меньше подвержены риску развития синдрома полиорганной недостаточности.

4. Терапия в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения в комбинации с антиоксидантными комплексами «Реамберин» и «Флуимуцил» у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей ведет к снижению продолжительности лечения на 3,5 суток, летальности — на 7,8 %, что обоснованно указывает на клиническую эффективность применения данного лечения.

### Список литературы

1. Cichoż-Lach H, Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 7;20(25):8082-91. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i25.8082>
2. Гарелик ПВ, Могилевец ЭВ. Хирургические аспекты коррекции портальной гипертензии: монография. Гродно, Беларусь: ГрГМУ; 2015. 327 с. <http://elib.grsmu.by/handle/files/144>
3. Зыблев СЛ, Дундаров ЗА. Применение антиоксидантов при остром гастроуденальном язвенном кровотечении. *Новости хирургии.* 2014;22(2):155–63. <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2014.2.155>
4. Виничук СМ. Окислительный стресс при остром ишемическом инсульте и его коррекция с использованием антиоксиданта мексидола. *Международный неврологический журнал.* 2006;1:79–85.
5. Зыблев СЛ, Дундаров ЗА, Грицук АИ. Роль мочевины в системе антиоксидантной защиты организма. *Проблемы здоровья и экологии.* 2016;(1):50–55. <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/1668>
6. Щерба АЕ, Коротков СВ, Минов АФ, Слободин ЮВ. Влияние севеофлорана и ацетилацетина на ишемически-реперфузионное повреждение печени донора со смертью мозга. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2013;15(1):39–44.
7. Заривчацкий МФ, Каменских ЕД, Мугаратов ИН. Оценка эффективности применения ремаксаола у больных циррозом печени. *Хирургия.* 2013;3:79–82.
8. Balasubramaniyan V. Endothelial dysfunction in cirrhosis: role of inflammation and oxidative stress. *World Journal of Hepatology.* 2015;7(3):443–59. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i3.443>
9. Зыблев СЛ, Дундаров ЗА. Применение антиоксидантов при остром гастроуденальном язвенном кровотечении. *Новости хирургии.* 2014;22(2):155–63. <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2014.2.155>
10. Зыблев СЛ, Дундаров ЗА, Грицук АИ. Состояние антиоксидантной активности крови при геморрагическом шоке в эксперименте. *Проблемы здоровья и экологии.* 2013;(2):93–97. <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/1668>
11. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J.* 2009 Jan 1;417(1):1-13. <https://doi.org/10.1042/BJ20081386>
12. Кондратьева ТС, Бабинцева АЮ. Оценка блеббинг-феномена как метода диагностики степени тяжести диабетической полинейропатии. *Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области.* 2018;3(22):98–102.
13. Власов АП, Трофимов ВА, Власова ТИ, Мышкина НА. Системный мембранодестабилизирующий дистресс-синдром в хирургии: понятие, патогенез, диагностика. *Хирургия.* 2019;5:25–30.
14. Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research.* 2016;1863(12):2977–92.
15. Мороз ВВ, Салмина АБ, Фурсов АА, Михуткина СВ. Новые аспекты развития системной воспалительной реакции после аортокоронарного шунтирования. *Общая реаниматология.* 2008;4:5–8.
16. Косинец ВА. Применение реамберина в коррекции функциональной активности энтероцитов при экспериментальном гнойном перитоните. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2010;73(2):35–38.
17. Жукова ВЮ. Эффективность динамической электростимуляции у спортсменов с травмами опорно-двигательного аппарата. *Вопросы современной педиатрии.* 2014;13(4):131–35.

### References

1. Cichoż-Lach H, Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 7;20(25):8082-91. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i25.8082>

2. Garelik PV, Mogilevets EV. Khirurgicheskie aspekty korrektsii portal'noy gipertenzii: monografiya. Grodno, Belarus': GrGMU; 2015. 327 p. (In Russ.). <http://elib.grsmu.by/handle/files/144>
3. Zyblev SL, Dundarov ZA. Primenenie antioksidantov pri ostrom gastroduodenal'nom jazvennom krovotечenii. *Novosti Hirurgii*. 2014;22(2):155–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2014.2.155>
4. Vinichuk SM. Okislitel'nyj stress pri ostrom ishemičeskom insult'e i ego korrektsija s ispol'zovaniem antioksidanta meksidola. *Mezhdunarodnyj Nevrologičeskij Zhurnal*. 2006;1:79–85. (In Russ.)
5. Zyblev SL, Dundarov ZA, Gricuk AI. Rol' močhevoj kisloty v sisteme antioksidantnoj zashhity organizma. *Health and Ecology Issues*. 2016;(1):50–55. (In Russ.)
6. Shherba AE, Korotkov SV, Minov AF, Slobodin JuV. Vlijanie sevofljurana i acetilcisteina na ishemičeski-reperuzionnoe povrezhdenie pečeni donora so smert'ju mozga. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennyh Organov*. 2013;15(1):39–44. (In Russ.)
7. Zarivchackij MF, Kamenskikh ED, Mugaratov IN. Ocenka jeffektivnosti primeneniya remaksola u bol'nyh cirrozom pečeni. *Hirurgija*. 2013;3:79–82. (In Russ.)
8. Balasubramanian V. Endothelial dysfunction in cirrhosis: role of inflammation and oxidative stress. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(3):443–59. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i3.443>
9. Zyblev SL, Dundarov ZA. Primenenie antioksidantov pri ostrom gastroduodenal'nom jazvennom krovotечenii. *Novosti Hirurgii*. 2014;22(2):155–63. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2014.2.155>
10. Zyblev SL, Dundarov ZA, Gricuk AI. Sostojanie antioksidantnoj aktivnosti krovi pri gemorragičeskom shoke v jeksperimente. *Health and Ecology Issues*. 2013;(2):93–97. (In Russ.)
11. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*. 2009 Jan 1;417(1):1–13. <https://doi.org/10.1042/BJ20081386>
12. Kondrat'eva TS, Babinceva AJu. Ocenka blebbing-fenomena kak metoda diagnostiki stepeni tjazhesti diabetičeskoj polinejropatii. *Vestnik Soveta Molodyh Uchjonyh i Specialistov Cheljabinskoy Oblasti*. 2018;3(22):98–102. (In Russ.)
13. Vlasov AP, Trofimov VA, Vlasova TI, Myshkina NA. Sistemnyj membranodestabilizirujushhij distress-sindrom v hirurgii: ponjatie, patogenez, diagnostika. *Hirurgija*. 2019;5:25–30. (In Russ.)
14. Redza-Dutoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*. 2016;1863(12):2977–92.
15. Moroz VV, Salmina AB, Fursov AA, Mihutkina SV. Novye aspekty razvitija sistemnoj vospalitel'noj reakcii posle aortokoronarnogo shuntirovanija. *Obshhaja Reanimatologija*. 2008;4:5–8. (In Russ.)
16. Kosinec VA. Primenenie reamberina v korrektsii funkcional'noj aktivnosti jenterocitov pri jeksperimental'nom gnojnom peritonite. *Jeksperimental'naja i Kliničeskaja Farmakologija*. 2010;73(2):35–38. (In Russ.)
17. Zhukova VJu. Jefferektivnost' dinamičeskoj jelektronejrostimuljacji u sportsmenov s travmami oporno-dvigatel'nogo apparata. *Voprosy Sovremennoj Peditrii*. 2014;13(4):131–35. (In Russ.)

## Информация об авторах / Information About the Authors

**Евсеенко Дмитрий Александрович**, ассистент кафедры хирургических болезней № 2 УО «Гомельский государственный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6835-779X>, e-mail: [Ayvengoo@yandex.ru](mailto:Ayvengoo@yandex.ru)

**Dmitry A. Evseenko**, Assistant Lecturer at the Department of Surgical Diseases No.2 of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6835-779X>, e-mail: [Ayvengoo@yandex.ru](mailto:Ayvengoo@yandex.ru)

**Дундаров Залимхан Анварбекович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2 УО «Гомельский государственный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8561-691X>

**Zalimhan A. Dundarov**, D.Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No.2 of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8561-691X>

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Евсеенко Дмитрий Александрович**  
e-mail: [Ayvengoo@yandex.ru](mailto:Ayvengoo@yandex.ru)

**Dmitry A. Evseenko**  
e-mail: [Ayvengoo@yandex.ru](mailto:Ayvengoo@yandex.ru)

*Received / Поступила в редакцию 08.02.2021*  
*Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021*  
*Accepted / Принята к публикации 19.03.2021*

УДК 611.95:611.135.5/.136

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-11>

## Топографические особенности непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты в возрастном и половом аспектах

© В. Ю. Гришечкин, Д. В. Введенский, В. Н. Жданович

*УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь*

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить особенности топографии непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты у мужчин и женщин в разные периоды жизни взрослого человека.

**Материал и методы.** Проведен анализ 190 компьютерных сканов брюшного отдела аорты в случаях без обнаружения сосудистой и иной патологии у пациентов (мужчин — 93, женщин — 97).

**Результаты.** Установлено, что топографические показатели непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты с возрастом изменяются как у мужчин, так и у женщин. У женщин во всех возрастных группах устье чревного ствола расположено выше, чем у мужчин. У женщин в 31,3 % случаев отхождение чревного ствола соответствует уровню Th<sub>12</sub>-L<sub>1</sub> межпозвонкового диска, а у мужчин в 37,0 % случаев — межпозвонковому диску L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>. Устье верхней брыжеечной артерии у мужчин в 25,9 % случаев, а у женщин в 25,2 % скелетотопически расположено на уровне середины тела L<sub>1</sub>. Устье нижней брыжеечной артерии у мужчин в 40,4 % случаев соответствует нижнему краю тела L<sub>3</sub>, а у женщин в 36,4 % случаев — уровню середины тела L<sub>3</sub>.

**Заключение.** Полученные сведения о половых и возрастных особенностях положения устья чревного ствола, верхней и нижней брыжеечных артерий имеют не только анатомический интерес, но и клиническое значение при проведении ангиографии, оперативных вмешательств на органах брюшной полости и в рентгенэндоваскулярной хирургии.

**Ключевые слова:** непарные висцеральные ветви брюшного отдела аорты, чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия, нижняя брыжеечная артерия, рентгенанатомия, топографическая анатомия.

**Вклад авторов:** Гришечкин В.Ю., Введенский Д.В., Жданович В.Н.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение 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:** Гришечкин В.Ю., Введенский Д.В., Жданович В.Н. Топографические особенности непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты в возрастном и половом аспектах. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(1):81–88. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-11>

## Features of the topography of the unpaired visceral branches of the abdominal aorta in terms of age and sex

© Vyacheslav Yu. Grishechkin, Daniil V. Vvedenski, Vitaly N. Zhdanovich

*Gomel State Medical University, Gomel, Belarus*

### ABSTRACT

**Objective:** to study the features of the topography of the unpaired visceral branches of the abdominal aorta in men and women at different periods of adulthood.

**Material and methods.** We analyzed 190 (93 male and 97 female) computer scans of the abdominal aorta with no cases of vascular and other pathology detected in the patients.

**Results.** It has been found that the topographic parameters of the unpaired visceral branches of the abdominal aorta change with age in both the men and women. In the women in all age groups, the orifice of the celiac trunk is located higher than in the men. In 31.3 % of the women, the origin of the celiac trunk corresponds to the Th<sub>12</sub>-L<sub>1</sub> level of the intervertebral disc, and in 37.0 % of the men — to the intervertebral disc L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>. The orifice of the superior mesenteric artery is skeletotopically located at the level of the middle of

the body L1 in 25.9 % of the men and in 25.2 % of the women. The orifice of the inferior mesenteric artery in 40.4 % of the men corresponds to the lower edge of the body L<sub>3</sub>, and in 36.4 % of the women — to the level of the middle edge of the body L<sub>3</sub>.

**Conclusion.** The obtained data on the sex and age characteristics of the position of the orifice of the celiac trunk, superior and inferior mesenteric arteries are not only of anatomical interest, but also of clinical significance in angiography, abdominal surgical interventions and in X-ray endovascular surgery.

**Key words:** unpaired visceral branches of the abdominal aorta, celiac trunk, superior mesenteric artery, inferior mesenteric artery, X-ray anatomy, topographic anatomy.

**Author contributions:** research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**For citation:** Grishechkin VYu, Vvedenski DV, Zhdanovich VN. Features of the topography of the unpaired visceral branches of the abdominal aorta in terms of age and sex. *Health and Ecology Issues*. 2021;1:81–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-11>

## Введение

В последние несколько лет отмечается неуклонный рост числа сосудистых заболеваний, в том числе заболеваний непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты, поражение которых клинически проявляется синдромом хронической абдоминальной ишемии, хронической персистирующей висцералгии и различных видов висцеропатии [1–8]. По данным J. E. Indes и соавт. [9], количество хронических окклюзий или гемодинамически значимых стенозов данных артерий ежегодно увеличивается на 17 %. Знание топографии висцеральных ветвей брюшной аорты приобретает все большее значение в связи с развитием малоинвазивных, эндоваскулярных и трансплантационных методов хирургического лечения [10–12].

Как отмечают С. Н. Лященко и П. В. Нагорнов [13], именно компьютерная томография является оптимальным методом прижизненной визуализации органов и областей человеческого тела, однако при этом сведения по компьютерно-топографической анатомии недостаточно.

В ранее проведенных нами исследованиях были определены морфометрические особенности непарных ветвей брюшной аорты в зависимости от пола и возраста [14]. Представленная работа является дальнейшим продолжением изучения топографоанатомических характеристик данных артерий.

## Цель исследования

Изучить особенности топографии непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты у мужчин и женщин в разные периоды жизни взрослого человека.

## Материал и методы

В исследовании проведен анализ 190 компьютерных сканов брюшного отдела аорты в случаях без обнаружения сосудистой и иной патологии у пациентов (мужчин — 93, женщин — 97).

Пациенты после хирургических вмешательств на органах брюшной полости (включая ангиохирургические операции), с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы в исследование не включались.

Каждому исследуемому выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) на компьютерном томографе «LightSpeed 16 Pro» фирмы «General Electric» (2006). Толщина реконструктивного среза получаемых изображений - 0,5 мм. Проводилось болюсное внутривенное контрастирование с использованием «Visipaque» для оценки сосудов (КТ-ангиография).

Анализ полученных данных осуществлялся на индивидуальной компьютерной рабочей станции врача-рентгенолога «AW VolumeShare, 7» с использованием специализированного программного пакета для изучения сосудистой системы (Vascular: Aorta CT).

Анализ топографических особенностей непарных висцеральных артерий проводился у пациентов старшей возрастной группы, которые были распределены в соответствии с классификацией Маркосяна [15].

Случаи томографии были распределены на три возрастные группы:

I — 1-й период зрелого возраста (34 мужчины (22–35 лет) и 25 женщин (21–35 лет));

II — 2-й период зрелого возраста (31 мужчина (36–60 лет), 30 женщин (36–55 лет));

III — пожилой возраст (28 мужчин (61–74 года) и 42 женщины (56–74 года)).

При изучении топографических особенностей расположения непарных висцеральных ветвей брюшной аорты использовались 8 топографических уровней.

Обработка полученных результатов проводилась с помощью табличного редактора «Microsoft Excel» 2016. Полученные данные представлены в абсолютных величинах и процентах.

## Результаты и обсуждение

В связи с тем, что при изучении топографических особенностей расположения непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты использовались 8 топографических уровней, для более наглядного и лаконичного представления полученных результатов для каждого параметра представлены результаты по трем наиболее часто встречающимся уровням. Так, установлено, что устье чревного ствола у женщин в 15,5 % случаев расположено на полпозвонка выше, чем у мужчин, отсюда у женщин наиболее часто встречается уровень отхождения данного сосуда, соответствует межпозвонковому диску Th<sub>12</sub>-L<sub>1</sub> (в 31,3 % случаев), а у мужчин — межпозвонковому диску L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub> (в 37,0 % случаев). Устье верхней брыжеечной артерии и у мужчин, и у женщин наиболее часто расположено на уровне середины тела L<sub>1</sub> (в 25,9 и 25,2 % случаев соответственно). Устье нижней брыжеечной артерии у мужчин в 40,4 % случаев встречается на уровне нижнего края тела L<sub>3</sub>, а у женщин — немного выше: в 36,4 % случаев на уровне середины тела данного позвонка.

Таким образом, установлено, что для мужчин характерно более дистальное расположение изучаемых анатомических объектов по отношению к с. vertebralis, чем у женщин. По данным некоторых литературных источников, в пубертатном периоде рост аорты по отношению к позвоночному столбу замедляется [16]. С учетом того, что у лиц мужского пола скачок роста отмечается в более позднем периоде и длится дольше, чем у лиц женского пола [17], у взрослых мужчин и женщин возникают топографические отличия между непарными ветвями брюшной аорты с одной стороны и позвоночником - с другой.

Расположение устья чревного ствола на уровне межпозвонкового диска L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub> у мужчин первого периода зрелого возраста встречается более чем в половине процентов

случаев (58,8 %), во втором периоде зрелого возраста уровень отхождения данного сосуда от брюшной аорты несколько изменяется и только в 45,2 % случаев соответствует межпозвонковому диску L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>, а в 35,5 % — верхнему краю тела L<sub>1</sub> (рисунок 1). В пожилом возрасте устье чревного ствола расположено несколько выше: в 39,2 % случаев на уровне середины тела L<sub>1</sub> и в 17,9 % — на уровне верхнего края тела L<sub>1</sub>.



Рисунок 1. Устье чревного ствола на уровне верхнего края тела L<sub>1</sub> (красным цветом выделен чревный ствол)

У женщин устье чревного ствола в целом расположено выше, чем у мужчин, и во всех возрастных группах встречается достаточно часто на уровне середины тела Th<sub>12</sub> (распространенность варьирует от 13,3 до 16,7 %). Расположение начала данного сосуда на уровне межпозвонкового диска L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub> у женщин не встречается. Следует отметить, что чем выше уровень отхождения чревного ствола от брюшной аорты, тем больше вероятность его сдавления срединной дугообразной связкой и возникновения его ущемления, известного как синдром Данбара.

Таблица 1. Особенности топографии непарных ветвей брюшного отдела аорты у взрослых мужчин и женщин

Анатомическое образование	Скелетотопический уровень	Пол	Частота встречаемости в % (n)		
			Возрастная группа		
			1-й период зрелого возраста	2-й период зрелого возраста	пожилой возраст
Устье чревного ствола	м/п диск Th <sub>11</sub> -Th <sub>12</sub>	М	11.8 (4)	0 (0)	10.7 (3)
		Ж	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Верхний край тела Th <sub>12</sub>	М	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		Ж	8.0 (2)	0 (0)	2.4 (1)
	Середина тела Th <sub>12</sub>	М	5.9 (2)	0 (0)	10.7 (3)
		Ж	16.0 (4)	13.3 (4)	16.7 (7)
	Нижний край тела Th <sub>12</sub>	М	2.9 (1)	9.7 (3)	14.3 (4)
		Ж	8.0 (2)	6.7 (2)	4.7 (2)
	м/п диск Th <sub>12</sub> -L <sub>1</sub>	М	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		Ж	32.0 (8)	33.3 (10)	28.6 (12)
	Верхний край тела L <sub>1</sub>	М	5.9 (2)	35.5 (11)	17.9 (5)
		Ж	16.0 (4)	26.7 (8)	19.0 (8)
	Середина тела L <sub>1</sub>	М	8.8 (3)	3.2 (1)	39.2 (11)
		Ж	8.0 (2)	6.7 (2)	19.0 (8)
	Нижний край тела L <sub>1</sub>	М	5.9 (2)	6.5 (2)	0 (0)
		Ж	4.0 (1)	13.3 (4)	7.1 (3)
	м/п диск L <sub>1</sub> -L <sub>2</sub>	М	58.8 (20)	45.2 (14)	7.1 (2)
		Ж	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Верхний край тела L <sub>2</sub>	М	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Ж	8.0 (2)	0 (0)	2.4 (1)	
Устье верхней брыжеечной артерии	Середина тела Th <sub>12</sub>	М	5.9 (2)	0 (0)	0 (0)
		Ж	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Нижний край тела Th <sub>12</sub>	М	5.9 (2)	0 (0)	0 (0)
		Ж	8.0 (2)	0 (0)	2.4 (1)
	м/п диск Th <sub>12</sub> -L <sub>1</sub>	М	5.9 (2)	0 (0)	0 (0)
		Ж	8.0 (2)	6.7 (2)	9.5 (4)
	Верхний край тела L <sub>1</sub>	М	11.8 (4)	6.5 (2)	28.5 (8)
		Ж	20.0 (5)	36.7 (11)	16.7 (7)
	Середина тела L <sub>1</sub>	М	41.2 (14)	25.8 (8)	10.7 (3)
		Ж	36.0 (9)	13.3 (4)	26.2 (11)
	Нижний край тела L <sub>1</sub>	М	14.7 (5)	38.7 (12)	17.8 (5)
		Ж	16.0 (4)	23.3 (7)	19.0 (8)
	м/п диск L <sub>1</sub> -L <sub>2</sub>	М	14.7 (5)	25.8 (8)	39.3 (11)
		Ж	8.0 (2)	10.0 (3)	16.7 (7)
	Верхний край тела L <sub>2</sub>	М	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		Ж	4.0 (1)	6.7 (2)	4.8 (2)
	Середина тела L <sub>2</sub>	М	0 (0)	3.2 (1)	0 (0)
		Ж	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)
Нижний край тела L <sub>2</sub>	М	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Ж	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)	
м/п диск L <sub>2</sub> -L <sub>3</sub>	М	0 (0)	0 (0)	3.6 (1)	
	Ж	0 (0)	3.3 (1)	0 (0)	

Окончание таблицы 1

Анатомическое образование	Скелетотопический уровень	Пол	Частота встречаемости в % (n)		
			Возрастная группа		
			1-й период зрелого возраста	2-й период зрелого возраста	пожилой возраст
Устье нижней брыжеечной артерии	м/п диск L <sub>1</sub> -L <sub>2</sub>	М	5.9 (2)	0 (0)	0 (0)
		Ж	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	м/п диск L <sub>2</sub> -L <sub>3</sub>	М	5.9 (2)	0 (0)	3.6 (1)
		Ж	0 (0)	10.0 (3)	4.8 (2)
	Верхний край тела L <sub>3</sub>	М	41.1 (14)	35.5 (11)	0 (0)
		Ж	0 (0)	0 (0)	7.1 (3)
	Середина тела L <sub>3</sub>	М	0 (0)	6.5 (2)	7.1 (2)
		Ж	44.0 (11)	39.0 (9)	26.2 (11)
	Нижний край тела L <sub>3</sub>	М	29.4 (10)	41.9 (13)	50.0 (14)
		Ж	32.0 (8)	26.7 (8)	26.2 (11)
	м/п диск L <sub>3</sub> -L <sub>4</sub>	М	5.9 (2)	19.4 (6)	32.1 (9)
		Ж	12.0 (3)	23.3 (7)	23.8 (10)
	Верхний край тела L <sub>4</sub>	М	5.9 (2)	0 (0)	0 (0)
		Ж	12.0 (3)	6.7 (2)	7.1 (3)
	Середина тела L <sub>4</sub>	М	0 (0)	0 (0)	7.1 (2)
		Ж	0 (0)	0 (0)	4.8 (2)
	Нижний край тела L <sub>4</sub>	М	5.9 (2)	0 (0)	0 (0)
		Ж	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примечание: м/п — межпозвоночный диск

Скелетотопический уровень положения устья верхней брыжеечной артерии у мужчин с возрастом изменяется следующим образом: если в первом периоде зрелого возраста он наиболее часто встречается на уровне середины тела L<sub>1</sub> (41,2 %), то во втором периоде зрелого возраста — уже на уровне нижнего края тела L<sub>1</sub> (38,7 %) (рисунок 2), а в пожилом возрасте — на уровне межпозвоночного диска L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub> (39,3 % случаев).

У женщин наблюдается несколько другая динамика: в первом периоде зрелого возраста наиболее часто устье верхней брыжеечной артерии расположено на уровне середины тела L<sub>1</sub> (36,0 %), во втором периоде зрелого возраста — на уровне верхнего края тела L<sub>1</sub> (36,7 %), в пожилом — также на уровне середины тела L<sub>1</sub> (26,2 % случаев).

Устье нижней брыжеечной артерии у мужчин в первом и втором периодах зрелого возраста наиболее часто расположено на уровне верхнего и нижнего края тела L<sub>3</sub> (29,4–41,9 %), а в пожилом — в 50,0 % случаев на уровне нижнего края тела L<sub>3</sub>.

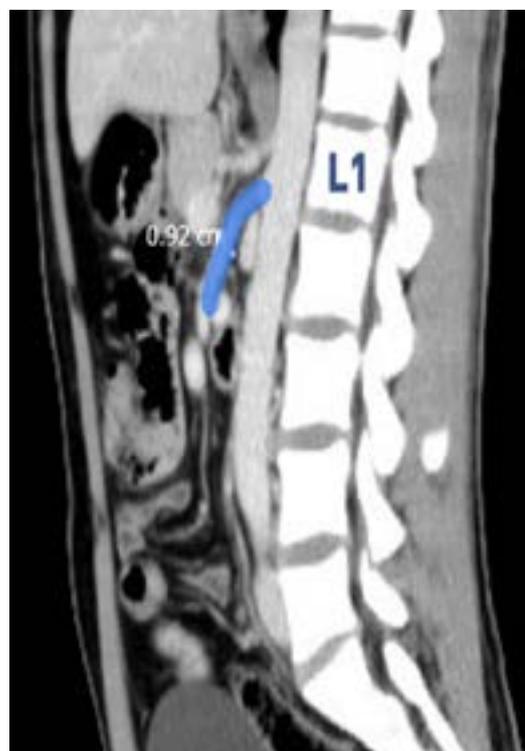


Рисунок 2. Устье верхней брыжеечной артерии на уровне нижнего края тела L<sub>1</sub> (синим цветом выделена верхняя брыжеечная артерия)

У женщин в первом периоде зрелого возраста расположение устья нижней брыжеечной артерии наиболее часто наблюдается на уровне середины тела  $L_3$  (44,0 %), а во втором периоде и в пожилом возрасте примерно с одинаковой частотой встречается на трех скелетотопических уровнях: на уровне середины тела  $L_3$ , на уровне нижнего края тела  $L_3$  и между  $L_3$ - $L_4$  (от 23,3 до 39,0 %) (рисунок 3).

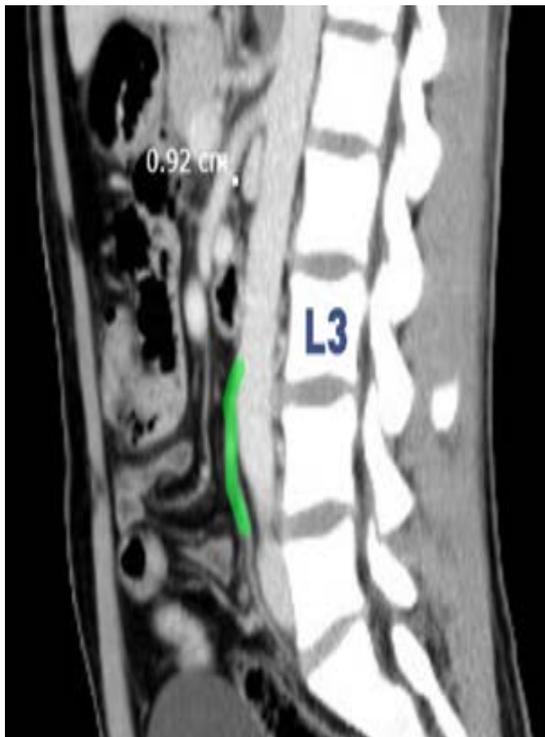


Рисунок 3. Устье нижней брыжеечной артерии на уровне нижнего края тела  $L_3$  (зеленым цветом выделена нижняя брыжеечная артерия)

Возрастные изменения топографии непарных ветвей брюшного отдела аорты связаны, вероятнее всего, с прогрессирующим снижением высоты межпозвонковых дисков, а в некоторых случаях - и самих тел позвонков. Снижение высоты дисков является результатом их дегенеративно-дистрофических изменений [18]. Выраженность и скорость таких изменений выше у мужчин [19]. Так, по данным J. A. Miller [20], у женщин дегенеративные изменения в дисках возникают в среднем на 10 лет позже. Такое различие может объясняться как эндогенными (в том числе, генетическими и эндокринными) факторами [21–22], так и характером

жизнедеятельности и профессии (поднятие тяжестей, длительное вождение транспортных средств, воздействие вибрации) [23].

## Выводы

1. Установлено, что топографоанатомические показатели непарных ветвей брюшного отдела аорты с возрастом изменяются как у мужчин, так и у женщин.

2. У женщин в 1-м периоде зрелого возраста (в 32,0 % случаев), 2-м периоде зрелого возраста (в 33,3 % случаев) и пожилом возрасте (в 28,6 % случаев) уровень отхождения чревного ствола соответствует  $Th_{12}$ - $L_1$  межпозвонковому диску. У мужчин в 1-м периоде зрелого возраста (в 58,8 % случаев) и во 2-м периоде зрелого возраста (в 45,2 % случаев) чревной ствол отходит на уровне  $L_1$ - $L_2$  межпозвонкового диска, а в пожилом возрасте в 39,2 % уровень устья чревного ствола соответствует середине тела  $L_1$ .

3. Устье верхней брыжеечной артерии в 1-м периоде зрелого возраста у мужчин в 41,2 % и у женщин — в 36,0 % расположено на уровне середины тела  $L_1$ . Во 2-м периоде зрелого возраста у мужчин устье брыжеечной артерии в 38,7 % расположено на уровне нижнего края  $L_1$ , а у женщин в 36,7 % соответствует верхнему краю тела  $L_1$ . В пожилом возрасте верхняя брыжеечная артерия у мужчин в 39,3 % отходит на уровне  $L_1$ - $L_2$  межпозвонкового диска, а у женщин в 26,2 % соответствует середине тела  $L_1$ .

4. У женщин устье нижней брыжеечной артерии в 1-м периоде зрелого возраста (в 44,0 % случаев), во 2-м периоде зрелого возраста (в 39,0 % случаев) и в пожилом возрасте (в 26,2 % случаев) расположено на уровне середины тела  $L_3$ . У мужчин в 1-м периоде зрелого возраста в 41,1 % случаев нижняя брыжеечная артерия берет своё начало на уровне верхнего края  $L_3$ , в свою очередь во 2-м периоде зрелого возраста (в 41,9 %) и в пожилом возрасте (в 50,0 %) нижняя брыжеечная артерия отходит на уровне нижнего края  $L_3$ .

5. Полученные сведения о половых и возрастных особенностях топографии устья чревного ствола, верхней и нижней брыжеечных артерий имеют прикладное клиническое значение при проведении ангиографии, оперативных вмешательств на органах брюшной полости и в рентгенэндоваскулярной хирургии.

## Список литературы

1. Юшкевич ДВ, Хрыщанович ВЯ, Ладутко ИМ. Диагностика и лечение острого нарушения мезентериального кровообращения: современное состояние проблемы. Медицинский журнал. 2013;3:38-44. <https://www.bsmu.by/medicaljournal/category45/>
2. Савельев ВС, Спиридонов ИВ, Болдин БВ. Острые нарушения мезентериального кровообращения. В: Савельев ВС, ред. Инфаркт кишечника. Руководство по неотложной хирургии. Москва, РФ: Триада-Х; 2005. с. 281-302.
3. Покровский АВ, Юдин ВИ. Острая мезентериальная непроходимость. В: Покровский АВ, ред. Клиническая ангиология: руководство. В 2 т. Т. 2. Москва, РФ: Медицина; 2004. с. 626-645.
4. Давыдов ЮА. Инфаркт кишечника и хроническая мезентериальная ишемия. Москва, РФ: Медицина; 1997. 208 с.
5. Савельев ВС, Спиридонов ИВ. Острые нарушения мезентериального кровообращения. Москва, РФ: Медицина; 1979. 232 с.
6. Гавриленко АВ, Косенков АН. Диагностика и хирургическое лечение хронической абдоминальной ишемии. Москва, РФ: Издательский дом «Грааль»; 2000. 169 с.
7. Пугачева ОГ, Кармазановский ГГ, Степанова ЮА, Осипова НЮ. Лучевая диагностика хирургических заболеваний брюшной аорты и её ветвей. Медицинская визуализация. 2007;5:130-134.
8. Kalliafas S, Travis SJ, Macierewicz J, Yusuf SW, Whitaker SC, Davidson I, Hopkinson BR. Color duplex ultrasonography of the superior mesenteric artery after placement of endografts with suprarenal stents. *Vasc Endovascular Surg.* 2002 Jan-Feb;36(1):29-32. <https://doi.org/10.1177/153857440203600106>
9. Indes JE, Giacovelli JK, Muhs BE, Sosa JA, Dardik A. Outcomes of endovascular and open treatment for chronic mesenteric ischemia. *J Endovasc Ther.* 2009 Oct;16(5):624-30. <https://doi.org/10.1583/09-2797.1>
10. Борисова ЕЛ. Изучение вариантной анатомии печеночных артерий с помощью МСКТ на примере 200 исследований. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2013;3(3):84-90. <http://www.rejlr.ru/english-version/vol-3-3-2013.html>
11. Егоров ВИ, Яшина НИ, Федоров ФИ, Вишневский ВА, Кармазановский ГГ, Шевченко ТВ. Артериальные целиако-мезентериальные аберрации: сравнение операционных данных и КТ-ангиографии. Хирургия. 2009;4:82-94.
12. Семеняго СА, Жданович ВН. Гендерно-соматотипические особенности размеров малой подпочечной вены. Проблемы здоровья и экологии. 2019;(3):56-61. <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/136>
13. Лященко СН, Нагорнов ПВ. Новые данные по компьютерно-томографической анатомии и топографии магистральных сосудов забрюшинного пространства. *Современные технологии в медицине.* 2011;1:38-41.
14. Введенский ДВ, Гришечкин ВЮ, Жданович ВН. Морфометрические особенности непарных ветвей брюшной аорты в возрастном и половом аспектах. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020;18(6):687-91. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-6-687-691>
15. Маркосян АА. Основы морфологии и физиологии организма детей и подростков. Москва, РФ: Медицина; 1969. 576 с.
16. Brander ME. Normal values of the vertebral body and intervertebral disk index in adults. *Am J Roentgenol Radiat Ther Nucl Med.* 1970;110:618-27.
17. Gregory LS, Mc Gifford OJ, Jones LV. Differential growth patterns of the abdominal aorta and vertebrae during childhood. *Clin Anat.* 20.01.2021. URL: <http://www.scicombinator.com/articles/4757493>
18. Teraguchi M. Progression, incidence, and risk factors for intervertebral disc degeneration in a longitudinal population-based cohort: the Wakayama spine study. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2017;25(7):1122-1131. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.01.001>
19. Videman T. Determinants of the progression in lumbar degeneration. *Spine.* 2016;31(6):671-78. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000202558.86309.ea>
20. Miller JA. Lumbar disc degeneration: correlation with age, sex, and spine level in 600 autopsy specimens. *Spine.* 1988;13:173-78. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3406837/>
21. Battie MC, Videman T, Levälähti E, Gill K, Kaprio J. Genetic and environmental effects on disc degeneration by phenotype and spinal level: a multivariate twin study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008 Dec 1;33(25):2801-8. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31818043b7>
22. Hagiwara H, Shibata H, Sakakibara H, Inoue T. Magnetic resonance imaging evaluation of L5-s1 intervertebral disc degeneration in Japanese women. *Asian Spine J.* 2014 Oct;8(5):581-90. <https://doi.org/10.4184/asj.2014.8.5.581>
23. Yang S, Kim W, Choi KH, Yi YG. Influence of occupation on lumbar spine degeneration in men: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2013. *Int Arch Occup Environ Health.* 2016 Nov;89(8):1321-1328. <https://doi.org/10.1007/s00420-016-1166-y>

## References

1. Jushkevich DV, Hryshhanovich VJa, Ladut'ko IM. Diagnostika i lechenie ostrogo narusheniya mezenterial'nogo krovoobrashheniya: sovremennoe sostojanie problemy. *Medicinskij Zhurnal.* 2013;3:38-44. (In Russ.)
2. Savel'ev VS, Spiridonov IV, Boldin BV. Ostrye narusheniya mezenterial'nogo krovoobrashcheniya. V: Savel'ev VS, red. Infarkt kishechnika. *Rukovodstvo po neotlozhnoy khirurgii.* Moskva, RF: Triada-Kh; 2005. p. 281-302. (In Russ.)
3. Pokrovskiy AV, Yudin VI. Ostraya mezenterial'naya neprokhodimost'. V: Pokrovskiy AV, red. *Klinicheskaya angiologiya: rukovodstvo.* V 2 t. T. 2. Moskva, RF: Meditsina; 2004. p. 626-45. (In Russ.)
4. Davydov JuA. Infarkt kishechnika i hronicheskaja mezenterial'naja ishemija. Moskva, RF: Medicina; 1997. 208 p. (In Russ.)
5. Savel'ev VS, Spiridonov IV. Ostrye narusheniya mezenterial'nogo krovoobrashheniya. Moskva, RF: Medicina; 1979. 232 p. (In Russ.)
6. Gavrilenko AV, Kosenkov AN. Diagnostika i hirurgiicheskoe lechenie hronicheskoy abdominal'noj ishemii. Moskva, RF: Izdatel'skij dom «Graal'; 2000. 169 p. (In Russ.)

7. Pugacheva OG, Karamazanovskij GG, Stepanova JuA, Osipova NJu. Luchevojaja diagnostika hirurghicheskikh zabolevanij brjushnoj aorty i ejo vetvej. Medicinskaja Vizualizacija. 2007;5:130-34. (In Russ.)
8. Kalliafas S, Travis SJ, Macierewicz J, Yusuf SW, Whitaker SC, Davidson I, Hopkinson BR. Color duplex ultrasonography of the superior mesenteric artery after placement of endografts with suprarenal stents. Vasc Endovascular Surg. 2002 Jan-Feb;36(1):29-32. <https://doi.org/10.1177/153857440203600106>
9. Indes JE, Giacovelli JK, Muhs BE, Sosa JA, Dardik A. Outcomes of endovascular and open treatment for chronic mesenteric ischemia. J Endovasc Ther. 2009 Oct;16(5):624-30. <https://doi.org/10.1583/09-2797.1>
10. Borisova EL. Izuchenie variantnoj anatomii pechenochnyh arterij s pomoshh'ju MSKT na primere 200 issledovanij. Rossijskij Jelektronnyj Zhurnal Luchevoj Diagnostiki. 2013;3(3):84-90. (In Russ.). <http://www.rejr.ru/english-version/vol-3-3-2013.html>
11. Egorov VI, Jashina NI, Fedorov FI, Vishnevskij VA, Karmazanovskij GG, Shevchenko TV. Arterial'nye celiakomezenterial'nye aberracii: sravnenie operacionnyh dannyh i KT-angiografii. Hirurgija. 2009;4:82-94. (In Russ.)
12. Semeniago SA, Zhdanovich VN. Gender and Somatotype Features of the Diameters of the Small Saphenous Vein. Health and Ecology Issues. 2019;(3):56-61. (In Russ.). <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/136>
13. Ljashhenko SN, Nagornov PV. Novye dannye po komp'juterno-tomograficheskoj anatomii i topografii magistral'nyh sosudov zabrjushinnogo prostranstva. Sovremennye Tehnologii v medicine. 2011;1:38-41. (In Russ.)
14. Vvedenski DV, Grishechkin VYu, Zhdanovich VN. Morphometric features of unpair branches of the abdominal aorta in age and sexual aspects. Journal of the Grodno State Medical University. 2020;18(6):687-91. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-6-687-691>
15. Markosjan AA. Osnovy morfologii i fiziologii organizma detej i podrostkov. Moskva, RF: Medicina; 1969. 576 p. (In Russ.)
16. Brander ME. Normal values of the vertebral body and intervertebral disk index in adults. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1970;110:618-27.
17. Gregory LS, Mc Gifford OJ, Jones LV. Differential growth patterns of the abdominal aorta and vertebrae during childhood. Clin Anat. 20.01.2021. URL: <http://www.scicombinator.com/articles/4757493>
18. Teraguchi M. Progression, incidence, and risk factors for intervertebral disc degeneration in a longitudinal population-based cohort: the Wakayama spine study. Osteoarthritis and Cartilage. 2017;25(7):1122-1131. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.01.001>
19. Videman T. Determinants of the progression in lumbar degeneration. Spine. 2016;31:671-78. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000202558.86309.ea>
20. Miller JA. Lumbar disc degeneration: correlation with age, sex, and spine level in 600 autopsy specimens. Spine. 1988;13(2):173-78. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3406837/>
21. Battié MC, Videman T, Levälähti E, Gill K, Kaprio J. Genetic and environmental effects on disc degeneration by phenotype and spinal level: a multivariate twin study. Spine (Phila Pa 1976). 2008 Dec 1;33(25):2801-8. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31818043b7>
22. Hagiwara H, Shibata H, Sakakibara H, Inoue T. Magnetic resonance imaging evaluation of L5-s1 intervertebral disc degeneration in Japanese women. Asian Spine J. 2014 Oct;8(5):581-90. <https://doi.org/10.4184/asj.2014.8.5.581>
23. Yang S, Kim W, Choi KH, Yi YG. Influence of occupation on lumbar spine degeneration in men: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2013. Int Arch Occup Environ Health. 2016 Nov;89(8):1321-1328. <https://doi.org/10.1007/s00420-016-1166-y>

## Информация об авторах / Information About the Authors

**Гришечкин Вячеслав Юрьевич**, студент лечебного факультета УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9755-4522>, e-mail: [slava.kefir.grishechkin@gmail.com](mailto:slava.kefir.grishechkin@gmail.com)

**Введенский Даниил Всеволодович**, к.м.н., доцент, заведующий курсом оперативной хирургии и топографической анатомии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4384-1841>, e-mail: [vdv2032@mail.ru](mailto:vdv2032@mail.ru)

**Жданович Виталий Николаевич**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой анатомии человека с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-3537-2803>, e-mail: [zhdanovichvit@mail.ru](mailto:zhdanovichvit@mail.ru)

**Vyacheslav Yu. Grishechkin**, student of the Faculty of General Medicine of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9755-4522>, e-mail: [slava.kefir.grishechkin@gmail.com](mailto:slava.kefir.grishechkin@gmail.com)

**Daniil V. Vvedenski**, Cand.Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the course of Operative Surgery and Topographic Anatomy of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4384-1841>, e-mail: [vdv2032@mail.ru](mailto:vdv2032@mail.ru)

**Vitaly N. Zhdanovich**, Cand.Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Human Anatomy with the course of Operative Surgery and Topographic Anatomy of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-3537-2803>, e-mail: [zhdanovichvit@mail.ru](mailto:zhdanovichvit@mail.ru)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Гришечкин Вячеслав Юрьевич**  
e-mail: [slava.kefir.grishechkin@gmail.com](mailto:slava.kefir.grishechkin@gmail.com)

**Vyacheslav Yu. Grishechkin**  
e-mail: [slava.kefir.grishechkin@gmail.com](mailto:slava.kefir.grishechkin@gmail.com)

Received / Поступила в редакцию 08.02.2021  
Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021  
Accepted / Принята к публикации 19.03.2021

УДК 616.146-073.43-053.2

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-12>

## Новые подходы к сономорфометрии нижней полой вены у детей

© А. М. Юрковский, Д. С. Юрковский

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** разработать удобный для применения в широкой клинической практике критерий нормальности/ненормальности диаметра нижней полой вены (НПВ) у детей.

**Материал.** Для решения поставленной задачи было проведено измерение переднезаднего сечения НПВ у детей ( $n = 100$ ) в различные возрастные периоды.

**Результаты.** Выделен критерий, позволяющий с достаточно высокой точностью оценивать нормальность/ненормальность диаметра нижней полой вены в различные возрастные периоды.

**Заключение.** Сделан вывод о возможности применения коэффициента, отражающего соотношение роста и диаметра (диапазон — 0,04–0,1), в качестве надежного ориентира для оценки нормальности/ненормальности диаметра нижней полой вены в различные возрастные периоды.

**Ключевые слова:** сонография, диаметр нижней полой вены.

**Вклад авторов:** Юрковский А.М., Юрковский Д.С.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы данных, редактирование, обсуждение 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:** Юрковский АМ, Юрковский Д.С. Новые подходы к сономорфометрии нижней полой вены у детей. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(1):89–93. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-12>

## New approaches to sonomorphometry of the inferior vena cava in children

© Alexei M. Yurkovskiy, Dmitriy S. Yurkovskiy

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

### ABSTRACT

**Objective:** to develop a criterion for normality/abnormality of the inferior vena cava diameter in children that is convenient to use in wide clinical practice.

**Material.** In order to achieve the above objective, we performed measurements of the antero-posterior cross-section of the inferior vena cava in children ( $n = 100$ ) in different age periods.

**Results.** We have determined a criterion allowing of assessing the normality/abnormality of the inferior vena cava diameter in different age periods with sufficiently high accuracy.

**Conclusion.** The work has concluded on the potential of the use of the coefficient reflecting the ratio of height and diameter (range — 0.04–0.1) as a reliable reference point for the assessment of the normality / abnormality of the inferior vena cava diameter in different age periods.

**Key words:** sonography, inferior vena cava diameter.

**Author contributions:** research concept and design, collecting material and creating a database, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**For citation:** Yurkovskiy AM, Yurkovskiy DS. New approaches to sonomorphometry of the inferior vena cava in children. *Health and Ecology Issues.* 2021;18(1):89–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-12>

### Введение

Оценка волемиического статуса является непростой задачей в практической медици-

не, особенно у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, пациентов кардиологического и пульмонологического

профиля. Согласно данным ряда авторов, у 1 из 5 пациентов, получающих неадекватную инфузионную терапию, происходят осложнения, увеличивающие длительность госпитализации и даже процент летального исхода [1–4].

Верная оценка давления в правом предсердии позволяет более точно определить волемический статус, а также фактор наличия и степень легочной гипертензии. Наиболее доступным и простым способом диагностики этого является сонография ряда параметров нижней полой вены (НПВ). Однако здесь существует такая проблема, как отсутствие согласованных подходов как в выборе точки замеров и положения пациента, так и в выборе диапазона значений диаметра НПВ, который следует считать нормой в определенный возрастной период [1, 5–10].

Большинство авторов сходятся во мнении, что оптимальным является исследование (проведение замеров) поддиафрагмальной части НПВ в точке, отстоящей на 1–2 см от впадения НПВ в правое предсердие (у взрослых в указанном месте диаметр НПВ в норме не превышает 21 мм) [3, 6, 11, 12].

У детей же подобная четко очерченная норма верхней границы отсутствует: есть только диапазон значений диаметра НПВ, «привязанный» к площади поверхности тела (ППТ) ребенка и к указанным выше точкам замеров [13]. Однако такой подход сложно назвать удачным, поскольку, во-первых, ППТ у детей, относящихся к одному и тому же возрастному периоду, может колебаться в широких пределах (начиная уже с младшего школьного возраста), во-вторых, погрешность измерений на расстоянии 1 см и 2 см тоже может оказаться значительной. Отсюда возникает необходимость четко определиться как с конкретной точкой замеров, так и с целесообразностью «привязки» диапазона значений диаметра НПВ к площади тела либо к росту пациента. Кроме того, существует потребность в более простых, нежели громоздкая повозрастная таблица значений нормы, критериях нормальности / ненормальности диаметра НПВ.

## Цель исследования

Разработать удобный для применения в широкой клинической практике критерий нормальности/ненормальности диаметра НПВ у детей.

## Материал и методы

Для решения поставленной задачи было проведено измерение переднезаднего размера НПВ у детей ( $n = 100$ ) в различные возрастные периоды. Исследование проводилось на ультразвуковых системах Philips affinity 50G и 70G (использовались линейный датчик L12-5 и конвексный датчик C5-2).

Измерения переднезаднего размера проводились в точке, строго по каудальному краю устья печеночных вен отстоящей на 1–2 см от места впадения НПВ в правое предсердие, пациент лежит вверх животом (в позиции супинации).

Измерения проводились двумя специалистами по единой схеме, независимо друг от друга. Далее вычислялись индивидуальные НПВ-индексы: — соотношение диаметра НПВ к росту (см) и соотношение диаметра НПВ к ППТ (по Хейкоку).

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ StatSoft «Statistica», 10.0.1011.MR-1. В случаях распределения количественных показателей, отличавшихся от нормальных, данные представлялись в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей ( $Me (Q_{25}-Q_{75})$ ), при нормальном распределении — в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Для межгруппового сравнения использовался тест Манна — Уитни. Для оценки силы взаимосвязи признаков вычислялся коэффициент ранговой корреляции ( $R$ ) по Спирмену. Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке гипотез принимался равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

Результаты измерений в различные возрастные периоды у мальчиков (М) и девочек (Д) представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сономорфометрические параметры НПВ в различные возрастные периоды

Возрастные периоды		Сономорфометрические параметры НПВ		
		диаметр НПВ	диаметр НПВ/рост	диаметр НПВ/ППТ
< 4 недель	М	3,2 ± 1,4 2,7 (2,2-3,8)	0,06 ± 0,03 0,06 (0,04-0,07)	15,0 ± 6,3 13,6 (11,2-18,8)
	Д	2,7 ± 0,6 2,6 (2,2- 3,0)	0,05 ± 0,01 0,05 (0,05- 0,06)	12,9 ± 2,8 12,4 (10,6- 14,2)

Окончание таблицы 1

Возрастные периоды		Сономорфометрические параметры НПВ		
		диаметр НПВ	диаметр НПВ/рост	диаметр НПВ/ППТ
> 1 мес. < 12 мес	М	4,1 ± 0,9 3,7 (3,7-5,3)	0,06 ± 0,01 0,05 (0,05-0,07)	11,5 ± 4,4 10,3 (7,9-12,4)
	Д	3,8 ± 1,2 3,5 (3,1-5,0)	0,07 ± 0,03 0,06 (0,05- 0,06)	14,6 ± 10,7 10,7 (9,3-13,9)
> 12 мес. < 3 лет	М	5,6 ± 1,6 5,7 (4,3-7,0)	0,06 ± 0,015 0,06 (0,05-0,07)	9,2 ± 1,5 9,0 (8,1-10,8)
	Д	6,3±1,4 6,2 (5,1-6,8)	0,06 ± 0,14 0,06 (0,05-0,07)	9,8 ± 2,3 9,6 (8,1-11,2)
> 3 лет < 7 лет	М	8,5 ± 2,0 8,5 (7,0-10,0)	0,07 ± 0,02 0,07 (0,06-0,08)	10,4 ± 2,4 10,2 (8,4-11,6)
	Д	7,7 ± 2,2 7,2 (6,2-9,1)	0,07 ± 0,02 0,06 (0,05±0,08)	9,4 ± 2,6 8,5 (7,2-10,8)
> 7 лет < 12 лет	М	9,2 ± 1,5 9,3 (8,0-10,0)	0,07 ± 0,01 0,07 (0,06-0,08)	9,2 ± 1,6 9,2 (7,9±10,3)
	Д	8,7 ± 1,8 9,0 (7,1-10,0)	0,07 ± 0,01 0,06 (0,05-0,08)	8,6 ± 2,2 8,2 (7,4-9,1)
> 12 лет < 18 лет	М	12,0 ± 0,08 11,0 (10,7-13,0)	0,08 ± 0,01 0,07 (0,07-0,09)	9,1 ± 2,0 8,6 (7,3-11,3)
	Д	10,3 ± 1,1 10,7 (9,5-11,0)	0,07 ± 0,01 0,07 (0,06-0,08)	7,9 ± 0,9 8,3 (7,4-8,4)

Статистически значимых различий между диаметром НПВ, а также индексами «диаметр НПВ/рост» и «диаметр НПВ/ППТ» как в сопоставимые возрастные периоды, так и в целом между когортами мальчиков и девочек выявлено не было (U-тест, Z = 1,7, p = 0,1).

Обращает на себя внимание то, что значение индекса «диаметр НПВ/рост» как у мальчиков, так и у девочек во все возрастные периоды укладываются в более узкий коридор значений, нежели значения индекса «диаметр НПВ/ППТ» (таблица 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика коридора нормальных значений сономорфометрических НПВ-индексов

НПВ-индексы		M ± SD		Me (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )		
		M	SD	Me	25,0 <sup>th</sup>	75,0 <sup>th</sup>
Диаметр НПВ/рост	М	0,07	0,02	0,065	<b>0,05</b>	<b>0,08</b>
Диаметр НПВ/ППТ		11,3	4,5	10,5	8,6	12,4
Диаметр НПВ/рост	Д	0,07	0,02	0,065	<b>0,04</b>	<b>0,1</b>
Диаметр НПВ/ППТ		11,3	4,5	10,5	6,8	20,7

Данные, приведенные в таблице 2, означают, что использование индекса «диаметр НПВ/ППТ» в практической работе менее оправдано, нежели индекса «диаметр НПВ/рост», поскольку последний имеет довольно узкий и, самое главное, одинаковый для

всех возрастных периодов диапазон значений нормы (а именно — 0,04–0,1), выход за пределы которого является фактором диагностического внимания вне зависимости от возраста пациента (рисунок 1).

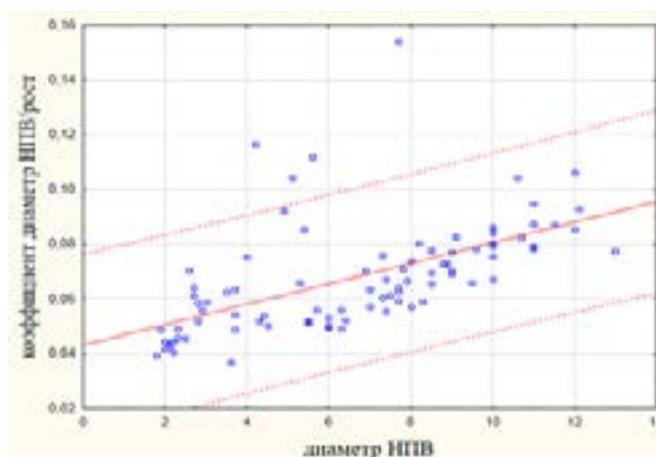


Рисунок 1. График рассеяния значений коэффициента «диаметр НПВ/рост» относительно возрасту (пунктирная линия — 95 % доверительная область)

Для оценки силы взаимосвязи возраста и диаметра был определен коэффициент ранговой корреляции у мальчиков и девочек отдельно: у мальчиков он составил 0,82, у девочек — 0,88. В отличие от него индекс «диаметр НПВ/рост» имел менее тесную связь с возрастом и составил у мальчиков 0,3, а у девочек — 0,41 (Spearman rank order correlations).

## Заключение

Полученные данные дают основание полагать, что соотношение рост/диаметр НПВ может использоваться в качестве универсального для всех возрастных периодов критерия нормальности/ненормальности диаметра НПВ. При этом признаком расширения НПВ может считаться выход значений индекса «диаметр НПВ/рост» за пределы значения 0,1.

## Список литературы

- Brennan JM, Ronan A, Goonewardena S, Blair JEA, Hammes M, Shah D et al. Handcarried ultrasound measurement of the inferior vena cava for assessment of intravascular volume status in the outpatient hemodialysis clinic. *Clinical J. Am. Society Nephrology*. 2006;1(4):749–753. <https://doi.org/10.2215/CJN.00310106>
- Millington SJ. Ultrasound assessment of the inferior vena cava for fluid responsiveness: easy, fun, but unlikely to be helpful. *J Can Anesth*. 2019; 66(6):633–638. <https://doi.org/10.1007/s12630-019-01357-0>
- Ciozda W, Kedan I, Kehl DW, Zimmer R, Khandwalla, R, Kimchi A. The efficacy of sonographic measurement of inferior vena cava diameter as an estimate of central venous pressure. *Cardiovascular Ultrasound*. 2015;14(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12947-016-0076-1>
- Juhl-Olsen P, Vistisen ST, Christiansen LK, Rasmussen LA, Frederiksen CA, Sloth E. Ultrasound of the inferior vena cava does not predict hemodynamic response to early hemorrhage. *J. Emergency Medicine*. 2013;45(4):592–597. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2013.03.044>
- Chen J, Li J, Ding X, Wei G, Wang X, Li Q. Automated ultrasound measurement of the inferior vena cava: an animal study. *Ultrasonic Imaging*. 2020;42(3):148–158. <https://doi.org/10.1177/0161734620912345>
- Kathuria, N, Ng L, Saul T, Lewiss RE. The baseline diameter of the inferior vena cava measured by sonography increases with age in normovolemic children. *J. Ultrasound in Medicine*. 2015;34(6):1091–1096. <https://doi.org/10.7863/ultra.34.6.1091>
- Finnerty NM, Panchal AR, Boulger C, Vira A, Bischof JJ, Amick C et al. Inferior vena cava measurement with ultrasound: what is the best view and best mode? *Western J. Emergency Medicine*. 2017;18(3):496–501. <https://doi.org/10.5811/westjem.2016.12.32489>
- Lin MJ, Neuman M, Rempell R, Monuteaux M, Levy J. Point-of-care ultrasound is associated with decreased length of stay in children presenting to the emergency department with soft tissue infection. *J. Emergency Medicine*. 2018;54(1):96–101. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.09.017>
- Mookadam F, Warsame TA, Yang HS, Emani UR, Appleton CP, Raslan SF. Effect of positional changes on inferior vena cava size. *European J Echocardiography*. 2011;12:322–325. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/12.3.322>
- Yamanoglu A, Yamanoglu NGC, Ozturk S, Cakmak S, Akay S, Akyol PY et al. The value of the inferior vena cava ultrasound in the decision to hospitalise in patients with acute decompensated heart failure; the best sonographic measurement method? *Acta Cardiologica*. 2020;1–13. <https://doi.org/10.1080/00015385.2020.1740422>
- Purushothaman SS, Alex A, Kesavan R, Balakrishnan S, Rajan S, Kumar L. Ultrasound measurement of inferior vena cava collapsibility as a tool to predict propofol induced hypotension. *Anesth Essays Res*. 2020;14(2):199–202. [https://doi.org/10.4103/aer.AER\\_75\\_20](https://doi.org/10.4103/aer.AER_75_20)
- Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic

examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J American Society Echocardiography*. 2018;32 (1):1–64. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.004>

13. Пыков МИ, Ватолин КВ. Детская ультразвуковая диагностика. Москва, РФ: Видар; 2001. 680 с.

## References

- Brennan JM, Ronan A, Goonewardena S, Blair JEA, Hammes M, Shah D et al. Handcarried ultrasound measurement of the inferior vena cava for assessment of intravascular volume status in the outpatient hemodialysis clinic. *Clinical J. Am. Society Nephrology*. 2006;1(4):749–753. <https://doi.org/10.2215/CJN.00310106>
- Millington SJ. Ultrasound assessment of the inferior vena cava for fluid responsiveness: easy, fun, but unlikely to be helpful. *J Can Anesth*. 2019; 66(6):633–638. <https://doi.org/10.1007/s12630-019-01357-0>
- Ciozda W, Kedan I, Kehl DW, Zimmer R, Khandwalla, R, Kimchi A. The efficacy of sonographic measurement of inferior vena cava diameter as an estimate of central venous pressure. *Cardiovascular Ultrasound*. 2015;14(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12947-016-0076-1>
- Juhl-Olsen P, Vistisen ST, Christiansen LK, Rasmussen LA, Frederiksen CA, Sloth E. Ultrasound of the inferior vena cava does not predict hemodynamic response to early hemorrhage. *J. Emergency Medicine*. 2013;45(4):592–597. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2013.03.044>
- Chen J, Li J, Ding X, Wei G, Wang X, Li Q. Automated ultrasound measurement of the inferior vena cava: an animal study. *Ultrasonic Imaging*. 2020;42(3):148–158. <https://doi.org/10.1177/0161734620912345>
- Kathuria, N, Ng L, Saul T, Lewiss RE. The baseline diameter of the inferior vena cava measured by sonography increases with age in normovolemic children. *J. Ultrasound in Medicine*. 2015;34(6):1091–1096. <https://doi.org/10.7863/ultra.34.6.1091>
- Finnerty NM, Panchal AR, Boulger C, Vira A, Bischof JJ, Amick C et al. Inferior vena cava measurement with ultrasound: what is the best view and best mode? *Western J. Emergency Medicine*. 2017;18(3):496–501. <https://doi.org/10.5811/westjem.2016.12.32489>
- Lin MJ, Neuman M, Rempell R, Monuteaux M, Levy J. Point-of-care ultrasound is associated with decreased length of stay in children presenting to the emergency department with soft tissue infection. *J. Emergency Medicine*. 2018;54(1):96–101. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.09.017>
- Mookadam F, Warsame TA, Yang HS, Emani UR, Appleton CP, Raslan SF. Effect of positional changes on inferior vena cava size. *European J Echocardiography*. 2011;12:322–325. <https://doi.org/10.1093/ejehocardi/jer018>
- Yamanoglu A, Yamanoglu NGC, Ozturk S, Cakmak S, Akay S, Akyol PY et al. The value of the inferior vena cava ultrasound in the decision to hospitalise in patients with acute decompensated heart failure; the best sonographic measurement method? *Acta Cardiologica*. 2020;1–13. <https://doi.org/10.1080/00015385.2020.1740422>
- Purushothaman SS, Alex A, Kesavan R, Balakrishnan S, Rajan S, Kumar L. Ultrasound measurement of inferior vena cava collapsibility as a tool to predict propofol induced hypotension. *Anesth Essays Res*. 2020;14(2):199–202. [https://doi.org/10.4103/aer.AER\\_75\\_20](https://doi.org/10.4103/aer.AER_75_20)
- Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J American Society Echocardiography*. 2018;32 (1):1–64. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.004>
- Pikov MI, Vatinin KV. Detskaya ultrazvukovaya diagnostika. Moskva, RF: Vidar; 2001. 680 p. (in Russ.)

## Информация об авторах / Information About the Authors

**Юрковский Алексей Михайлович**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 3 с курсом лучевой диагностики УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>. e-mail: [yurkovsky@mail.ru](mailto:yurkovsky@mail.ru)

**Alexei M. Yurkovskiy**, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor at the Department of Internal Diseases No.3 with the course of Radiodiagnosics, Radiotherapy of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>, e-mail: [yurkovsky@mail.ru](mailto:yurkovsky@mail.ru);

**Юрковский Дмитрий Сергеевич**, ассистент кафедры внутренних болезней № 3 с курсом лучевой диагностики УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0553-6977>. e-mail: [dimon-yrk@yandex.ru](mailto:dimon-yrk@yandex.ru)

**Dmitriy S. Yurkovskiy**, Assistant Lecturer at the Department of Internal Diseases No.3 with the course of Radiodiagnosics, Radiotherapy of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0553-6977>, e-mail: [dimon-yrk@yandex.ru](mailto:dimon-yrk@yandex.ru).

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Юрковский Алексей Михайлович**  
e-mail: [yurkovsky@mail.ru](mailto:yurkovsky@mail.ru)

**Alexei M. Yurkovskiy**  
e-mail: [yurkovsky@mail.ru](mailto:yurkovsky@mail.ru)

Received / Поступила в редакцию 01.02.2021

Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021

Accepted / Принята к публикации 19.03.2021

УДК 616.137.83/.87-036.12-008.4-089-036.8:33

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-13>

## Оценка экономической эффективности применения инвазивного интраоперационного гемодинамического контроля состояния периферической циркуляции при эндоваскулярной либо гибридной реконструкции многоуровневых поражений при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей

© С. Ю. Гороховский<sup>1,2</sup>, А. А. Лызиков<sup>1</sup>, Т. В. Лызикова<sup>1</sup>,  
М. А. Каплан<sup>1</sup>, В. Е. Тихманович<sup>1</sup>

<sup>1</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>У «Гомельский областной клинический кардиологический центр», г. Гомель, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить экономическую эффективность использования инвазивного интраоперационного гемодинамического контроля периферической циркуляции при коррекции многоуровневых поражений у пациентов с хроническим облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей.

**Материал и методы.** Проведено сравнение стоимости стационарного этапа лечения у пациентов трех сопоставимых групп: в первой группе вмешательства выполнялись под ангиографическим контролем, во второй — под инвазивным интраоперационным гемодинамическим контролем состояния периферической циркуляции в дополнение к ангиографии, пациентам третьей группы инвазивный гемодинамический контроль состояния периферической циркуляции дополнялся проведением фармакологических проб.

**Результаты.** Использование указанного метода позволило скорректировать объем выполненных процедур реваскуляризации и оценить эффективность этапов операции в реальном времени. Результатом вмешательства в группах с гемодинамическим контролем стало достоверное увеличение значения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ),  $p = 0,0001$  при меньшей протяженности сегментов, подвергнутых реваскуляризации ( $p = 0,05$ ), при этом сокращение объема коррекции позволило достичь удельной экономии в 807 BYN в расчете на один случай.

**Заключение.** Использование инвазивного интраоперационного гемодинамического контроля позволяет уменьшить объем реконструкции при многоуровневых поражениях с достижением удовлетворительного клинического результата при меньших экономических затратах.

**Ключевые слова:** периферическая гемодинамика, функциональная оценка, инвазивный гемодинамический контроль, хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, экономическая эффективность.

**Вклад авторов:** Гороховский С.Ю., Лызиков А.А., Лызикова Т.В., Каплан М.А., Тихманович В.Е.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы данных, получение экспериментальных данных, статистическая обработка, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** работа выполнялась в рамках финансируемой из средств Гомельского областного исполнительного комитета темы НИР «Разработать метод местного лечения трофических язв сосудистой этиологии с использованием биodeградируемых материалов», госрегистрация № 20192872 от 30.10.2019 г.

**Для цитирования:** Гороховский СЮ, Лызиков АА, Лызикова ТВ, Каплан МА, Тихманович ВЕ. Оценка экономической эффективности применения инвазивного интраоперационного гемодинамического контроля состояния периферической циркуляции при эндоваскулярной либо гибридной реконструкции многоуровневых поражений при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(1):94–101. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-13>

# Cost-benefit analysis of the use of invasive intraoperative hemodynamic control of the state of peripheral blood flow in endovascular or hybrid reconstruction of multisegment lesions in chronic arterial occlusive disease of the lower extremities

© Sergei Yu. Gorokhovskiy<sup>1,2</sup>, Alexei A. Lyzиков<sup>1</sup>, Tatiana V. Lyzikova<sup>1</sup>, Mark L. Kaplan<sup>1</sup>, Victor E. Tihmanovich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Cardiology Center, Gomel, Republic of Belarus

## ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the cost-benefit ratio of the use of invasive intraoperative hemodynamic control of peripheral blood flow during correction of multilevel lesions in chronic arterial occlusive disease of the lower extremities.

**Material and methods.** We compared the cost of the in-hospital period of treatment among patients of 3 comparable groups: the patients of the first group underwent interventions under angiographic control, of the second — under invasive intraoperative hemodynamic control of the state of peripheral blood flow in addition to angiography, and in the patients of the third group invasive hemodynamic control of the state of peripheral blood flow was followed by pharmacological tests.

**Results.** The use of the given method made it possible to correct the extent of the performed procedures of revascularization and to estimate the efficiency of the phases of the operation in real time. The result of interventions in the groups with hemodynamic control was a reliable increase of the ankle-brachial index (ABI index) values ( $p = 0.0001$ ) in shorter length of segments after revascularization ( $p = 0.05$ ). At the same time, the reduced extent of the correction resulted in saving 807 BYN per case.

**Conclusion.** The use of invasive intraoperative hemodynamic control allows of reducing the extent of the reconstruction in multisegment lesions with the achievement of satisfactory clinical outcomes with lesser economic costs.

**Key words:** peripheral hemodynamics, functional assessment, invasive hemodynamic control, chronic arterial occlusive diseases of the lower extremities, cost-benefit.

**Author contributions:** research concept and design, collecting material and creating a database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** the study was conducted under the research project sponsored by the Gomel Regional Executive Committee “To develop a method of local treatment of trophic ulcers of vascular etiology with biodegradable materials” (Registration № 20192872 - 30.10.2019).

**For citation:** Gorokhovskiy SYu, Lyzиков AA, Lyzikova TV, Kaplan ML, Tihmanovich VE. Cost-benefit analysis of the use of invasive intraoperative hemodynamic control of the state of peripheral blood flow in endovascular or hybrid reconstruction of multisegment lesions in chronic arterial occlusive disease of the lower extremities. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(1):94–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-13>

## Введение

Хирургическое лечение сердечно-сосудистой патологии относится к разряду высокотехнологичных и является весьма дорогостоящим. Вместе с тем одной из наиболее важных задач любой системы здравоохранения является оптимизация затрат без ущерба для качества. Достижение этой цели осуществляется посредством минимальной степени инвазивности, кратковременности стационарного этапа как самого дорогостоящего в лечебном процессе, особенно при нахождении пациента на койке интенсив-

ной терапии, сокращения этапа реабилитации [1]. При разработке индивидуальной тактики реваскуляризации у пациентов с хроническим облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) с многоуровневым поражением критически важно выполнение вмешательств, требующих оптимального объема и минимальных экономических затрат для их осуществления при максимальной их эффективности. Реализация этой задачи требует как технологического совершенствования оборудования и расходных материалов, так и поиска

высокоэффективных методик контроля в дополнение к анатомическим инструментам оценки периферической циркуляции на основании гемодинамических измерений в периферическом сосудистом русле, которые будут позволять принимать решение о целесообразности, объеме и модальности реконструкции, оценивать ее эффективность в условиях проведения открытой либо эндоваскулярной реконструкции.

### Цель исследования

Оценить экономическую эффективность использования инвазивного интраоперационного гемодинамического контроля периферической циркуляции при коррекции многоуровневых поражений у пациентов с ХОЗАНК.

### Материал и методы

Изучены результаты лечения 114 пациентов с мультисегментарным поражением магистрального артериального русла ниж-

них конечностей в возрасте 49–78 лет, поступивших для хирургического лечения в отделение хирургии сосудов учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический центр» в 2016–2020 гг. Объем поражения, протяженность и предпочтительная методика реваскуляризации определялись с учетом действующих рекомендаций TASC II [2] и Европейской ассоциации кардиологов [3]. В ходе исследования были сформированы три группы (таблица 1). В первой группе вмешательства выполнялись по стандартной методике на основании ангиографических данных, во второй — под инвазивным интраоперационным гемодинамическим контролем состояния периферической циркуляции, в дополнение к ангиографическому исследованию пациентам третьей группы контроль эффективности и решение об объеме вмешательства осуществлялись на основании ангиографических данных с определением периферического фракционного резерва кровотока (пФРК).

Таблица 1. Характеристика пациентов групп исследования

Показатели	Группа 1 (вмешательства под ангиографическим контролем) (n = 60)	Группа 2 (с гемодинамическим контролем) (n = 40)	Группа 3 (с определением пФРК) (n = 14)
Возраст, лет	62,5 (58; 67)	61 (58,8; 67)	59 (57; 61,5)
Мужчин (%)	38 (63,3)	32 (80)	12 (85,7)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	27,35 (24,95; 30)	26,7 (23; 28,3)	27,6 (27; 29,75)
Артериальная гипертензия (АГ), %	45 (75)	34 (85)	11 (78,6)
Сахарный диабет (СД), %	21 (35)	9 (22,5)	4 (28,6)
Инсулин, %	13 (21,7)	4 (10)	1 (7,14)
Курение, %	33 (55)	29 (72,5)	10 (71,4)
Ишемическая болезнь сердца (ИБС), %	40 (66,7)	38 (95,0)	8 (57,14)
Хронические нарушения мозгового кровообращения (ХНМК), %	15 (25)	12 (30)	2 (14,3)
Нарушение функции почек, %	13 (21,7)	10 (25)	2 (14,3)
Перемежающаяся хромота (ПХ), %	60 (100)	40 (100)	14 (100)
Количество пораженных сегментов	2 (2; 2)	2 (2; 2)	2 (2; 2)
Критическая ишемия нижних ко- нечностей (КИНК), %	37 (61,7)	19 (47,5)	0
ЛПИ до вмешательства	0,5 (0,4; 0,6)	0,5 (0,4; 0,6)	0,7 (0,6; 0,7)
Инвазивный ЛПИ до вмешательства		0,5 (0,38; 0,645)	0,7 (0,67; 0,79)
пФРК до вмешательства			0,53 (0,51; 0,58)
Хроническая артериальная недостаточность (ХАН) до операции (по Fontaine-Покровскому)			
2а (%)	2 (3,3)	0	0

## Окончание таблицы 1

Показатели	Группа 1 (вмешательства под ангиографическим контролем) (n = 60)	Группа 2 (с гемодинамическим контролем) (n = 40)	Группа 3 (с определением пФРК) (n = 14)
2b (%)	21 (35)	21 (52,5)	14 (100)
3 (%)	27 (45)	11 (27,5)	0
4 (%)	10 (16,7)	8 (20)	0
Характеристика поражений	N = 132 (TASC II = 79)	N = 87 (TASC II = 61)	N = 30 (TASC II = 21)
TASC II A, %	16 (20,2)	12 (19,7)	7 (33,3)
TASC II B, %	6 (7,6)	7 (11,5)	11 (52,3)
TASC II C, %	17 (21,5)	19 (31,1)	3 (14,4)
TASC II D, %	40 (50,7)	23 (37,7)	0

Вторая и третья группы статистически не отличались от первой группы по половому признаку ( $p = 0,08$ ,  $p = 0,17$  соответственно), возрасту ( $p = 0,17$ ), наличию ХНМК ( $p = 0,648$ ,  $p = 0,5$ ), наличию нарушений функции почек ( $p = 0,8$ ,  $p = 0,72$ ), а также иным факторам риска заболевания: АГ ( $p = 0,31$ ,  $p = 1,0$ ), СД ( $p = 0,27$ ,  $p = 0,76$ ), по курению ( $p = 0,09$ ,  $p = 0,37$ ). Пациенты второй группы чаще страдали ИБС, чем пациенты первой группы ( $p = 0,001$ ), таких различий не было между пациентами первой и третьей групп ( $p = 0,54$ ). Пациенты первой и третьей групп не имели достоверных различий по клиническим вариантам течения заболевания: ПХ ( $p = 0,4$ ), КИНК ( $p = 0,22$ ), анатомическим характеристикам поражений ( $p = 0,38$ ), в отличие от пациентов третьей группы, куда не включались пациенты с КИНК, соответственно преобладали поражения класса А и В TASC II. Также поражения у пациентов трех групп не отличались по выраженности кальциноза ( $p = 0,41$ ,  $p = 0,11$ ).

Результаты исследования представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q1; Q3)). Распределение качественных признаков представлено в виде относительных и абсолютных частот. Для сравнения несвязанных групп применялся критерий Краскела-Уоллиса (при сравнении трех групп) и U-критерий Манна-Уитни (при сравнении двух групп), для определения взаимосвязей в связанных группах статистическая обработка выполнялась с использованием критерия Вилкоксона. Уровень статистической значимости  $p$  устанавливался при  $p < 0,05$ . Общая удельная экономия и экономический эффект методики рассчитаны в соответствии с Инструкцией по применению №159-1203 «Методика рас-

четов эффективности медицинских технологий в здравоохранении» [4]. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью модулей статистических дополнений для Microsoft Excel, Google Spreadsheet, Python 3 (SciPy), Statkingdom, Socstatistics.

### Результаты и обсуждение

Во всех группах выполненное лечение привело к статистически значимым ( $p = 0,05$ ) изменениям ЛПИ, что свидетельствует о результативности вмешательств. Значения ЛПИ после оперативного вмешательства в исследуемых группах составили 0,8 (0,75; 0,8), 0,9 (0,8; 1) и 0,9 (0,9; 1) соответственно, что сопряжено с удовлетворительным клиническим результатом лечения и прогнозом заболевания. Указанные результаты вмешательств были достигнуты при наличии статистически достоверной разницы в длине сегментов, подвергнутых ангиопластике в группах (мм): 170 (120; 200), 100 (80; 120) и 130 (115; 155),  $p = 0,00007$  и длине стентированных сегментов (мм): 100 (60; 145), 60 (40; 100), 40 (30; 40),  $p = 0,00063$ .

В группе пациентов, вмешательства которых проводились под ангиографическим контролем, время операции составило 90 (60; 120) мин, в группе с контролем состояния периферической циркуляции — 70 (49; 94) мин и в группе с определением пФРК — 82 (52; 107) мин. Эти различия не являются статистически значимыми ( $p = 0,0556$ ), что свидетельствует о том, что время на выполнение дополнительных манипуляций для налаживания контроля состояния периферической циркуляции и выполнения фармакологических проб в целом компенсируется оптимизацией объема коррекции.

В то же время, если учитывать, что выполнение гибридных операций, предполагающих открытый оперативный этап с соответствующим анестезиологическим пособием, имело место во всех трех группах и внесло значительный вклад во временные затраты при оценке групп в целом, то для оценки влияния мониторинга периферической циркуляции на общее время вмешательства было проведено сравнение времени эндоваскулярных этапов вмешательств без учета открытых. В группе пациентов, вмешательства которым проводились под ангиографическим контролем, время эндоваскулярных этапов операции составило 80 (60; 109) мин, в группе с контролем состояния периферической циркуляции — 65 (45; 90) мин и в группе с определением пФРК — 77 (50; 90) мин. При дисперсионном анализе с использованием критерия Краскела — Уоллиса установлено, что гемодинамический контроль состояния периферической циркуляции с проведением фармакологических тестов и без последних сокращает время вмешательства за счет сокращения объема операции ( $p = 0,035$ ).

Анализ стоимости стационарного этапа лечения пациентов, включавшего расходы, связанные со стационарным пребыванием пациентов, и цену операции, выявил преимущество реконструкций, выполненных

с гемодинамическим контролем состояния периферической циркуляции как с проведением фармакопроб, так и без них. Медианная стоимость лечения в группе пациентов, вмешательства которым проводились с ангиографическим контролем, составила 2586 (1970; 3190) BYN (здесь и далее приведены цены 2020 года), в группе с контролем состояния периферической циркуляции — 1719 (1169; 2056) BYN и 1733 (1257; 2068) BYN — в группе с определением пФРК. Различия оказались статистически достоверными ( $p < 0,00001$ ). Существенный вклад в снижение стоимости процедур внесло снижение расхода контрастного препарата при уменьшении объема коррекции и наличии дополнительной возможности гемодинамической оценки эффективности реваскуляризации в группах с гемодинамическим контролем состояния периферической циркуляции ( $p = 0,00169$ ). Медианный расход контраста в группе пациентов, вмешательства которым проводились под ангиографическим контролем, составил 200 (150; 269) мл, в группе с контролем состояния периферической циркуляции — 150 (100; 200) мл и в группе с определением пФРК — 143 (99; 204) мл. Разброс стоимости стационарного этапа лечения пациентов этих групп представлен на рисунке 1.

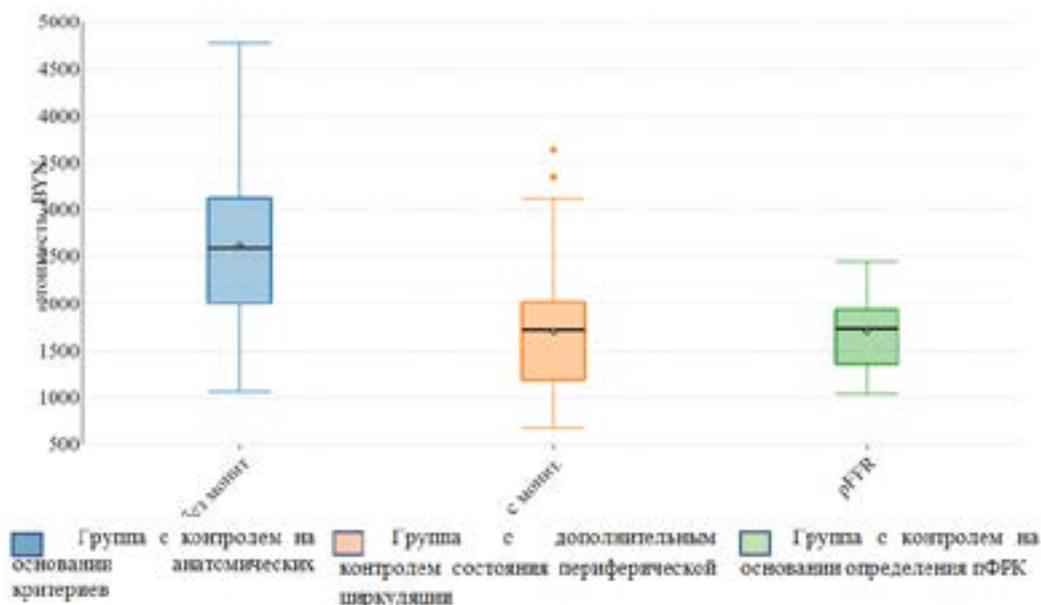


Рисунок 1. Разброс стоимости стационарного этапа лечения в группах

Стоимость лечения пациентов с КИНК оказалась дороже, чем пациентов с ПХ. Медианная стоимость лечения в группе пациентов, вмешательства которым проводились под ангиографическим контролем с КИНК, составила 2813 (2331; 3449) и 2120 (1723; 2806) ВУН с ПХ, в группе с контролем состояния периферической циркуляции — 1618 (1162; 1973) и 1733 (1200; 2246) ВУН соответственно. Медианная стоимость лечения у пациентов с ПХ, которым выполнялась оценка пФРК, составила 1733 (1257; 2068) ВУН. Снижение стоимости лечения в группе пациентов с контролем состояния периферической циркуляции оказалось статистически достоверным как при КИНК ( $p = 0,00008$ ),

так и при ПХ ( $p = 0,022$ ), что обусловлено уменьшением объема коррекции и количества использованного расходного инструментария и контрастного препарата.

В итоге, анализ затрат, связанных со стационарным этапом лечения пациентов с ПХ и КИНК, дал основание сделать вывод, что осуществление гемодинамического контроля состояния периферической циркуляции в ходе процедур реваскуляризации позволило нивелировать рост расходов на выполнение процедур реваскуляризации у пациентов с КИНК (таблица 2) за счет снижения объема реконструкции при сохранении удовлетворительного результата.

Таблица 2. Медианная стоимость стационарного лечения пациентов с КИНК и ПХ, у которых вмешательства проводились с ангиографическим контролем, и в группе с контролем состояния периферической циркуляции

Показатели	ПХ			КИНК			Статистическая значимость (Манн — Уитни)
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	
Группа с ангиографическим контролем	2119.5	1722.75	2806	2812.5	2330.75	3449.25	z-score = 2,00694 p = 0,04444 U = 293
Группа с контролем состояния периферической циркуляции	1732.5	1200.25	2246.75	1618	1162	1973	The z-score = 0,54168 P = 0,5892 U = 179

Продолжительность госпитализации в группах не оказала влияния на стоимость лечения пациентов: медианная продолжительность госпитализации в группе пациентов, вмешательства которым проводились на основании ангиографического контроля, составила 10 (8; 13) дней, в группе с контролем состояния периферической циркуляции — 9 (7; 13) дней и 12 (7; 16) дней. Разница в длительности пребывания пациентов не была статистически достоверной ( $p = 0,54$ ). Таким образом, применение различных способов контроля при выполнении коррекции не влияло на продолжительность госпитализации.

Для оценки общей удельной экономии и экономического эффекта применения метода инвазивного интраоперационного контроля состояния периферической циркуляции нами было выполнено сравнение группы пациентов, реконструкции которым проводились под ангиографическим контролем, и группы пациентов, вмешательства которым выполнялись под инвазивным интраоперационным контролем состояния периферической циркуляции, поскольку обе группы не отлича-

лись между собой по структуре пациентов и соотношению пациентов с КИНК и ПХ.

Общая удельная экономия в расчете на один случай, получаемая при использовании метода инвазивного интраоперационного контроля состояния периферической циркуляции, рассчитана по формуле:

$$\mathcal{E}_0 = [(\Lambda_x + Y_x + \mathcal{Z}_{удк}) - [(\Lambda_y + Y_y + \mathcal{Z}_{уду})]] \quad [4],$$

где  $\mathcal{E}_0$  — удельная экономия при использовании метода;  $\Lambda_x, \Lambda_y$  — медианная стоимость лечения в группе реконструкции под ангиографическим контролем и в группе с гемодинамическим контролем состояния периферической циркуляции соответственно;  $Y_x, Y_y$  — медианный ущерб в связи с временной утратой трудоспособности и выплаты пособий из Фонда социальной защиты в группе реконструкции под ангиографическим контролем и в группе с гемодинамическим контролем состояния периферической циркуляции соответственно;  $\mathcal{Z}_{удк}, \mathcal{Z}_{уду}$  — удельные единовременные затраты на разработку и внедрение базовой и предлагаемой методики в расчете на один случай.

Ввиду отсутствия статистически значимых различий в медианной продолжительности госпитализации между группами пациентов с различными методами контроля и достижении результата реваскуляризации расчет удельной экономии на один случай применения методики инвазивного интраоперационного гемодинамического контроля состояния периферической циркуляции рассчитан по формуле:

$$\mathcal{E}_o = [(\Lambda_x + \mathcal{Z}_{удк}) - (\Lambda_y + \mathcal{Z}_{удв})],$$

что составило 807 BYN.

Зуду в случае использования инвазивного интраоперационного гемодинамического контроля состояния периферической циркуляции составили 60 BYN на один случай и представляют собой стоимость дополнительного расходного инструментария, связанного с применением метода.

В расчете на объем внедрения методики эффект от внедрения метода рассчитан по формуле:

$$\mathcal{E} = \mathcal{E} \times C [127],$$

где  $\mathcal{E}$  — экономический эффект,  $C$  — количество случаев, определяющих объемом внедрения.

При выполнении 40 вмешательств с использованием инвазивного интраоперационного гемодинамического контроля состояния периферической циркуляции экономический эффект составил 32280 BYN.

## Выводы

1. Выполнение инвазивного интраоперационного контроля состояния периферической циркуляции не оказывает влияния на длительность процедур реваскуляризации в исследуемых группах ( $p = 0,0556$ ), что свидетельствует о том, что временные затраты на выполнение дополнительных манипуляций в связи с указанным методом в целом компенсируются оптимизацией объема

коррекции. При этом сравнение времени выполнения эндоваскулярных этапов, исключая хирургический этап при гибридных вмешательствах в группах, показало преимущество гемодинамического контроля состояния периферической циркуляции с проведением фармакологических тестов и без последних в аспекте длительности вмешательства за счет сокращения его объема ( $p = 0,035$ ).

2. У пациентов всех трех групп не отмечено статистически достоверных различий в длительности пребывания в стационаре ( $p = 0,54$ ), что позволяет утверждать, что способ контроля при выполнении коррекции не влиял на сроки госпитализации.

3. Уменьшение объема коррекции и наличие дополнительной возможности гемодинамической оценки эффективности реваскуляризации в группах с гемодинамическим контролем состояния периферической циркуляции привело к снижению объема использованных контрастных препаратов ( $p = 0,00169$ ).

4. Стоимость лечения пациентов с КИНК в группе, где вмешательства осуществлялись под ангиографическим контролем, оказалась дороже, чем пациентов с ПХ ( $p = 0,04444$ ). Осуществление гемодинамического контроля состояния периферической циркуляции в ходе процедур реваскуляризации позволило компенсировать рост расходов на выполнение процедур реваскуляризации у пациентов с КИНК ( $p = 0,5892$ ).

5. Коррекция многоуровневых поражений с использованием инвазивного интраоперационного гемодинамического контроля состояния периферической циркуляции с проведением фармакологических проб и без них снижает стоимость реконструкций ( $p < 0,00001$ ) за счет уменьшения их объема. Удельная экономия при использовании метода ( $\mathcal{E}_o$ ) в расчете на один случай составила 807 BYN.

## Список литературы

1. Шахрай СВ, Гаин ЮМ, Полумисков ЮЮ, Гаин МЮ, Груша ВВ. Экономическая эффективность применения лазерных технологий в условиях хирургического стационара с краткосрочным пребыванием пациентов. Вестник современной клинической медицины. 2015;8(1):86-93. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22933616>
2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). J. Vasc. Surg. 2007;(45):5-67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>

3. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for

Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018 Mar 1;39(9):763-816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>

4. Мовчан КА, Глушанко ВС, Плыш АВ. Методики расчетов эффективности медицинских технологий

в здравоохранении. Инструкция по применению. Учрежд.-разраб: Мин-о здравоохран. Респ. Беларусь, Витебский гос. мед. ун-т. Минск, Беларусь; 2003:1-27.

## References

1. Shahraj SV, Gain YM, Polumiskov YY, Gain MY, Grusha VV. Ekonomicheskaya effektivnost' primeneniya lazernykh tekhnologiy v usloviyakh hirurgicheskogo stacionara s kratkosrochnym prebyvaniem pacientov. Vestnik Sovremennoj Klinicheskoy Mediciny. (In Russ.). 2015;8(1):86-93. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22933616>

2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). J. Vasc. Surg. 2007;(45):5-67. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>

3. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and

Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018 Mar 1;39(9):763-816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>

4. Movchan KA, Glushanko VS, Plysh AV. Metodiki raschetov effektivnosti meditsinskikh tekhnologiy v zdravookhraneni. Instruktziya po primeneniyu. Uchrezhd.-razrab: Min-o zdravookhr. Rесп. Belarus', Vitebskiy gos. med. un-t. Minsk, Belarus'; 2003:1-27. (in Russ.)

## Информация об авторах / Information About the Authors

**Гороховский Сергей Юрьевич**, соискатель кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии УО «Гомельский государственный медицинский университет», врач-рентгеноэндоваскулярный хирург (заведующий) рентгеноперационной учреждения «Гомельский областной клинический кардиологический центр»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0596-1391>, e-mail: s.gorokhovsky@mail.ru

**Лызи́ков Алексей Анатольевич**, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, д.м.н., профессор, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0639-121X>

**Лызи́кова Татьяна Владимировна**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6891-7531>

**Каплан Марк Львович**, доцент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, к.м.н., доцент, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3281>

**Тихманович Виктор Евгеньевич**, ассистент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3486-9113>

**Sergei Yu. Gorokhovsky**, Applicant at the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery of the EI «Gomel State Medical University», roentgen-endovascular surgeon (Head) at the Interventional Radiology Ward of the institution «Gomel Regional Clinical Cardiology Center»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0596-1391>, e-mail: s.gorokhovsky@mail.ru

**Alexei A. Lyzиков**, Head of the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, D.Sc. (Medicine), Professor, EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0639-121X>

**Tatiana V. Lyzикова**, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6891-7531>

**Mark L. Kaplan**, Associate Professor at the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3281>

**Victor E. Tihmanovich**, Assistant Lecturer at the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3486-9113>

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Гороховский Сергей Юрьевич**  
e-mail: s.gorokhovsky@mail.ru

**Sergei Yu. Gorokhovsky**  
e-mail: s.gorokhovsky@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 04.02.2021

Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021

Accepted / Принята к публикации 19.03.2021

УДК 616.311+616.327.3]-006-036.82

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-14>

## Анализ качества жизни пациентов с местно-распространенными опухолями слизистой оболочки полости рта и ротоглотки

© Н. М. Тризна<sup>1</sup>, Ж. В. Колядич<sup>1</sup>, Т. М. Шаршакова<sup>2</sup>, А. А. Евмененко<sup>1</sup><sup>1</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», а.г. Лесной, Минский район, Республика Беларусь<sup>2</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить качество жизни пациентов, которым проводилось хирургическое вмешательство по поводу злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта и ротоглотки.

**Материал и методы.** Проведен анализ качества жизни 31 пациента с опухолями слизистой оболочки полости рта и ротоглотки с помощью опросников EORTC QLQ-30 и EORTC QLQ — H&N35.

**Результаты.** При изучении качества жизни пациентов в динамике с помощью опросника EORTC QLQ-30 выявлено улучшение общего состояния здоровья, эмоционального функционирования, когнитивной функции, снижение уровня боли, частоты бессонницы ( $p > 0,05$ ). С учетом оценки клинической значимости по К. Socks и соавт. эти факторы имели невысокую степень клинической значимости изменений изучаемых параметров для всех шкал, кроме шкалы бессонницы, соответствующей средней степени клинической значимости. При этом статистически значимое изменение шкалы усталости ( $p < 0,01$ ) соответствовало невысокой степени клинической значимости, а снижение аппетита ( $p < 0,05$ ) следует расценивать как незначительное. Анкетирование пациентов с помощью опросника EORTC QLQ — H&N35 показало ухудшение некоторых функций, связанных с последствиями противоопухолевого лечения, среди которых нарушение восприятия вкуса и запаха ( $p < 0,01$ ), речевые нарушения ( $p < 0,05$ ), затруднения при публичном приеме пищи ( $p < 0,01$ ), затруднения при социальных контактах ( $p < 0,05$ ), вязкая слюна ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Проведенное исследование выявило положительные изменения качества жизни пациентов с опухолями слизистой оболочки полости рта и глотки в сроки от 4 до 6 мес. после окончания противоопухолевого лечения, что свидетельствует о постепенном возвращении к исходному уровню жизнедеятельности и необходимости регулярного мониторинга качества жизни пациентов в отдаленном периоде.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, хирургическое лечение, качество жизни.

**Вклад авторов:** Тризна Н.М., Колядич Ж.В., Шаршакова Т.М., Евмененко А.А.: концепция и дизайн исследования, анкетирование пациентов, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение 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:** Тризна НМ, Колядич ЖВ, Шаршакова ТМ, Евмененко АА. Анализ качества жизни пациентов с местно-распространенными опухолями слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(1):102–108. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-14>

## Analysis of quality of life in patients with locally advanced oral and oropharyngeal cancers

© Natalia M. Trizna<sup>1</sup>, Zhanna V. Kaliadzich<sup>1</sup>, Tamara M. Sharshakova<sup>2</sup>, Alesya A. Evmenenko<sup>1</sup><sup>1</sup>N.N.Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus<sup>2</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Objective:** to study the quality of life in patients who underwent surgical intervention on cancerous tumors of the mucous membrane of the oral cavity and oropharynx.

**Material and methods.** An analysis of the quality of life was performed in 31 patients with tumors of the mucous membrane of the oral cavity and oropharynx using the EORTC QLQ-30 and EORTC QLQ-H & N35 questionnaires.

**Results.** The study of the quality of life using the EORTC QLQ-30 questionnaire in dynamics revealed improved general health status, emotional functioning, cognitive function, lower pain level, decreased frequency of insomnia ( $p > 0.05$ ). The assessment of clinical meaning and magnitude according to K. Cocks et al. showed that these factors were characterized by a low level of clinical meaning and magnitude of changes in the studied parameters for all scales, except for the insomnia scale corresponding to an average level of clinical meaning and magnitude. At the same time, a statistically significant change score in the fatigue scales ( $p < 0.01$ ) corresponded to a low level of clinical meaning and magnitude, and low appetite ( $p < 0.05$ ) should be regarded as irrelevant. The survey of the patients using the EORTC QLQ — H & N35 questionnaire showed deterioration in some functions associated with the consequences of anticancer treatment, including impaired taste and odor perception ( $p < 0.01$ ), speech disorders ( $p < 0.05$ ), difficulties related to eating in public places ( $p < 0.01$ ), difficulties in social contacts ( $p < 0.05$ ), viscous saliva ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The study has revealed positive changes in the quality of life of patients with oral and oropharyngeal cancers in the period from 4 to 6 months after the end of treatment, which indicates a gradual return to the initial level of vital activity and the need for regular monitoring of the quality of life of the patients in the long follow-up.

**Key words:** oral and oropharyngeal cancer, surgical treatment, quality of life.

**Author contributions:** research concept and design, collecting material and creating a sample database, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**For citation:** Trizna NM, Kaliadzich ZV, Sharshakova TM., Evmenenko AA. Analysis of quality of life in patients with locally advanced oral and oropharyngeal cancers. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(1):102–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-14>

## Введение

Изучение качества жизни является неотъемлемой частью комплексного анализа новых методов диагностики, лечения и профилактики, оценки результатов эффективности лечения и реабилитации, качества и экономической эффективности оказываемой медицинской помощи, определения прогноза [1]. Оценка качества жизни может быть дополнительным критерием для подбора индивидуальной терапии или индивидуальной программы реабилитации, экспертизы трудоспособности, выявления психологических проблем.

Современные возможности специального лечения пациентов с опухолями головы и шеи привели к увеличению продолжительности жизни, а в ряде случаев — и к полному излечению пациентов с новообразованиями языка, слизистой оболочки полости рта, челюстных костей. Однако возникающие в процессе хирургического лечения выраженные функциональные нарушения в сочетании с эстетическим дефектом сопровождаются значительным нарушением качества жизни, социальной дезадаптацией этой категории пациентов. Оценка хирургом эсте-

тического результата реконструктивных операций зачастую не совпадает с мнением пациента, поэтому субъективное восприятие пациентом различных составляющих качества жизни является чувствительным показателем эффективности проводимых лечебных и реабилитационных мероприятий при условии его научной оценки [2, 3].

## Цель исследования

Изучить качество жизни пациентов, которым проводилось хирургическое вмешательство по поводу злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта и ротоглотки.

## Материал и методы

В исследование были включены пациенты с резектабельным плоскоклеточным раком полости рта и ротоглотки III–IV стадии, по поводу которого проводилось противоопухолевое лечение, включавшее хирургические вмешательства, на базе онкологического отделения опухолей головы и шеи Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им Н. Н. Александрова.

Для оценки качества жизни использовались русскоязычные версии специальных опросников EORTC QLQ-30 и EORTC QLQ — H&N35.

Опросник Европейской организации по изучению и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30-questions, EORTC QLQ-C30), использовавшийся в данном исследовании, широко применяется в Европе и Америке для изучения качества жизни у широкого спектра онкологических пациентов [4]. Данный опросник отвечает критериям, предъявляемым для опросников качества жизни, он прост в заполнении, обладает хорошей воспроизводимостью результатов при повторном тестировании, удобен в обработке и интерпретации данных, а также имеет высокую корреляцию с данными, полученными с помощью других инструментов. Опросник EORTC QLQ-C30 включает 30 вопросов, формирующих 5 функциональных шкал (физическая — PF, ролевая — RF, когнитивная — CF, эмоциональная — EF и социальная — SF) и 9 шкал симптомов. При оценке по функциональным шкалам и шкале общего состояния здоровья (OSL) более высокие значения соответствуют более высокому уровню качества жизни, в то же время более высокие значения для симптоматических шкал соответствуют большей выраженности симптомов.

Специальный модуль опросника EORTC QLQ-H&N35 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire, head and neck cancer-specific module) применяется для изучения качества жизни пациентов с опухолями головы и шеи [5]. Он включает 7 шкал, которые позволяют оценить боль, глотание, ощущения (вкус и запах), речь, питание, социальные контакты, сексуальность. Диапазон изменений колеблется от 0 до 100 баллов. При анализе функциональных шкал высокий балл соответствует более высокому уровню функционирования; более высокий балл по симптоматическим шкалам означает высокий уровень симптомов и наличие проблем.

Пациенты заполняли опросники до начала лечения и через 4–6 мес. после окончания противоопухолевой терапии. В исследовании участвовали 63 респондента, 48 из них заполнили опросники. Однако при отборе анкет для статистической обработки в

исследование включены результаты анкетирования 31 пациента (25 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 38 до 68 лет, при этом учитывалось отсутствие признаков локорегионарного рецидива заболевания, отдаленных метастазов, возникновение другой опухоли на момент заполнения опросника.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета «Statistica», 10.0. Для сравнительного анализа применялся непараметрический критерий Вилкоксона для связанных выборок. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Данные в таблицах представлены в виде  $M \pm \sigma$ . Степень клинической значимости изменений качества жизни оценивалась по методу K. Cocks и соавт. [6].

## Результаты и обсуждение

Анализ результатов анкетирования пациентов с помощью опросника EORTC QLQ-C30 представлен в таблице 1.

При изучении качества жизни пациентов в динамике выявлены следующие положительные изменения: улучшение общего состояния здоровья, эмоционального функционирования, когнитивной функции, отмечалось снижение уровня боли, частоты бессонницы ( $p > 0,05$ ). Несмотря на то, что статистически значимых различий для этих шкал не наблюдалось, с учетом оценки клинической значимости по K. Cocks и соавт. [6] изменения параметров этих 4 шкал (за исключением шкалы когнитивной функции) следует принимать во внимание при интерпретации результатов анкетирования с помощью опросника EORTC QLQ-C30. Наблюдаемое увеличение числа пациентов с ухудшением при оценке по шкалам симптомов (за исключением боли) может быть объяснено последствиями противоопухолевого лечения. Согласно предложенной K. Cocks и соавт. градации степени клинической значимости по разнице баллов между значениями до и после лечения для каждой шкалы опросника, наблюдаемые изменения имели невысокую степень клинической значимости изменений изучаемых параметров для всех шкал, кроме шкалы бессонницы, соответствующей средней клинической значимости. Статистически значимое изменение шкал усталости ( $p < 0,01$ ) соответствовало невысокой степени клинической значимости, а снижение аппетита ( $p < 0,05$ ) следует расценивать как несущественное (таблица 1).

Таблица 1. Динамика изменений качества жизни пациентов с опухолями полости рта и ротоглотки по шкалам опросника EORTC QLQ-C30

Параметр	Оценка, баллы		Число пациентов, абс.		P	Разница, баллы	Степень клинической значимости (по К. Сocks и соавт.)
	до лечения, М ± σ	после лечения, М ± σ	с улучшением	с ухудшением			
Общее состояние здоровья — QL	59,8 ± 24,2	62,1 ± 20,7	6	11	0,282	+2,3	Несущественная
Физическое функционирование — PF	84,4 ± 14,3	79,4 ± 12,3	6	13	0,176	-5,0	Слабая
Рольное функционирование — RF	82,1 ± 24,8	79,0 ± 23,6	6	11	0,105	-3,1	Слабая
Эмоциональное функционирование — EF	77,3 ± 26,4	84,4 ± 17,2	8	4	0,341	+7,1	Слабая
Когнитивная функция — CF	86,2 ± 21,4	93,3 ± 12,1	8	3	0,074	+7,1	Слабая
Социальное функционирование — SF	89,1 ± 21,5	82,2 ± 23,9	3	6	0,119	-6,9	Слабая
<b>Усталость — FA</b>	<b>29,1 ± 25,1</b>	<b>35,1 ± 16,5</b>	<b>3</b>	<b>16</b>	<b>0,007</b>	<b>+6,0</b>	<b>Слабая</b>
Тошнота и рвота — NV	2,3 ± 7,3	4,3 ± 8,6	1	4	0,408	+2,0	Несущественная
Боль — PA	29,9 ± 26,1	21,5 ± 24,0	10	5	0,065	-8,4	Слабая
Одышка — DY	19,5 ± 22,7	21,5 ± 23,6	2	6	0,132	+2,0	Несущественная
Бессоница — SL	32,2 ± 33,9	22,6 ± 26,4	4	6	0,873	-9,6	Средняя
<b>Потеря аппетита — AP</b>	<b>18,4 ± 27,6</b>	<b>26,9 ± 31,5</b>	<b>2</b>	<b>9</b>	<b>0,015</b>	<b>+8,5</b>	<b>Несущественная</b>
Запор — CO	10,3 ± 23,7	8,6 ± 14,8	1	6	0,059	-1,7	Несущественная
Диарея — DI	5,7 ± 15,6	9,7 ± 23,1	1	5	0,084	+4,0	Несущественная
Финансовые сложности — FI	26,4 ± 34,9	21,5 ± 26,6	4	3	0,527	-4,9	Слабая

Следует отметить, что до лечения уровень качества жизни пациентов, оцениваемый самими респондентами по шкале общего состояния здоровья, был достаточно низким, что обусловлено наличием распространенного опухолевого процесса, сопровождавшегося болевым синдромом.

Применение опросника EORTC QLQ-N35, включающего дополнительные вопросы для оценки качества жизни пациен-

тов с заболеваниями головы и шеи, выявило некоторые статистически значимые изменения, связанные с последствиями противоопухолевого лечения, среди которых нарушение восприятия вкуса и запаха ( $p < 0,01$ ), речевые нарушения ( $p < 0,05$ ), затруднения при публичном приеме пищи ( $p < 0,01$ ), затруднения при социальных контактах ( $p < 0,05$ ), вязкая слюна ( $p < 0,05$ ) (таблица 2).

Таблица 2. Динамика изменений качества жизни пациентов с опухолями полости рта и ротоглотки по шкалам опросника EORTC QLQ-H&amp;N35

Параметр	Оценка, баллы		Число пациентов, абс.		p	Разница, баллы
	до лечения, М ± σ	после лечения, М ± σ	с улучшением	с ухудшением		
Боль в области головы и шеи	31,8 ± 19,5	26,1 ± 21,4	7	8	0,909	-5,7
Нарушение функции глотания	22,6 ± 24,2	26,7 ± 25,5	5	10	0,069	+4,1
<b>Нарушение восприятия вкуса и запаха</b>	<b>19,6 ± 28,0</b>	<b>28,9 ± 30,0</b>	<b>2</b>	<b>13</b>	<b>0,005</b>	<b>+9,3</b>
<b>Речевые затруднения</b>	<b>14,7 ± 18,6</b>	<b>21,1 ± 21,5</b>	<b>2</b>	<b>14</b>	<b>0,028</b>	<b>+6,4</b>
<b>Затруднения при публичном приеме пищи</b>	<b>22,0 ± 19,3</b>	<b>27,5 ± 24,0</b>	<b>3</b>	<b>13</b>	<b>0,005</b>	<b>+5,5</b>
<b>Затруднения при социальных контактах</b>	<b>7,9 ± 13,7</b>	<b>17,3 ± 24,5</b>	<b>3</b>	<b>12</b>	<b>0,032</b>	<b>+9,4</b>
Нарушения сексуальной функции	20,8 ± 30,3	23,3 ± 30,5	4	6	0,797	+2,5
Зубы	39,3 ± 32,8	48,9 ± 41,7	4	8	0,633	+9,6
Затруднения при открывании рта	21,4 ± 26,0	34,4 ± 35,5	1	6	0,125	+13,0
Ксеростомия	33,3 ± 25,7	50,0 ± 31,3	6	8	0,094	+16,7
<b>Вязкая слюна</b>	<b>36,9 ± 29,2</b>	<b>48,3 ± 30,3</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>0,040</b>	<b>+11,4</b>
Кашель	26,2 ± 24,6	20,0 ± 20,7	8	4	0,120	-6,2
Ощущение себя больным	31,0 ± 27,1	34,4 ± 29,7	4	6	0,437	+3,4
Анальгетики	13,6 ± 16,7	10,0 ± 15,5	5	3	0,480	-3,6
Пищевые добавки	1,2 ± 6,3	4,4 ± 11,5	1	0	0,317	+3,2
Назогастральный зонд	2,4 ± 8,7	0	1	0	0,317	-2,4
Потеря массы тела	14,3 ± 16,8	14,4 ± 16,8	4	1	0,258	+0,1
Набор массы тела	6,0 ± 13,0	4,4 ± 11,5	2	2	0,705	-1,6

Динамика параметров, особенно важных для оценки качества жизни пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах полости рта и глотки, таких как боль и нарушение глотания, в нашем исследовании не имела статистически значимых изменений. Однако с учетом сопоставления результатов анкетирования с помощью обоих опросников отмечено уменьшение болевого синдрома и связанной с ним частоты приема анальгетиков, что, по мнению ряда исследователей, свидетельствует об успешном лечении и улучшении качества жизни онкологических пациентов [7, 8].

Нарушение функции глотания изначально присутствовало у пациентов с местно-распространенными формами рака слизистой оболочки полости рта и глотки, а субъективно воспринимаемое пациентами ухудшение функции глотания после окончания противоопухолевого лечения следует рассматривать как его неизбежный результат, обусловленный побочными эффектами оперативных вмешательств и лучевой терапии. При этом увеличение вязкости слюны и проявлений ксеростомии усугубляло нарушение функции глотания. Ограничение открывания рта и потеря зубов, связанные с особенностями хирургических вмешательств при опухолях полости рта и ротоглотки, привело к затруднениям при публичном приеме пищи. Перечисленные нарушения, вероятно, оказали влияние на качество питания: несмотря на наблюдаемое уменьшение интенсивности локальной боли, значимых сдвигов в нормализации массы тела у анкетированных пациентов после окончания противоопухолевого лечения не выявлено.

Следует отметить, что операции при опухолях полости рта и ротоглотки приводят к значительным нарушениям артикуляционного аппарата. Проблемы с речью у пациентов с опухолями полости рта и ротоглотки отмечались и до начала противоопухолевого лечения. Возникшие после хирургическо-

го вмешательства речевые нарушения, как правило, связаны с нарушением привычных движений и выработанных годами определенных положений органов артикуляционного аппарата при произношении звуков и поэтому субъективно могут оцениваться пациентами как ухудшение функции речи и препятствие для социальной коммуникации. Анализ клинической значимости речевых нарушений у данных пациентов требует участия педагога-логопеда, однако по результатам исследования можно выявить развивающиеся функциональные нарушения и разработать индивидуальную программу реабилитации.

### Заключение

Противоопухолевое лечение пациентов с плоскоклеточным раком полости рта и ротоглотки закономерно сопровождается развитием функциональных нарушений, влияющих на качество жизни пациентов. Изучение в динамике параметров качества жизни, характеризующих функциональные изменения до и после лечения, является одним из приоритетных направлений в клинической практике, при этом исследование пациентов с помощью валидизированных опросников является надежным инструментом для оценки результатов проведенного лечения и планирования реабилитационных мероприятий.

Проведенное исследование выявило положительные изменения качества жизни пациентов с опухолями слизистой оболочки полости рта и глотки в сроки от 4 до 6 мес. после окончания противоопухолевого лечения, что свидетельствует о постепенном возвращении к исходному уровню жизнедеятельности и необходимости регулярного мониторинга качества жизни пациентов в отдаленном периоде.

### Список литературы

1. Ионова ТИ, Новик АА. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Москва: ОлмаМедиаГрупп/Просвещение; 2007. 320 с.
2. Ионова ТИ, Никитина ТП, Новик АА, Снеговой АВ. Практические рекомендации по оценке качества жизни у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2016;(4). Спецвып. 2:497-501. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4s2-497-501>
3. Shepherd KL, Fisher SE. Prospective evaluation of quality of life in patients with oral and oropharyngeal cancer: from diagnosis to three months post-treatment. Oral. Oncol. 2004 Aug;40(7):751-7. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2004.01.018>
4. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85:365-76. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>
5. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM. et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. Eur J Cancer. 2000;36(14):1796-807. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(00\)00186-6](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(00)00186-6)
6. Cocks K, King MT, Velikova G. et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the

European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. Eur J Cancer 2012;48(11):1713–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.02.059>

7. Карпенко АВ, Сибгатуллин РР., Бойко АА. и др. Динамика качества жизни у пациентов с раком полости рта, перенесших комбинированное/комплексное

лечение, и его клиническая значимость. Опухоли головы и шеи. 2018;8(4):39–47.

8. Clasen D., Keszte J., Dietz A. et al. Quality of life during the first year after partial laryngectomy: longitudinal study. Head Neck. 2018;40(6):1185–95. <https://doi.org/10.1002/hed.25095>

## References

1. Ionova TI, Novik AA. Guidelines for Research on Quality of Life in Medicine. Moscow: OlmaMediaGroup; 2007. 320 p. (In Russ.)

2. Ionova TI, Nikitina TP, Novik AA, Snegovoy AV. Prakticheskie rekomendatsii po otsenke kachestva zhizni u onkologicheskikh bol'nykh. Zlokachestvennye Opukholi. 2016;(4). Spetsvyv. 2: 497–501. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4s2-497-5>

3. Shepherd KL, Fisher SE. Prospective evaluation of quality of life in patients with oral and oropharyngeal cancer: from diagnosis to three months post-treatment. Oral Oncol. 2004 Aug;40(7):751–7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2004.01.018

4. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85:365–76. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>

5. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC

QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. Eur J Cancer. 2000;36(14):1796–807. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(00\)00186-6](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(00)00186-6)

6. Cocks K, King MT, Velikova G. et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. Eur J Cancer 2012;48(11):1713–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.02.059>

7. Karpenko AV, Sibgatullin RR, Boyko AA. et al. Dynamics of the quality of life in patients with oral cancer who underwent combined / complex treatment and its clinical significance. Head and Neck Cancer. 2018;8(4):39–47. (in Russ.)

8. Clasen D., Keszte J., Dietz A. et al. Quality of life during the first year after partial laryngectomy: longitudinal study. Head Neck. 2018;40(6):1185–95. <https://doi.org/10.1002/hed.25095>

## Информация об авторах / Information About the Authors

**Тризна Наталья Михайловна**, к.м.н., доцент, врач-онколог-хирург (заведующий) онкологическим отделением (малоинвазивной хирургии) дневного пребывания ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; ORCID: e-mail: [triznachka@gmail.com](mailto:triznachka@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-2136-106X>

**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 им. Н.Н. Александрова»; ORCID: e-mail: [janept@list.ru](mailto:janept@list.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3759-141X>

**Шаршакова Тамара Михайловна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКП УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: e-mail: [t\\_sharshakova@mail.ru](mailto:t_sharshakova@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5580-5939>

**Евмененко Алеся Александровна**, к.б.н., специалист группы статистики и анализа отдела организации противораковой борьбы ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; ORCID: e-mail: [evmenenkoalesya88@gmail.com](mailto:evmenenkoalesya88@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-6335-1404>

**Natalia M. Trizna**, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, oncologic surgeon (Head) of the Oncology Out-patient (Low-invasive Surgery) Department of the SI «N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus», ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2136-106X>, e-mail: [triznachka@gmail.com](mailto:triznachka@gmail.com)

**Zhanna V. Kaliadzich**, D.Sc. (Medicine), Chief of the Laboratory of Head and Neck Oncopathology with the Unit of Central Nervous System Oncopathology of the SI «N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3759-141X>, e-mail: [janept@list.ru](mailto:janept@list.ru)

**Tamara M. Sharshakova**, D.Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare of the EI «Gomel State Medical University», ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-5939>, e-mail: [t\\_sharshakova@mail.ru](mailto:t_sharshakova@mail.ru)

**Alesya A. Evmenenko**, Cand. Sc. (Medicine), specialist at the Statistics and Analysis Unit of the Department of Cancer Control the SI «N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6335-1404>, e-mail: [evmenenkoalesya88@gmail.com](mailto:evmenenkoalesya88@gmail.com)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Тризна Наталья Михайловна**  
e-mail: [triznachka@gmail.com](mailto:triznachka@gmail.com)

**Natalia M. Trizna**  
e-mail: [triznachka@gmail.com](mailto:triznachka@gmail.com)

Received / Поступила в редакцию 15.02.2021

Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021

Accepted / Принята к публикации 19.03.2021

УДК 599.323.4:616.995.132.8-006.484  
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-15>

## Аскаридоз как фактор изменения уровней экспрессии BIRC-5, GLI, VEGF и гена-супрессора TP53 в биоптатах тканей крыс при воспроизведении экспериментальной глиомы С6

© В. В. Побяржин

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

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить аскаридоз в качестве фактора, действующего на изменение уровней экспрессии BIRC-5, GLI, VEGF и гена-супрессора TP53 в биоптатах тканей крыс при воспроизведении экспериментальной глиомы С6.

**Материал и методы.** У самок крыс первой («контроль с опухолью») и второй групп («глиома в сочетании с аскаридозом») моделировали опухоль глиомы С6 in situ.

У животных первой группы забирали материал на 14-й, 21-й, 28-й, 35-й дни развития опухоли, а у самок второй группы — на 7-е (14-е сутки развития опухоли), 14-е (21-е сутки развития опухоли), 21-е (28-е сутки развития опухоли), 28-е сутки после заражения (35-е сутки развития опухоли). Животные третьей группы были здоровыми (10 особей). У них биоптаты тканей забирали однократно.

**Результаты.** Инвазия животных *A. suum* в дозе 40 яиц на 1 грамм массы тела животного повышает экспрессию генов BIRC-5, GLI, VEGF и гена-супрессора TP53 у крыс с экспериментальной глиомой.

**Заключение.** Таким образом, на авторской экспериментальной модели опухоли крысиной глиомы С6 in situ показано, что инвазия *A. suum* в дозе 40 яиц на 1 грамм массы тела животного повышает экспрессию генов BIRC-5, GLI, VEGF и гена-супрессора TP53 у крыс с экспериментальной глиомой.

**Ключевые слова:** зкрыса, глиома, аскариды, экспрессия, гены.

**Вклад авторов:** Побяржин В.В.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Побяржин ВВ. Аскаридоз как фактор изменения уровней экспрессии BIRC-5, GLI, VEGF и гена-супрессора TP53 в биоптатах тканей крыс при воспроизведении экспериментальной глиомы С6. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(1):109–114. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-15>

## Ascariasis as a factor changing the expression levels of BIRC-5, GLI, VEGF and TP53 suppressor gene in tissue biopsies in rats during the reproduction of experimental C6 glioma

© Vyacheslav V. Pabyarzhin

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

### ABSTRACT

**Objective:** to study ascariasis as a factor leading to changes in the expression levels of BIRC-5, GLI, VEGF and the TP53 suppressor gene in tissue biopsies in rats during the reproduction of experimental C6 glioma.

**Material and methods.** C6 glioma tumor was modelled in situ in female rats of the first (“control group with tumor”) and second groups (“glioma in combination with ascariasis”). The material was taken on the 14<sup>th</sup>, 21<sup>st</sup>, 28<sup>th</sup>, 35<sup>th</sup> days of tumor development in the animals of the first group, on the 7<sup>th</sup> (14<sup>th</sup> day of tumor development), 14<sup>th</sup> (21<sup>st</sup> day of tumor development), 21<sup>st</sup> (28<sup>th</sup> day of tumor development), 28<sup>th</sup> day

after infection (35<sup>th</sup> day of tumor development) in the females of the second group. The animals of the third group were healthy (10 animals). Tissue biopsies were taken from them once.

**Results.** The A. suum invasion of the animals at a dose of 40 eggs per gram of animal body weight increases the expression of BIRC-5, GLI, VEGF genes and the TP53 suppressor gene in the rats with experimental glioma.

**Conclusion.** Therefore, the authors' experimental model of C6 glioma in situ in rats has showed that the A. suum invasion at a dose of 40 eggs per gram of body weight increases the expression of BIRC-5, GLI, VEGF genes and TP53 suppressor gene in rats with experimental glioma.

**Key words:** rat, glioma, ascarids, expression, genes.

**Author contributions:** V.V. Pabyarzhin study concept and design, collection of material and creation of a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, data discussion, review of publications on the topic of the article, review of critical content, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** author declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**For citation:** Pabyarzhin VV. Ascariasis as a factor changing the expression levels of BIRC-5, GLI, VEGF and TP53 suppressor gene in tissue biopsies in rats during the reproduction of experimental C6 glioma. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(1):109–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-15>

## Введение

Аскаридоз — паразитарное заболевание, причиной которого является паразитирование круглых червей (аскариды).

Известно, что этот паразит выделяет продукты жизнедеятельности (метаболиты), которые могут влиять на процессы клеточного деления и смерти, что в свою очередь может инициировать запуск или прогрессию канцерогенных процессов [1, 2, 3].

## Цель исследования

Изучить аскаридоз в качестве фактора, действующего на изменение уровней экспрессии BIRC-5, GLI, VEGF и гена-супрессора TP53 в биоптатах тканей крыс при воспроизведении экспериментальной глиомы C6.

## Материал и методы

Эксперимент проводили на 90 самках крыс линии Wistar массой 180–200 г. Манипуляции с животными проводились в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and Other Scientific Purposes: Strasbourg, Council of Europe, 51 pp; 18.03.1986), Директивой Совета ЕЭС от 24.11.1986 г. (Council Directive on the Approximation of Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Regarding the Protection of Animal Used for Experimental and Other Scientific Purposes), рекомендациями FELASA Working Group Report (1994-1996), ТКП 125-2008 и методи-

ческими указаниями «Положение о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе УО «Витебский государственный медицинский университет» и мерах по реализации требований биомедицинской этики», 2010 г.

Подопытных животных разделили на 3 группы. У самок крыс первой («контроль с опухолью») и второй («глиома в сочетании с аскаридозом», заражение в дозе 40 яиц *Ascaris suum* на 1 грамм массы тела животного) групп моделировали опухоль глиомы C6 in situ [4].

У животных первой группы эксперимента забирали материал на 14-й, 21-й, 28-й, 35-й дни развития опухоли соответственно (опухоль, печень, легкие, головной мозг), а у самок второй группы — на 7-е (14-е сутки развития опухоли), 14-е (21-е сутки развития опухоли), 21-е (28-е сутки развития опухоли), 28-е сутки после заражения (35-е сутки развития опухоли).

Животные третьей группы были здоровыми (10 особей). У них биоптаты тканей забирали однократно (печень, легкие, головной мозг).

Материал использовали в соответствии с поставленной целью. Для выделения РНК полученные образцы тканей подвергались гомогенизации ультразвуковым дезинтегратором «SONOPULS HD 2070.2» (BANDELIN, Германия) в условиях ингибирования ДНКаз и РНКаз. Непосредственно выделение РНК из полученного материала осуществляли колоночным методом с применением комплекта ReliaPrep RNA Cell Miniprep System (Promega Corporation, USA). Каче-

ство выделенной РНК проверялось спектрофотометрически. Обратная транскрипция выполнялась с использованием M-MuLV RT (New England BioLabs Inc, USA). Праймеры, специфичные генам, были подготовлены с помощью Primer3 и базы NCBI Nucleotide. Амплификация проводилась на термоциклере Real-Time PCR Detection System CFX96 (Bio-Rad, США) с использованием ПЦР-смеси qPCRmix-HS SYBR (Евроген, РФ). Сравнительная экспрессия изучаемых генов была проведена после нормализации каждого из образцов к уровню контрольных генов GAPDH и ACTIN-β. Анализ экспрессии проводился программой qbase+ и CFX Maestro.

Статистическое сравнение данных, полученных у второй группы, проводили с данными, полученными у первой группы — «контроль с опухолью» и у третьей группы (здоровые животные).

Различия между группами оценивали по критерию Манна — Уитни (Mann — Whitney, U-test) и считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ . Обработку данных проводили с помощью программы «Statistica», 12.

## Результаты и обсуждение

В материале первой группы («контроль с опухолью», опухоль, печень, легкие, головной мозг), забранном на 14-е, 21-е, 28-е, 35-е сутки после введения опухолевой культуры С6, нами были зафиксированы следующие показатели: экспрессия сурвивина (BIRC5) в ткани глиомы (опухоль) на 14-е сутки составила 0,48 относительных единиц (95 % ДИ: 0,35–0,66), на 21-е сутки 0,45 (95 % ДИ: 0,33–0,62), к 28-м суткам 0,45 (95 % ДИ: 0,34–0,60), к 35-м суткам 0,35 (95 % ДИ: 0,23–0,54) относительных единиц.

Экспрессия GLI в опухолевой ткани к 14-м суткам зафиксирована на уровне 0,47 относительных единиц (95 % ДИ: 0,36–0,63), к 21-м суткам 0,54 (95 % ДИ: 0,42–0,70), к 28-м 0,40 (95 % ДИ: 0,23–0,69), к 35-м 0,26 (95 % ДИ: 0,19–0,36) относительных единиц.

Показатель экспрессии VEGF в тканях глиомы (опухоль) на 14-е сутки составил 0,032 относительных единиц (95 % ДИ: 0,0057–0,18), на 21-е сутки 0,039 (95 % ДИ: 0,0037–0,40), к 28-м суткам 0,10 (95 % ДИ: 0,015–0,72) и к 35-м суткам — 0,038 (95 % ДИ: 0,0057–0,26).

В тканях легких, печени, мозга экспрессии генов BIRC5, GLI, VEGF обнаружено не было.

При анализе экспрессии гена-супрессора TP53 выявлено, что в тканях опухоли на 14-е сутки она фиксировалась на уровне

0,34 относительных единиц (95 % ДИ: 0,24–0,47), на 21-е 0,26 (95 % ДИ: 0,19–0,35), 28-е 0,38 (95 % ДИ: 0,32–0,46), а на 35-е 0,27 относительных единиц (95 % ДИ: 0,20–0,38).

В свою очередь уровень экспрессии TP53 в легких составил к 14-м суткам 0,19 относительных единиц (95 % ДИ: 0,13–0,30), к 21-м 0,11 (95 % ДИ: 0,045–0,26), к 28-м 0,13 (95 % ДИ: 0,051–0,34), к 35-м 0,10 (95 % ДИ: 0,037–0,27) относительных единиц.

В тканях печени экспрессия TP53 к 14-м суткам находилась на уровне 0,16 (95 % ДИ: 0,12–0,22), к 21-м 0,18 (95 % ДИ: 0,11–0,28), к 28-м 0,18 (95 % ДИ: 0,098–0,34), к 35-м 0,22 (95 % ДИ: 0,15–0,31) относительных единиц.

В биоптатах головного мозга экспрессия TP53 на 14-е сутки составила 0,16 (95 % ДИ: 0,12–0,21), на 21-е 0,18 (95 % ДИ: 0,12–0,25), на 28-е сутки 0,20 (95 % ДИ: 0,12–0,33), на 35-е сутки 0,21 (95 % ДИ: 0,13–0,34) относительных единиц.

В группе контрольных здоровых (третья группа) животных в тканях легких, печени, мозга экспрессии генов BIRC5, GLI, VEGF не обнаружено. Экспрессия TP53 в легких составила 0,026 (95 % ДИ: 0,016–0,043), в печени 0,023 (95 % ДИ: 0,013–0,040), в головном мозге 0,023 (95 % ДИ: 0,013–0,040) относительных единиц.

Результаты у животных второй группы (заражение 40 яиц *A. suum* на 1 г массы тела) показали, что в ткани опухоли экспрессия сурвивина (BIRC5) на 7-е сутки после заражения составила 0,72 относительных единиц (95 % ДИ: 0,56–0,91), на 14-е 0,70 (95 % ДИ: 0,60–0,81), 21-е 0,68 (95 % ДИ: 0,58–0,80), 28-е 0,66 (95 % ДИ: 0,55–0,79) относительных единиц. Полученные данные достоверно отличались от первой группы («контроль с опухолью») в сторону повышения на всех сроках развития паразита ( $p = 0,019–0,049$ ).

В легких у животных второй группы экспрессия сурвивина (BIRC5) отмечена на следующих уровнях: к 7-м суткам развития аскарид 0,036 относительных единиц (95 % ДИ: 0,019–0,066), к 14-м 0,036 (95 % ДИ: 0,024–0,052), к 21-м 0,037 (95 % ДИ: 0,024–0,057), к 28-м 0,045 (95 % ДИ: 0,028–0,072) относительных единиц. Отмечались отличия как от результатов неинвазированных животных с глиомой, так и здоровых ( $p = 0,0001$ ).

В биоптатах печени уровень сурвивина также возрос по сравнению с первой, третьей группами и составил к 7-м суткам 0,036 относительных единиц (95 % ДИ: 0,019–0,066), к 14-м 0,038 (95 % ДИ: 0,024–0,059),

к 21-м 0,030 (95 % ДИ: 0,016–0,055), к 28-м 0,028 (95 % ДИ: 0,015–0,053) относительных единиц ( $p = 0,0001–0,0003$ ).

Анализ статистической значимости различий экспрессии сурвивина в мозге инвазированных самок крыс показал рост на всех сроках наблюдения по сравнению с первой и третьей группами сравнения и составил 0,017 относительных единиц на 7-е сутки (95 % ДИ: 0,0066–0,044), 0,027 — на 14-е сутки (95 % ДИ: 0,016–0,045), 0,027 — на 21-е сутки (95 % ДИ: 0,015–0,048), на 28-е сутки 0,016 относительных единиц (95% ДИ: 0,0074–0,036) ( $p = 0,0001–0,0003$ ).

Экспрессия GLI в опухолевой ткани глиомы при заражении самок крыс в дозе 40 яиц аскарид на 1 г массы тела составила к 7-м суткам 0,63 относительных единиц (95 % ДИ: 0,52–0,77), к 14-м 0,73 (95 % ДИ: 0,62–0,86), к 21-м 0,67 (95% ДИ: 0,56–0,81), к 28-м 0,61 относительных единиц (95 % ДИ: 0,54–0,68) и не отличалась от первой группы.

В легких уровень экспрессии GLI достоверно возрос по сравнению с первой, третьей группами и составил 0,037 относительных единиц на 7-е сутки (95 % ДИ: 0,028–0,047), на 14-е сутки 0,037 (95 % ДИ: 0,028–0,047), 21-е сутки 0,035 (95 % ДИ: 0,026–0,046), 28-е сутки 0,040 (95 % ДИ: 0,031–0,051) относительных единиц ( $p = 0,0001$ ).

Показатель экспрессии GLI в печени составил на 7-е, 14-е и 21-е сутки после инвазии 0,032 относительных единиц (95 % ДИ: 0,022–0,047), а на 28-е 0,027 (95 % ДИ: 0,018–0,041) относительных единиц.

В головном мозге зараженных животных уровень GLI на 7-е, 14-е и 21-е сутки составил 0,021 относительных единиц (95 % ДИ: 0,011–0,038), на 28-е 0,017 (95 % ДИ: 0,0094–0,031) относительных единиц.

Выявлена достоверная прогрессия изучаемой экспрессии GLI как в тканях легких, печени, так и в головном мозге по сравнению с данными самок неинвазированных крыс с глиомой, здоровых ( $p = 0,0001$ ).

Экспрессия VEGF в тканях глиомы животных второй группы к 7-м суткам составила 0,46 относительных единиц (95 % ДИ: 0,34–0,62), к 14-м суткам 0,63 (95 % ДИ: 0,38–0,74), к 21-м 0,73 (95 % ДИ: 0,51–0,79), к 28-м суткам 0,71 (95% ДИ: 0,53–0,80). Полученные данные достоверно превышали результаты первой группы на всех сроках развития паразита ( $p = 0,0002–0,015$ ).

У экспериментальных животных с аскаридами и глиомой экспрессия VEGF в тка-

нях легких к 7-м суткам составила 0,036 (95 % ДИ: 0,024–0,052), к 14-м 0,037 (95 % ДИ: 0,024–0,057), 21-м суткам 0,036 (95 % ДИ: 0,019–0,066), 28-м 0,027 (95 % ДИ: 0,015–0,049) относительных единиц. Выявлена статистически значимая разница при сравнении с данными, полученными у неинвазированных животных с глиомой и полностью здоровыми крысами ( $p = 0,0001$ ).

В исследуемых образцах печени уровень VEGF к 7-м суткам составил 0,038 относительных единиц (95 % ДИ: 0,024–0,059), 14-м 0,030 (95 % ДИ: 0,016–0,055), к 21-м 0,036 (95 % ДИ: 0,019–0,066), к 28-м 0,032 (95 % ДИ: 0,016–0,062).

Анализ статистической значимости различий экспрессии VEGF в головном мозге у крыс показал рост на всех сроках развития аскарид, который составил к 7-м и 14-м суткам 0,027 относительных единиц (95 % ДИ: 0,016–0,045), к 21-м 0,017 (95 % ДИ: 0,0066–0,044), к 28-м 0,028 (95 % ДИ: 0,015–0,051) относительных единиц.

Экспрессия исследуемого гена в тканях печени и головного мозга достоверно отличалась от первой и третьей групп сравнения ( $p = 0,0001–0,0003$ ).

Уровень экспрессии TP53 в тканях опухоли самок крыс второй группы к 7-м суткам составила 0,65 относительных единиц (95 % ДИ: 0,45–0,67), к 14-м суткам 0,75 (95 % ДИ: 0,45–0,67), к 21-м 0,55 (95 % ДИ: 0,45–0,67), к 28-м 0,61 (95 % ДИ: 0,54–0,70). Выявлены достоверные отличия от первой группы на всех сроках ( $p = 0,0003–0,016$ ).

В ткани легких уровень TP53 составил к 7-м суткам 0,76 (95 % ДИ: 0,39–0,55) относительных единиц, к 14-м суткам 0,56 (95 % ДИ: 0,39–0,55), к 21-м 0,46 (95 % ДИ: 0,39–0,55), к 28-м 0,40 (95 % ДИ: 0,28–0,57) относительных единиц.

В образцах печени экспрессия TP53 была к 7-м, 14-м, 21-м суткам 0,38 (95 % ДИ: 0,31–0,47) относительных единиц, к 28-м 0,36 (95 % ДИ: 0,28–0,47) относительных единиц.

Уровень выраженности экспрессии TP53 в головном мозге животных составил к 7-м, 14-м, 21-м суткам 0,43 (95 % ДИ: 0,41–0,46), к 28-м 0,45 (95 % ДИ: 0,39–0,52) относительных единиц.

Таким образом, экспрессия TP53 в тканях легких, печени и головного мозга достоверно отличалась от первой и третьей групп сравнения ( $p = 0,0002–0,0003$ ) в сторону увеличения.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что заражение самок крыс в дозе 40

яиц *A. suum* на 1 г массы тела приводит к росту экспрессии сурвивина (BIRC5) в ткани опухоли от 0,66 до 0,72 относительных единиц, в легких от 0,036 до 0,045 относительных единиц, в биоптатах печени от 0,028 до 0,038 относительных единиц, в мозге от 0,016 до 0,027 относительных единиц и достоверно отличается по сравнению с данными серии «контроль с опухолью», здоровыми животными.

Экспрессия GLI при заражении самок крыс в дозе 40 яиц аскарид на 1 г массы тела показывает рост в легких от 0,035 до 0,040 относительных единиц, в печени от 0,027 до 0,032 относительных единиц, в головном мозге — от 0,017 до 0,021 относительных единиц по сравнению с данными серии «контроль с опухолью», здоровыми животными. Достоверных отличий экспрессии GLI в тканях глиомы от серии «контроль с опухолью» не выявлено.

Экспрессия VEGF в тканях глиомы животных увеличивается от 0,46 до 0,73 относительных единиц, в тканях легких от 0,027 до 0,037 относительных единиц, в печени от 0,030 до 0,036 относительных единиц, в головном мозге от 0,017 до 0,028 относительных единиц при заражении самок крыс в дозе 40 яиц аскарид на 1 г массы тела и достоверно отличается от серии «контроль с опухолью», результатов здоровых животных.

Уровень экспрессии TP53 в тканях опухоли самок крыс показывает рост от 0,55 до 0,75 относительных единиц, в ткани легких от 0,40 до 0,76 относительных единиц, в образцах печени от 0,36 до 0,38 относительных единиц, в головном мозге животных от 0,43 до 0,45 относительных единиц и сопровождается дозозависимым эффектом с достоверным отличием от серии «контроль с опухолью», результатов здоровых животных во всех органах на всех сроках развития паразита, кроме глиомы.

В настоящее время среди литературных источников очень редко встречаются публикации, в которых описано изучение воздействия гельминтов на процесс blastomagenesis. В основном речь идет об описторхозной и шистосомозных инвазиях [5, 6, 7, 8, 9]. Информация о влиянии аскарид на индукцию и течение онкологических заболеваний до сих пор не встречалась. Описанные исследования проведены впервые.

## Заключение

Таким образом, на авторской экспериментальной модели опухоли крысиной глиомы *S6 in situ* показано, что инвазия *A. suum* в дозе 40 яиц на 1 грамм массы тела животного повышает экспрессию генов BIRC-5, GLI, VEGF и гена-супрессора TP53 у крыс с экспериментальной глиомой.

## Список литературы

1. Долбин ДА, Лутфуллин МХ, Распространенность аскаридоза у человека, возрастная и демографическая динамика. Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2015;222(2):83–85. <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-asakaridoza-u-cheloveka-vozratsnaya-i-demograficheskamya-dinamika>
2. Тойгомбаева ВС. Кишечные паразитарные заболевания населения Баткенской области республики Кыргызстан. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2009;2:31–33. <https://elib.pstu.ru/vufind/EdsRecord/edseI,edseI,25864862>
3. Малютина ТА. Взаимоотношения в системе паразит – хозяин: биохимические и физиологические аспекты адаптации (ретроспективный обзор). Российский паразитологический журнал. 2008;(1):1–17. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11769490>
4. Пашинская ЕС, Побяржин ВВ. Способ воспроизведения экспериментальной крысиной глиомы *S6 in situ*. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2019;2(22):50–55.
5. Jared Honeycutt, Olfat Hammam, Chi-Ling Fu, Michael H Hsieh. Controversies and Challenges in Research on Urogenital Schistosomiasis-Associated Bladder Cancer. Trends Parasitol. 2014;30(7):324–332. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2014.05.004>
6. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. World. J. Urol. 2009;27:289–293. <https://doi.org/10.1007/s00345-009-0383-3>
7. Salem HK, Mahfouz S. Changing Patterns (Age, Incidence, and Pathologic Types) Of Schistosoma-Associated Bladder Cancer in Egypt in The Past Decade. Urology. 2012;79:379–383. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.08.072>
8. Buisson Y. Control of Opisthorchis Viverrini Infection For Cholangiocarcinoma Prevention. Bull de la Société de Pathologie Exotique. 2017;110(1):61–67. <https://doi.org/10.1007/s13149-017-0544-8>
9. Michael J Smout, Banchob Sripa, Thewarach Laha, Jason Mulvenna, Robin B Gasser, Neil D et al. Young Infection with the carcinogenic human liver fluke, Opisthorchis viverrini. Molecular bioSystems. 2011;7(5):1367–1375. <https://doi.org/10.1039/c0mb00295j>

## References

1. Dolbin DA, Lutfullin MH, Rasprostranennost' asakaridoza u cheloveka, vozrastnaja i demograficheskaja dinamika. Uchenye Zapiski Kazanskoj Gosudarstvennoj Akademii Veterinarnoj Mediciny im. N. Je. Baumana. 2015;222(2):83-85. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-asakaridoza-u-cheloveka-vozratsnaya-i-demograficheskamya-dinamika>
2. Tojgombaeva VS. Kishchnye parazitarnye zabelevanija naselenija Batkenskoy oblasti respubliki Kyrgyzstan. Medicinskaja Parazitologija i Parazitarnye Bolezni. 2009;(2):31-33. (In Russ.). <https://elib.pstu.ru/vufind/EdsRecord/edseir,edseir.25864862>
3. Maljutina TA. Vzaimootnoshenija V Sisteme Parazit – Hozjain: Biohimicheskie I Fiziologicheskie Aspekty Adaptacii (Retrospektivnyj Obzor). Rossijskij Parazitologicheskij Zhurnal. 2008;(1):1-17. (In Russ.) [.https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11769490](https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11769490)
4. Pashinskaja ES, Pobjarzhin VV. Sposob Vosproizvedenija Jeksperimental'noj Krysinoj Gliomy S6 In Situ. Mediko-Biologicheskie Problemy Zhiznedejatel'nosti. 2019;2(22):50-55. (in Russ.)
5. Jared Honeycutt, Olfat Hammam, Chi-Ling Fu, Michael H Hsieh. Controversies and Challenges in Research on Urogenital Schistosomiasis-Associated Bladder Cancer. Trends Parasitol. 2014;30(7):324–332. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2014.05.004>
6. Ploeg M, Aben KK, Kiemeneij LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. World. J. Urol. 2009;27:289–293. <https://doi.org/10.1007/s00345-009-0383-3>
7. Salem HK, Mahfouz S. Changing Patterns (Age, Incidence, and Pathologic Types) Of Schistosoma-Associated Bladder Cancer in Egypt in The Past Decade. Urology. 2012;79:379–383. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.08.072>
8. Buisson Y. Control of Opisthorchis Viverrini Infection For Cholangiocarcinoma Prevention. Bull de la Société de Pathologie Exotique. 2017;110(1):61–67. <https://doi.org/10.1007/s13149-017-0544-8>
9. Michael J Smout, Banchob Sripa, Thewarach Laha, Jason Mulvenna, Robin B Gasser, Neil D et al. Young Infection with the carcinogenic human liver fluke, Opisthorchis viverrini. Molecular bioSystems. 2011;7(5):1367–1375. <https://doi.org/10.1039/c0mb00295j>

## Информация об авторе / Information About the Author

**Побяржин Вячеслав Войтехович**, декан факультета подготовки иностранных граждан, доцент кафедры биологии и фармацевтической ботаники УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3508-9995>, e-mail: [tulovo22@rambler.ru](mailto:tulovo22@rambler.ru)

**Vyacheslav V. Pabyarzhin**, Dean of the Faculty of Overseas Citizens Training, Associate Professor at the Department of Biology and Pharmaceutical Botany of the educational institution «Vitebsk State Order of Peoples` Friendship Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3508-9995>, e-mail: [tulovo22@rambler.ru](mailto:tulovo22@rambler.ru)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Побяржин Вячеслав Войтехович**  
e-mail: [tulovo22@rambler.ru](mailto:tulovo22@rambler.ru)

**Vyacheslav V. Pabyarzhin**  
e-mail: [tulovo22@rambler.ru](mailto:tulovo22@rambler.ru)

Received / Поступила в редакцию 10.12.2020  
Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021  
Accepted / Принята к публикации 19.03.2021

УДК 618.4-036.6-06-071/-074

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-16>

## Нейрогуморальные и биохимические маркеры затянувшегося второго периода родов

© В. Н. Калачёв<sup>1</sup>, Т. Н. Захаренкова<sup>1</sup>, А. Е. Козлов<sup>2</sup>, О. В. Осипкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси», г. Гомель, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить роль нейрогуморальных и биохимических изменений в патогенезе затянувшегося второго периода родов (ЗВПР).

**Материал и методы.** Для достижения поставленной цели обследовано 35 рожениц с затянувшимся вторым периодом родов и 45 рожениц, имевших физиологические роды. Были изучены уровни прогестерона, эстрадиола, релаксина, серотонина, холестерина, продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКАП), общая антиоксидантная емкость плазмы, продукты конечного окисления белков, а также суммарная концентрация нитрит- и нитрат-ионов (НО<sub>x</sub>) в плазме.

**Результаты.** При ЗВПР уровни эстрадиола и прогестерона были значительно выше, чем при физиологических родах ( $p_1 = 0,037$ ,  $p_2 = 0,029$ ). У рожениц, родоразрешенных оперативным путем, в отличие от имевших физиологические роды были более высокие уровни эстрадиола ( $p = 0,017$ ) и прогестерона ( $p = 0,07$ ). При ЗВПР уровень релаксина был меньше, чем при физиологических родах ( $p = 0,084$ ), особенно в случае оперативного родоразрешения ( $p = 0,041$ ), риск которого увеличивался в 4,1 раза при концентрации релаксина менее 36,4 нг/л. У пациенток с ЗВПР, родоразрешенных путем кесарева сечения, по сравнению с пациентками, имевшими физиологические роды, был значительно выше уровень ТБКАП ( $p = 0,043$ ), а при его концентрации >180,3 мкмоль/л риск кесарева сечения повышался почти в 12 раз ( $p = 0,003$ ).

**Заключение.** Гормональный аспект патогенеза затянувшегося второго периода родов характеризуется более высокими концентрациями половых стероидных гормонов: эстрадиола и прогестерона, а также более низким уровнем релаксина в плазме. Биохимический аспект патогенеза представлен увеличением концентрации продуктов ПОЛ, что в родах может отождествляться с выраженным физическим утомлением. Обнаруженные изменения могут быть применимы в комплексной диагностике и прогнозе ЗВПР.

**Ключевые слова:** затянувшийся второй период родов, эстрадиол, прогестерон, релаксин, оксидативный стресс.

**Вклад авторов:** Калачёв В.Н., Захаренкова Т.Н., Козлов А.Е., Осипкина О.В.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение 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:** Калачёв В.Н., Захаренкова Т.Н., Козлов А.Е., Осипкина О.В. Нейрогуморальные и биохимические маркеры затянувшегося второго периода родов. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(1):115-124 <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-16>

## Neurohumoral and biochemical markers of prolonged second stage of labor

© Vladimir N. Kalachev<sup>1</sup>, Tatiana N. Zakharenkova<sup>1</sup>,  
Alexander E. Kozlov<sup>2</sup>, Olga V. Osipkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Objective:** to study the role of neurohumoral and biochemical changes in the pathogenesis of prolonged second stage of labor.

**Material and methods.** To achieve the above objective, we examined 35 parturient women with prolonged second stage of labor and 45 parturient women with physiological labor. We studied the levels of progesterone, estradiol, relaxin, serotonin, cholesterol, thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), total antioxidant capacity of plasma, products of final protein oxidation, as well as the total concentrations of nitrite and nitrate ions (NOx) in blood plasma.

**Results.** In the women with prolonged second stage of labor, the levels of estradiol and progesterone were significantly higher than in those with physiological childbirth ( $p_1 = 0.037$ ,  $p_2 = 0.029$ ). The women giving birth by operation had higher estradiol ( $p = 0.017$ ) and progesterone ( $p = 0.07$ ) levels than those giving birth physiologically. The level of relaxin was lower in the women with prolonged second period of labor than in those with physiological labor ( $p = 0.084$ ), especially in the case of operative delivery ( $p = 0.041$ ), the risk of which increases 4.1 times when the relaxin concentration is less than 36.4 ng/l. Compared to the patients giving physiological childbirth, the patients with prolonged second stage of labor who delivered by cesarean section had significantly higher TBARS levels ( $p = 0.043$ ). Its concentration  $> 180.3 \mu\text{mol/l}$  increases the risk of cesarean section almost by 12 times ( $p = 0.003$ ).

**Conclusion.** The hormonal aspect of the pathogenesis of prolonged second stage of labor is characterized by higher concentrations of steroid hormones — estradiol and progesterone, as well as by a lower level of relaxin in plasma. The biochemical aspect of the pathogenesis is represented by an increased concentration of lipid peroxidation products, which can be identified with severe physical fatigue in childbirth. The detected changes can be applied in the complex diagnostics of prolonged second stage of labor.

**Key words:** prolonged second stage of labor, estradiol, progesterone, relaxin, oxidative stress.

**Author contributions:** Kalachev V.N., Zakharenkova T.N., Kozlov A.E., Osipkina O.V.: concept and design of the study, collection of material and creation of a database of samples, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussion of data, review of publications on the topic of the article, verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**For citation:** Kalachev VN, Zakharenkova TN, Kozlov AE, Osipkina OV. Neurohumoral and biochemical markers of prolonged second stage of labor. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(1):115–124. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-16>

## Введение

Аномалии родовой деятельности занимают значительное место в структуре акушерских осложнений. Особое значение имеет затянувшийся второй период родов (ЗВПР), являясь частой причиной оперативного вмешательства и тяжелых осложнений у матери и новорожденного. На сегодняшний день из-за отсутствия доказанных маркеров ЗВПР не разработаны эффективные методы его профилактики. Патогенез аномалий родовой деятельности часто объясняется нейрогуморальными нарушениями, тем не менее механизмы, регулирующие сокращения матки, гормональный контроль активности миометрии с помощью релаксина, окситоцина и других гормонов сложны и понятны лишь частично [1]. Половые стероиды — наиболее изученная группа гормонов, участвующих не только в поддержании беременности, но и в родах. Эстрогенные гормоны обеспечивают рост мышечной и соединительной ткани миометрии, усиливают синтез актомиозина, способствуют накоплению гликогена и фосфорных соединений, снижают потенциал покоя, увеличивают накопление ионов кальция, стимулируют  $\alpha$ -адренорецепторы,

повышают чувствительность матки к окситотическим веществам, поддерживают интенсивный кровоток в матке, повышают синтез простагландинов. Прогестерон повышает мембранный потенциал, блокирует транспорт ионов натрия и стабилизирует клеточную мембрану, влияя на тонус матки, амплитуду и частоту схваток. Дискуссионным остается вопрос о роли релаксина и нейромедиаторов, в частности серотонина, в регуляции родов. Серотонин — биологически активный амин, один из медиаторов нервного возбуждения, способствующий увеличению содержания кальция в мышце матки. Действие серотонина на матку может осуществляться двумя путями: непосредственно на миометрии через  $\alpha$ -рецепторы и через центральную нервную систему путем усиления выработки окситоцина нейрогипофизом. Концентрация серотонина находится в прямой зависимости от активности моноаминоксидазы, разрушающей его. По мере увеличения срока беременности активность моноаминоксидазы постепенно снижается, а содержание серотонина в крови, миометрии и плаценте в связи с этим увеличивается и достигает максимума к моменту родов,

что свидетельствует о его непосредственном участии в родовом акте. Подтверждением этого является тот факт, что серотонин с успехом использовался для возбуждения и стимуляции родовой деятельности [2].

Патогенез ЗВПР еще более сложен и менее изучен, чем иные варианты аномалий родовых сил. Во втором периоде родов продвижение плода помимо маточных сокращений в значительной степени обеспечено потугами за счет произвольных сокращений мышц передней стенки живота и диафрагмы. Нередко как причина ЗВПР описывается усталость роженицы и, как следствие, снижение эффективности потуг. Роды являются значительной стрессовой ситуацией, приводящей к потреблению как психических, так и физических ресурсов, дефицит которых может привести к значительному утомлению. Один из механизмов утомления — это развитие перекисного стресса в результате повреждающего действия активных форм кислорода и азота. Дефицит энергетического обеспечения клетки, например, на фоне гипоксии, также сопровождается функциональными изменениями, проявляющимися интенсификацией перекисидации липидов и повышением нитротирозина, с развитием окислительного и нитроксидного стресса. При стрессе ускоряется окисление макромолекул, белков, липидов, ферментов, деструкция ДНК в сочетании с сосудистыми повреждениями [3].

### Цель исследования

Изучить роль нейрогуморальных и биохимических изменений в патогенезе затянувшегося второго периода родов.

### Материал и методы

Для достижения поставленной цели нами были обследованы 80 рожениц с доношенной беременностью. Исследование проведено на базе УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 2». У 35 рожениц роды осложнились затянувшимся вторым периодом. Они составили основную группу. Из них 9 роженицам проведено экстренное кесарево сечение во втором периоде родов, у 14 рожениц применялась вакуум-экстракция плода и еще 12 рожениц с затянувшимся вторым периодом имели самопроизвольные роды. В группу сравнения вошло 45 рожениц, имевших физиологические роды. У всех были изучены уровни прогестерона, эстрадиола, релаксина, серотонина, холестерина,

продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой (т.н. ТБК-активные продукты — ТБКАП), как индикатор перекисного окисления липидов, общая антиоксидантная емкость (ОАЕ), продукты конечного окисления белков, суммарная концентрация нитрит- и нитрат-ионов (NOx) в плазме крови, полученной сразу после родов (в родовом зале), а при кесаревом сечении — перед операцией.

Спектрофотометрические и флуоресцентные измерения проводили на мультифункциональном микропланшетном ридере Infinite M200, Tecan (Tecan Group Ltd, Swiss) с использованием 96-луночных микропланшетов (SARSTEDT 82.1581 и Greiner bio-one 655079): суммарная концентрация нитрит- и нитрат-ионов (NOx) (калибровочная кривая на водных растворах нитрита натрия), удельная концентрация конечных продуктов окисления белков (advanced oxidation protein products, AOPP) (калибровочная кривая на основе Хлорамин-Т, Sigma), общая антиоксидантная ёмкость (калибровочная кривая на основе тролокса, Sigma), серотонин (калибровочная кривая на основе сернокислого серотонин-креатинина (Reanal).

Концентрацию гормонов определяли методом ИФА с применением микропланшетного фотометра «SunriseTecan» (Австрия), используя наборы реагентов Прогестерон-ИФА, Эстрадиол-ИФА (ХЕМА), для релаксина — Human Relaxin ELISA Kit «Bioassay Technology Laboratory», согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 10.0 (StatSoft). Статистически значимыми считались результаты, при которых  $p < 0,05$ . Для выборок, несоответствующих критериям нормального распределения, данные представлены в виде медианы (25-го и 75-го перцентилей). Сравнения в независимых группах количественных признаков проводили с помощью U-критерия Манна — Уитни, для сравнения качественных признаков использовали  $\chi^2$  или точный критерий Фишера. Прогностическую значимость показателя устанавливали методом ROC-анализа (receiver operating characteristic). Статистически значимыми считались результаты при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Было проведено сравнение исследуемых групп по ряду клинических параметров. По большинству показателей группы были сопоставимы (таблица 1).

Таблица 1. Сравнение некоторых клинических характеристик рожениц, Ме (25; 75)

Показатели	Основная группа, n = 35	Группа сравнения, n = 45	p
Возраст, лет	26 (24; 29)	25 (23; 28)	0,35
Первая беременность, n	29 (80,0 %)	30 (66,6 %)	0,16
Первые роды, n	34 (97,1 %)	38 (84,4 %)	0,13
ИМТ	28,0 (25,8; 31,6)	26,0 (23,8; 28,8)	0,017
Рост, см	164 (162; 168)	166 (160; 170)	0,15

В основной группе средний срок беременности при госпитализации составил  $275,8 \pm 5,5$  дня и  $276,5 \pm 4,5$  дня — в группе сравнения ( $p = 0,7$ ). Срок беременности к моменту родов в основной группе был  $280,4 \pm 5,7$  дня и  $281,5 \pm 4,3$  дня — в группе сравнения ( $p = 0,5$ ).

Родоиндукция применялась у 11 ( $31,4 \pm 7,8$  %) рожениц основной группы и у 17 ( $37,7 \pm 7,2$  %) женщин группы сравнения ( $p = 0,71$ ). Утеротоники с целью стимуляции родовой деятельности получали 17 ( $48,5 \pm 8,4$  %) рожениц основной группы, что было значимо больше, чем в группе сравнения — 12 ( $26,6 \pm 6,5$  %) ( $p = 0,043$ ), при этом частота использования анальгезии в родах не имела статистически значимого различия и составила  $34,2 \pm 8,0$  % и  $31,1 \pm 6,9$  % соответственно ( $p = 0,69$ ). Также не было различий в весе новорожденных: 3570 (3440; 3750) г в основной группе против 3555 (3120; 3755) г в группе сравнения ( $p = 0,11$ ).

Ниже приводятся результаты изучения уровня отдельных гормонов и компонентов антиоксидантной системы, описана их роль в развитии затянувшегося второго периода родов.

### Эстрадиол

Известно, что концентрация эстрадиола растет на протяжении всей беременности. Несмотря на некоторое повышение эстрадиола непосредственно перед родами, данных о значительном изменении его концентрации в процессе родов нет [12].

Уровень эстрадиола у рожениц основной группы был статистически значимо выше, чем у рожениц группы сравнения, и составил  $19,3$  ( $17,6$ ;  $20,5$ ) нмоль/л против  $17,8$  ( $14,3$ ;  $19,4$ ) нмоль/л в группе сравнения ( $p = 0,037$ ). Методом ROC-анализа получено по-

роговое значение уровня эстрадиола для родов, осложненных ЗВПР, которое составило  $> 18,71$  нмоль/л ( $Se = 64,7$  %,  $Sp = 62,2$  %,  $AUC = 0,64$ ,  $95$  %  $CI = 0,52-0,74$ ,  $p = 0,03$ ) (рисунок 1). Методом логистической регрессии определено, что при концентрации эстрадиола в плазме рожениц выше порогового значения повышается риск ЗВПР более чем в 3 раза ( $\beta = -0,84$ ,  $OD = 3,15$ ,  $95$  %  $CI = 1,25-7,93$ ,  $p = 0,014$ ).

У рожениц основной группы, родоразрешенных путем кесарева сечения ( $n = 9$ ), уровень эстрадиола был значимо выше, чем у рожениц, имевших вагинальные роды, из обеих групп ( $n = 71$ ) —  $19,4$  ( $18,7$ ;  $20,9$ ) нмоль/л против  $18,5$  ( $14,3$ ;  $19,6$ ) нмоль/л соответственно ( $p = 0,048$ ). Также роженицы с оперативными родами (кесарево сечение и вакуум-экстракция плода) ( $n = 23$ ) имели более высокие уровни эстрадиола, чем роженицы с физиологическими родами —  $19,2$  ( $17,6$ ;  $21,3$ ) нмоль/л против  $17,8$  ( $14,3$ ;  $19,4$ ) нмоль/л ( $p = 0,017$ ). Не было отмечено корреляции уровня эстрадиола с возрастом рожениц ( $r = 0,08$ ,  $p > 0,05$ ), весом новорожденных ( $r = 0,2$ ,  $p > 0,05$ ) и ИМТ ( $r = 0,16$ ,  $p > 0,05$ ).

### Прогестерон

Прогестерон играет важную роль в поддержании беременности, обеспечивая трансформацию эндометрия и предотвращение сильных, хорошо скоординированных сокращений матки [1]. Концентрация прогестерона увеличивается по мере развития беременности, достигая максимальных значений при доношенной беременности [12]. Перед родами имеется незначительное снижение прогестерона, при этом его концентрация все равно остается высокой. Нет убедительных данных о роли прогестерона

в родах, но успешное применение для прерывания беременности и индукции родов антипрогестерона мифепристона (RU 486), имеющего сходную с прогестероном структуру, демонстрирует важность прогестерона и его рецепторов в управлении родами [15].

У рожениц основной группы уровень прогестерона был статистически значимо выше, чем у рожениц группы сравнения — 182,3 (105,0; 194,7) нмоль/л и 100,1 (28,3;

187,0) нмоль/л соответственно ( $p = 0,029$ ). Методом ROC-анализа получено пороговое значение концентрации прогестерона в плазме для развития ЗВПР, которое составило  $> 177,4$  нмоль/л ( $Se = 68,7\%$ ,  $Sp = 68,2\%$ ,  $AUC = 0,64$ ,  $95\% CI = 0,511-0,737$ ,  $p = 0,022$ ) (рисунок 1). Содержание прогестерона в плазме выше порогового значения повышало риск ЗВПР в 3 раза ( $\beta = -0,41$ ,  $OD = 3,0$ ,  $95\% CI = 1,01-8,61$ ,  $p = 0,041$ ).

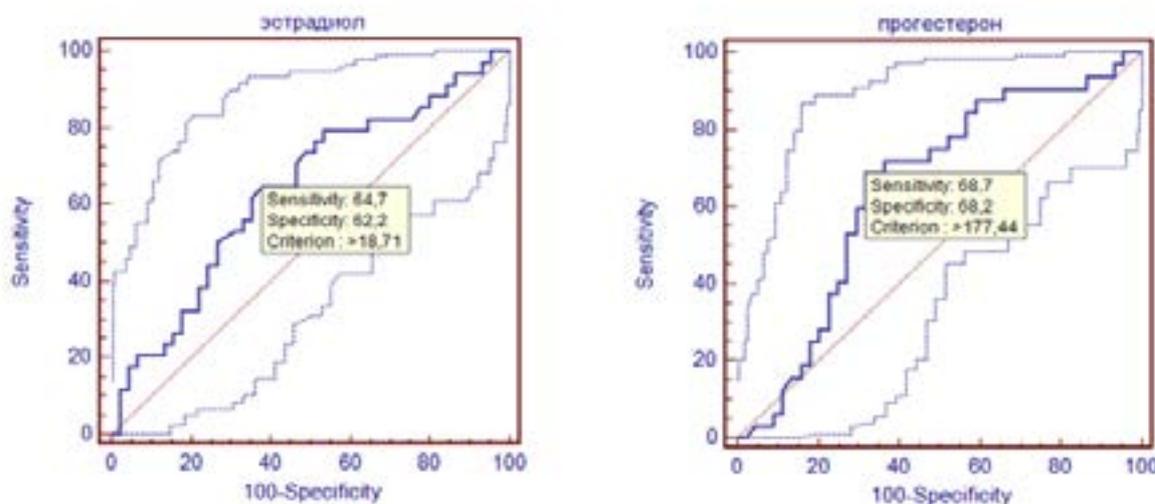


Рисунок 1. ROC-кривые прогнозирования риска развития ЗВПР в зависимости от концентрации эстрадиола и прогестерона

Роженицы, подвергшиеся оперативному родоразрешению (кесарево сечение, вакуум-экстракция плода) ( $n = 23$ ), на уровне статистической тенденции имели более высокий уровень прогестерона — 183,0 (97,8; 190,4) нмоль/л, чем роженицы с физиологическими родами — 100,1 (28,3; 187,0) нмоль/л ( $p = 0,07$ ).

Определенную роль в развитии родовой деятельности играет соотношение между прогестероном и эстрогенами. По мере приближения срока родов происходит незначительное увеличение концентрации эстрогенов, так что соотношение прогестерона и эстрогенов немного снижается. Это соотношение может быть ответственным за увеличение щелевых контактов и рецепторов окситоцина миометрия, которое наблюдается в норме до начала родов [12].

Считается, что чем ниже прогестерон-эстрогеновый индекс, тем выше готовность организма к родам [14]. Отношение прогестерон/эстрадиол в основной группе составило 9,1 (5,3; 10,1) и не имело статистически

значимого отличия от группы сравнения — 8,5 (1,6; 11,1) ( $p = 0,26$ ). Также не было статистически значимого различия по этому показателю между роженицами с оперативным родоразрешением (кесарево сечение, вакуум-экстракция плода) — 8,9 (5,0; 10,5) ( $n = 23$ ) и с физиологическими родами — 8,5 (1,6; 11,1) ( $p = 0,4$ ).

### Холестерин

Как предшественник половых стероидов был изучен уровень холестерина. Получены сопоставимые значения в группах, которые составили 1,5 (1,3; 1,7) г/л у рожениц основной группы против 1,6 (1,3; 1,9) г/л у рожениц из группы сравнения ( $p = 0,28$ ).

### Релаксин

Роль релаксина в родах пока не определена окончательно. Считается, что он снижает сократимость миометрия, ингибируя окситоцин путем активации протеин-киназы А. В экспериментах на животных показано, что угнетение синтеза релаксина приводит к замедлению родов и гибели плодов.

Изменение концентрации релаксина в плазме связано с особенностями его синтеза. Наибольшие концентрации релаксина наблюдаются в первом триместре беременности с постепенным снижением практически до следовых концентраций к доношенной беременности [1, 4].

Различия в содержании релаксина в плазме рожениц основной группы и группы сравнения имелись на уровне статистической тенденции — 35,4 (18,8; 61,2) нг/л и 53,6 (30,0; 81,9) нг/л соответственно ( $p = 0,084$ ). Самые низкие показатели релаксина наблюдались у рожениц с ЗВПР, имевших оперативное родоразрешение, средний уровень релаксина у них составил 32,1 (18,8; 56,9) нг/л и был значимо ниже, чем у рожениц с физиологическими родами — 53,5 (30,0; 81,9) нг/л ( $p = 0,041$ ). При помощи ROC-анализа получено пороговое значение релаксина в плазме для риска оперативного родоразрешения при ЗВПР, которое составило  $\leq 36,4$  нг/л ( $Se = 68,2\%$ ,  $Sp = 70,2\%$ ,  $AUC = 0,65$ ,  $95\% CI = 0,54-0,76$ ,  $p = 0,015$ ) (рисунок 2). При помощи логистической регрессии показано, что снижение концентрации релаксина ниже порогового значения увеличивает риск оперативного родоразрешения при ЗВПР более чем в 4 раза ( $\beta = -0,16$ ,  $OD = 4,1$ ,  $95\% CI = 1,45-11,6$ ,  $p = 0,007$ ).

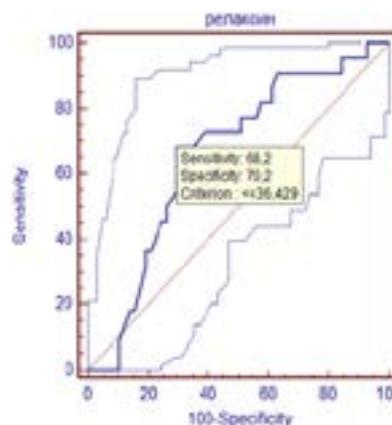


Рисунок 2. ROC-кривая прогнозирования кесарева сечения при ЗВПР в зависимости от концентрации релаксина в плазме крови

Учитывая один из предполагаемых эффектов релаксина — увеличение и размягчение влагалища и связок таза, что должно обеспечить «облегчение» родов, также была исследована частота родовой травмы у рожениц (таблица 2). Стоит указать, что для человека данный эффект релаксина, в отличие от животных, не доказан или его значение минимально [4].

Таблица 2. Частота материнского травматизма в родах,  $n$  ( $P \pm s_r$  %)

Показатели	Основная группа (только вакуум-экстракция и самопроизвольные роды), $n = 26$	Группа сравнения, $n = 45$	Значение $p$
Эпизиотомия	18 (69,2 $\pm$ 9,0 %)	21 (46,6 $\pm$ 7,4 %)	0,18
Разрыв шейки матки	5 (19,2 $\pm$ 7,7 %)	12 (26,6 $\pm$ 6,5 %)	0,47
Разрыв стенки влагалища	2 (7,6 $\pm$ 5,2 %)	5 (11,1 $\pm$ 4,6 %)	0,64
Гематома влагалища	2 (7,6 $\pm$ 5,2 %)	2 (4,4 $\pm$ 3,0 %)	0,56

С одинаковой частотой в группах наблюдались сочетанные травмы: у 7 (26,9 %) родильниц основной группы и у 9 (20,0 %) — в группе сравнения ( $p = 0,51$ ).

### Серотонин

Имеются сообщения о влиянии нейромедиаторов, в частности серотонина, на течение родов. Известно, что серотонин может

модулировать схватки матки, но роль рецепторов серотонина в миометрии человека изучена недостаточно. Его концентрация в крови увеличивается к сроку родов, достигая своего максимума к моменту самих родов. Считается, что серотонин имеет способность увеличивать сократимость расслабленной миометрии (имеет значение при преждевре-

менных родах и атонических кровотоечениях после родов), поэтому ожидается, что в родах его значение минимально [5, 7].

В нашем исследовании мы не нашли статистически значимых различий в уровне серотонина между исследуемыми группами — 32,0 (30,0; 34,8) нмоль/л в основной группе против 31,8 (27,9; 34,4) нмоль/л в группе сравнения ( $p = 0,59$ ).

### **Перекисное окисление липидов (ПОЛ)**

Роды требуют больших не только психических, но и физических усилий, особенно при необходимости совершать активные потуги. При интенсивных физических нагрузках усиливаются процессы ПОЛ и в крови накапливаются вторичные продукты ТБКАП, что является одним из факторов, лимитирующих физическую работоспособность.

Содержание ТБКАП в плазме рожениц из группы ЗВПР составило 154 (82,9; 194,0) мкмоль/л, а у рожениц группы сравнения — 132 (78,3; 179,0) мкмоль/л, что не имело статистически значимого различия ( $p = 0,39$ ). В то же время роженицы основной группы, родоразрешенные путем экстренного кесарева сечения ( $n = 9$ ), имели более высокие значения ТБКАП, чем роженицы с физиологическими родами ( $n = 45$ ) — 194 (180; 218) мкмоль/л против 132 (78,3; 179,0) мкмоль/л соответственно ( $p = 0,043$ ) и роженицы, имевшие вагинальные роды, из обеих групп (в том числе и путем вакуум-экстракции) — 132 (79,8; 178) мкмоль/л ( $p = 0,031$ ). Для рожениц с абдоминальным родоразрешением методом ROC-анализа получено пороговое значение концентрации ТБКАП в плазме, которое составило  $> 180,3$  мкмоль/л ( $Se = 77,8\%$ ,  $Sp = 78,6\%$ ,  $AUC = 0,72$ ,  $95\% CI = 0,60-0,81$ ,  $p = 0,028$ ). Превышение данного порогового значения повышало риск кесарева сечения при ЗВПР почти в 12 раз ( $\beta = -3,29$ ,  $OD = 11,81$ ,  $95\% CI = 2,22-62,59$ ,  $p = 0,003$ ). Если учесть, что между исследуемыми группами не имелось каких-либо значимых различий в антропометрических данных и весе новорожденного, можно полагать, что накопление ТБКАП приводит к более раннему утомлению рожениц, что ухудшает эффективность потуг и снижает динамику продвижения плода во втором периоде родов.

### **Конечные продукты окисления белков**

Продукты окисления белков отражают окислительное повреждение белков, на-

блюдаемое при оксидативном стрессе. В отличие от ПОЛ, перекисное повреждение белков - более длительный процесс, сопровождающийся чаще хронические заболевания. Его значение для беременности и родов не изучено. Под действием активных форм кислорода карбоксильные группы белков превращаются в карбонильные группы, которые, в свою очередь, могут взаимодействовать с аминокетонами, образуя шиффовы основания, приводящие в конечном итоге к образованию поперечных сшивок между белковыми молекулами и нарушению их активности [10]. Карбонильные группы белков (P-CO) как маркеры стресса имеют некоторое преимущество перед продуктами ПОЛ, так как образуются раньше и сохраняются дольше. Содержание P-CO-групп в белках значительно увеличивается при состояниях, сопровождающихся развитием окислительного стресса.

В нашем исследовании в основной группе содержание продуктов окисления белков составило 122,2 (110,8; 135,3) ммоль/л, а в группе сравнения — 128,3 (118,9; 135,6) ммоль/л, что не имело статистически значимого различия ( $p = 0,6$ ). Содержание карбонильных групп белков в плазме также не имело значимых различий и составило 4,1 (3,8; 4,7) нмоль/мг белка в основной группе и 4,2 (3,7; 4,7) нмоль/мг белка — в группе сравнения ( $p = 0,56$ ). Также не было различий между роженицами с кесаревым сечением и вагинальными родами (4,1 (3,0; 4,2) и 4,0 (3,8; 4,6) соответственно ( $p = 0,48$ )).

### **Общая антиоксидантная емкость плазмы**

Общая антиоксидантная емкость плазмы (ОАЕП) — это общее количество свободных радикалов, с которыми может прореагировать вещество-антиоксидант. Исследование общей антиоксидантной емкости позволяет оценить активность всех антиоксидантных систем организма в целом. ОАЕП организма включает в себя: каталазу, супероксиддисмутазу, глутатионзависимые пероксидазы, трансферазы, глутатион, хелаторы железа, витамины С и Е. Доказано наличие дефицита естественных антиоксидантов при различных патологических состояниях. Во время беременности организм особо подвержен окислительному стрессу [11].

При оценке ОАЕП ориентируются на референсные значения. Уровень ОАЕП менее 1,3 ммоль/л считается дефицитным состоянием.

В нашем исследовании медиана ОАЕП у рожениц обеих групп составила 0,72 (0,62; 0,86) ммоль экв. тролокса/л, что может указывать на дефицит антиоксидантов в организме рожениц. При сравнении исследуемых групп были получены сопоставимые значения: 0,72 (0,65; 0,88) моль экв. тролокса/л у рожениц основной группы против 0,71 (0,60; 0,86) моль экв. тролокса/л в группе сравнения ( $p = 0,3$ ).

### Нитрат/нитрит ионы ( $\text{NO}_x$ )

Помимо активных форм кислорода в развитии окислительного стресса принимают участие активные формы азота (монооксид, диоксид азота). Однако их роль в окислительном стрессе более широкая. В зависимости от системы окислительного метаболизма оксиды азота действительно могут стимулировать окисление, являясь мощным прооксидантом. В то же время метаболиты азота представляют собой механизм эндогенной системы антиоксидантной защиты организма [8, 9].

Содержание  $\text{NO}_x$  в плазме рожениц обеих групп было в пределах референсных значений и составило 10,58 (8,48; 13,37) мкмоль/л. Значения в исследуемых группах оказались сопоставимы: в основной группе — 10,7 (8,6; 14) мкмоль/л против 10,9 (8,1; 12,5) мкмоль/л в группе сравнения ( $p = 0,32$ ).

### Заключение

Изучение роли отдельных нейрогуморальных и биохимических показателей у рожениц с ЗВПР показало:

1. При ЗВПР по сравнению с физиологическими родами в плазме рожениц наблюдались более высокие концентрации и эстрадиола ( $p = 0,037$ ), и прогестерона ( $p = 0,029$ ), при этом соотношение прогестерон/эстрадиол не зависело от течения второго периода родов ( $p = 0,26$ ), что указывает на некоторый дисбаланс в нейрогуморальном звене регуляции родового акта. Концентрация эстрадиола  $> 18,71$  нмоль/л ( $p = 0,03$ ) повышала риск ЗВПР более чем в 3 раза ( $\text{OD} = 3,15$ ,  $p = 0,014$ ), также как концентрация прогестерона  $> 177,44$  нмоль/л ( $p = 0,022$ ) увеличивала риск ЗВПР в 3 раза ( $\text{OD} = 3,0$ ,  $p = 0,041$ ).

2. При ЗВПР имела тенденция к более низкому уровню релаксина ( $p = 0,084$ ), особенно в случае оперативного родоразрешения ( $p = 0,041$ ). Концентрация релаксина в плазме  $\leq 36,4$  нг/л увеличивала риск опе-

ративного родоразрешения при ЗВПР более чем в 4 раза ( $\text{OD} = 4,1$ ,  $p = 0,007$ ).

3. Медиана общей антиоксидантной емкости плазмы у рожениц составила 0,72 (0,62; 0,86) ммоль экв. тролокса/л, показатели в группах были сопоставимы ( $p = 0,3$ ). Пациентки с ЗВПР и с физиологическими родами не различались по концентрациям продуктов ПОЛ ( $p = 0,39$ ), ПОБ ( $p = 0,6$ ), P-CO ( $p = 0,56$ ),  $\text{NO}_x$  ( $p = 0,32$ ). В то же время наблюдался значимо более высокий уровень ТБКАП ( $p = 0,043$ ) у пациенток, родоразрешенных путем кесарева сечения, по сравнению с пациентками, имевшими физиологические роды, а превышение концентрации ТБКАП в плазме  $> 180,3$  мкмоль/л повышало риск кесарева сечения почти в 12 раз ( $p = 0,003$ ).

4. Концентрация серотонина в плазме рожениц с ЗВПР не имела значимых отличий при сравнении с физиологическими родами ( $p = 0,59$ ).

Аномалии родовой деятельности, несмотря на лидирующие позиции в структуре акушерских осложнений, до сих пор вызывают затруднения в диагностике и прогнозировании. В нашем исследовании мы изучили нейрогуморальный и биохимический аспекты патогенеза ЗВПР. Было обнаружено, что для ЗВПР характерно повышение концентрации прогестерона и эстрадиола в плазме. Особенно это было выражено у рожениц, родоразрешенных путем кесарева сечения или вакуум-экстракции плода. При этом увеличение гормонов было равномерным и не привело к изменениям отношения прогестерон-эстрадиол. Кроме того, для рожениц с ЗВПР было характерно снижение уровня релаксина и также, как и для прогестерона и эстрадиола, наиболее выраженное снижение релаксина было отмечено у рожениц с оперативным родоразрешением. Немаловажным фактором развития ЗВПР является утомление роженицы. Нами было обнаружено характерное увеличение продуктов перекисного окисления липидов у рожениц с ЗВПР, родоразрешенных путем кесарева сечения, что может свидетельствовать о выраженном физическом утомлении и неспособности выполнять эффективные потуги. В то же время отсутствие значимых изменений других показателей антиоксидантной системы указывает на достаточность компенсаторных механизмов в системе прооксидант-антиоксидант. Обнаруженные изменения могут быть применимы в комплексной диагностике и прогнозе ЗВПР.

## Список литературы

1. Sherwood OD. Relaxin's physiological roles and other diverse actions. *Endocr Rev.* 2004 Apr;25(2):205-34. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0013>
2. Бакшеев НС, Орлов РС. Сократительная функция матки. Киев: Здоровья; 1976. 183 с.
3. Hung TH, Skepper JN, Burton GJ. In vitro ischemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. *Am J Pathol.* 2001 Sep;159(3):1031-43. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)61778-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61778-6)
4. Marnach ML, Ramin KD, Ramsey PS, Song SW, Stensland JJ, An KN. Characterization of the relationship between joint laxity and maternal hormones in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003 Feb;101(2):331-5. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02447-x](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02447-x)
5. Фурс ВВ, Дорошенко ЕМ. Некоторые показатели обмена триптофана при физиологически протекающей беременности. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2011;4:36–38.
6. Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med.* 1993 Oct 21;329(17):1246-53. <https://doi.org/10.1056/NEJM199310213291708>
7. Cordeaux Y, Missfelder-Lobos H, Charnock-Jones DS, Smith GC. Stimulation of contractions in human myometrium by serotonin is unmasked by smooth muscle relaxants. *Reprod Sci.* 2008 Sep;15(7):727-34. <https://doi.org/10.1177/1933719108317582>
8. Соловьева АГ, Кузнецова ВЛ, Перетягин СП, Диденко НВ, Дударь АИ. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления. *Вестник Российской военно – медицинской академии.* 2016;1(53):228–233.
9. Жлоба АА, Субботина ТФ, Алексеевская ЕС. Содержание окислов азота в плазме крови здоровых лиц в зависимости от возраста. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016;61(11):760–765.
10. Richter C. Biophysical consequences of lipid peroxidation in membranes. *Chem Phys Lipids.* 1987 Jul-Sep;44(2-4):175-89. [https://doi.org/10.1016/0009-3084\(87\)90049-1](https://doi.org/10.1016/0009-3084(87)90049-1)
11. Aksoy H, Aksoy A, Öztürk N, Bulut C. Erythrocyte TAO and TBARS levels in patients who suffered missed miscarriage. *Turk J Med Sci.* 2009;39(6):881–885.
12. Konopka CK, Morais EN, Naidon D, Pereira AM, Rubin MA, Oliveira J et al. Maternal serum progesterone, estradiol and estriol levels in successful Dinoprostone – induced labor. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2013;Vol 46:91–97.
13. Chaim W, Mazor M. The relationship between hormones and human parturition. *Arch Gynecol Obstet.* 1998;262(1-2):43-51. <https://doi.org/10.1007/s004040050226>
14. Чернуха ЕА. Родовой блок. Москва, РФ: Медицина; 1991. с. 110–119.
15. Garfield RE. Cellular and molecular bases for dystocia. *Clin Obstet Gynecol.* 1987 Mar;30(1):3-18. <https://doi.org/10.1097/00003081-198703000-00004>

## References

1. Sherwood OD. Relaxin's physiological roles and other diverse actions. *Endocr Rev.* 2004 Apr;25(2):205-34. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0013>
2. Baksheyev NS, Orlov RS. Sokratitel'naya funktsiya matki. Kiyev: Zdorovyya; 1976:183p. (in Russ.)
3. Hung TH, Skepper JN, Burton GJ. In vitro ischemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. *Am J Pathol.* 2001 Sep;159(3):1031-43. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)61778-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61778-6)
4. Marnach ML, Ramin KD, Ramsey PS, Song SW, Stensland JJ, An KN. Characterization of the relationship between joint laxity and maternal hormones in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003 Feb;101(2):331-5. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02447-x](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02447-x)
5. Furs VV, Doroshenko EM. Some indicators of tryptophan metabolism during physiological pregnancy. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2011; 4:36–38. (in Russ.)
6. Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med.* 1993 Oct 21;329(17):1246-53. <https://doi.org/10.1056/NEJM199310213291708>
7. Cordeaux Y, Missfelder-Lobos H, Charnock-Jones DS, Smith GC. Stimulation of contractions in human myometrium by serotonin is unmasked by smooth muscle relaxants. *Reprod Sci.* 2008 Sep;15(7):727-34. <https://doi.org/10.1177/1933719108317582>
8. Solovyova AG, Kuznetsova VL, Peretyagin SP, Didenko NV, Dudar AI. The role of nitric oxide in the processes of free radical oxidation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2016;1(53):228-233. (in Russ.)
9. Zhloba AA, Subbotina TF, Alekseevskaya EU. The content of nitrogen oxides in blood plasma of healthy individuals depending on age. *Clinical Laboratory diagnostics.* 2016;61(11):760-765. (in Russ.)
10. Richter C. Biophysical consequences of lipid peroxidation in membranes. *Chem Phys Lipids.* 1987 Jul-Sep;44(2-4):175-89. [https://doi.org/10.1016/0009-3084\(87\)90049-1](https://doi.org/10.1016/0009-3084(87)90049-1)
11. Aksoy H, Aksoy A, Öztürk N, Bulut C. Erythrocyte TAO and TBARS levels in patients who suffered missed miscarriage. *Turk J Med Sci.* 2009; 39 (6):881–885.
12. Konopka CK, Morais EN, Naidon D, Pereira AM, Rubin MA, Oliveira J et al. Maternal serum progesterone, estradiol and estriol levels in successful Dinoprostone – induced labor. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2013 Vol 46:91–97.
13. Chaim W, Mazor M. The relationship between hormones and human parturition. *Arch Gynecol Obstet.* 1998;262(1-2):43-51. <https://doi.org/10.1007/s004040050226>
14. Chernukha EA. Rodovoy blok. Moscow, RF: Medicine; 1991. p. 110-119. (in Russ.)
15. Garfield RE. Cellular and molecular bases for dystocia. *Clin Obstet Gynecol.* 1987 Mar;30(1):3-18. <https://doi.org/10.1097/00003081-198703000-00004>

## Информация об авторах / Information About the Authors

**Калачев Владимир Николаевич**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7668-9241>, e-mail: [drkw@yandex.ru](mailto:drkw@yandex.ru)

**Захаренкова Татьяна Николаевна**, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П УО «Гомельский государственный медицинский университет», ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0718-8881>, e-mail: [tera03@yandex.ru](mailto:tera03@yandex.ru)

**Козлов Александр Евгеньевич**, научный сотрудник ГНУ "Институт радиобиологии НАН Беларуси", ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-250X>, e-mail: [cozlov.aleksander@yandex.ru](mailto:cozlov.aleksander@yandex.ru)

**Осипкина Ольга Викторовна**, заведующий НИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет», ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>, e-mail: [nil@gsmu.by](mailto:nil@gsmu.by)

**Vladimir N. Kalachev**, Assistant Lecture at the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7668-9241>, e-mail: [drkw@yandex.ru](mailto:drkw@yandex.ru)

**Tatiana N. Zakharenkova**, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0718-8881>, e-mail: [tera03@yandex.ru](mailto:tera03@yandex.ru)

**Alexander E. Kozlov**, researcher at the SSI «Institute of Radiobiology of the NAS of Belarus»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-250X>, e-mail: [cozlov.aleksander@yandex.ru](mailto:cozlov.aleksander@yandex.ru)

**Olga V. Osipkina**, Head of the Research Laboratory of the EI «Gomel State Medical University», ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>, e-mail: [nil@gsmu.by](mailto:nil@gsmu.by)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Калачев Владимир Николаевич**  
e-mail: [drkw@yandex.ru](mailto:drkw@yandex.ru)

**Vladimir N. Kalachev**  
e-mail: [drkw@yandex.ru](mailto:drkw@yandex.ru)

*Received / Поступила в редакцию 19.12.2020*  
*Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021*  
*Accepted / Принята к публикации 19.03.2021*

УДК 355.511.51:614.2-057.36

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-17>

## Интегральная оценка состояния здоровья военнослужащих по призыву

© Д. А. Чернов

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** разработать интегральную оценку состояния здоровья военнослужащих по призыву.

**Материал и методы.** В исследовании были использованы показатели заболеваемости военнослужащих: общая и первичная заболеваемость, нуждаемость в диспансерном наблюдении, госпитализация, трудопотери, увольняемость по состоянию здоровья, смертность. Проведен экспертный опрос для определения коэффициентов значимости показателей заболеваемости.

**Результаты.** В структуре интегральной оценки состояния здоровья у военнослужащих по призыву ранги значимости распределились следующим образом: 1-й — болезни органов дыхания (X класс), 2-й — травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (XIX класс), 3-й — болезни органов пищеварения (XI класс), 4-й — болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (XIII класс), 5-й — болезни кожи и подкожной клетчатки (XII класс). В структуре интегральной оценки ранги значимости нозологий (групп класса) распределились так: 1-й — острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (J00–J06), 2-й — болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (K20–K31), 3-й — травмы, захватывающие несколько областей тела (T00–T07), 4-й — последствия травм, отравлений и других воздействий внешних причин (T90–T98), 5-й — болезни полости рта, слюнных желез и челюстей (K00–K14).

**Заключение.** Разработанная интегральная оценка состояния здоровья оптимизирует влияние отдельных параметров заболеваемости и достоверно соотносит вклад классов и нозологий в итоговый результат, что позволяет своевременно, полно и оперативно оценивать качество медицинского обеспечения военнослужащих по призыву.

**Ключевые слова:** военная медицина, военнослужащий по призыву, состояние здоровья, заболеваемость, увольняемость, смертность, интегральный показатель, интегральная оценка.

**Вклад авторов:** Чернов Д.А.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка данных, написание текста.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Чернов ДА. Интегральная оценка состояния здоровья военнослужащих по призыву. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(1):125–137. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-17>

## Integral assessment of the health status of conscripts

© Denis A. Chernov

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Objective:** to develop an integral assessment framework of the health status of conscripts.

**Material and methods.** The study included the morbidity parameters among servicemen: general and primary morbidity, necessity in dispensary observation, hospitalization, period of being disabled, dismissal for health reasons and mortality. To determine the priority coefficients for the morbidity parameters, we performed an expert survey.

**Results.** Within the structure of the integral assessment of the health status among conscripts, the priority ranking was as follows: 1<sup>st</sup> — respiratory diseases (chapter X), 2<sup>nd</sup> — traumas, poisoning and some other consequences of external causes (chapter XIX), 3<sup>rd</sup> — diseases of the gastro-intestinal system (chapter XI), 4<sup>th</sup> — diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (chapter XIII), 5<sup>th</sup> — diseases of the skin and subcutaneous tissue (chapter XII). Within the structure of the integral assessment, the priority nosology ranking was as follows: 1<sup>st</sup> — acute respiratory infections of the upper respiratory tract (J00–J06), 2<sup>nd</sup> — diseases of the esophagus, stomach and duodenum (K20 – K31), 3<sup>rd</sup> — multitraumas affecting several body areas (T00–T07), 4<sup>th</sup> — effects of traumas, poisoning and other consequences of external causes (T90–T98), 5<sup>th</sup> — diseases of the oral cavity, salivary glands and jaws (K00–K14).

**Conclusion.** The developed integral assessment framework of the health status optimizes the effect of some morbidity parameters and reliably correlates the contribution of the chapters and nosologies with the final assessment result, which makes it possible to timely, completely and promptly assess the quality of medical care to conscripts.

**Key words:** military medicine, conscript, health status, morbidity, dismissal rate, mortality, integral index, integral assessment.

**Author contributions:** Chernov D.A. a research concept and design, collecting material and creating a sample database, statistical data processing, writing.

**Conflict of interests:** author declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**For citation:** Chernov DA. Integral assessment of the health status of conscripts. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(1):125–137. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-17>

## Введение

Современная система оценки состояния здоровья военнослужащих Вооруженных Сил (ВС) Республики Беларусь в целях организации качественного медицинского обеспечения должна базироваться на интегральных (комплексных) показателях. Руководителю органа управления медицинской службы необходимо объективно учитывать влияние различных медико-статистических показателей заболеваемости при планировании и реализации медицинского обеспечения. При этом конкретная нозология может быть значимой в структуре отдельного показателя и малозначимой — в другом. Создание интегральной оценки обосновывается необходимостью получить комплексное представление о нарушении состояния здоровья по отдельным медико-статистическим компонентам заболеваемости, что обеспечит достоверность анализа, повысит уровень соизмеримости, сопоставимости и информативности.

## Цель исследования

Разработать интегральную оценку состояния здоровья военнослужащих по призыву.

## Материал и методы

Данные для реализации научно-исследовательской работы получены по результатам ретроспективного аналитического исследования заболеваемости военнослужащих срочной службы ВС Республики Беларусь за 16 лет (2003–2018 гг.) и опубликованы в открытой печати [1–6].

Создание массивов данных осуществлялось с использованием годовых медицинских отчетов о состоянии здоровья и заболеваемости (форма № 3/мед) и годовых отчетов о медицинском освидетельствовании (форма № 5/ЦВВК). Применялись медико-статистические показатели: общая и

первичная заболеваемость, нуждаемость в диспансерном наблюдении, госпитализация, трудопотери, увольняемость по состоянию здоровья, смертность [1–4, 7–15]. Показатели увольняемости были разделены на три периода: I период (0–6 месяцев от начала прохождения военной службы), II период (7–12 месяцев) и III период (13–18 месяцев) [4, 6]. Смертность рассчитывалась на 100 000 военнослужащих, остальные данные — на 1000. Для единообразия учета и анализа заболеваемости использовалась Международная классификация болезней, травм и причин смерти, 10-го пересмотра (МКБ-10).

Сложность и комплексность исследуемой проблемы объясняет необходимость обращения к экспертному опросу как специализированному методу получения информации. Исследований с выставлением экспертных оценок, в которых прослеживалось влияние отдельных медико-статистических показателей на общую оценку состояния здоровья, в отечественной и зарубежной литературе найти не представилось возможным. Разработанная авторская анкета, позволяющая изучить мнение экспертов о значимости показателей заболеваемости военнослужащих, соответствует требованиям получения информации [16]. Результаты экспертного опроса офицеров медицинской службы ( $n = 100$ ) ВС Республики Беларусь позволили определить коэффициенты значимости (весомости).

Проведен анализ отдельных нозологий (групп класса) с вкладом в интегральную оценку не менее 1 %. Статистическую обработку материала выполняли стандартными методами с использованием 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Представлены средние арифметические данные и ошибки средней величины ( $M \pm m$ ). При обработке материала использовались программа «Microsoft Excel» 2007 и программный продукт StatSoft «Statistica» 12.0.

Интегральную оценку состояния здоровья сравнивали с военно-эпидемиологической, при которой вклад класса, болезни (группы класса) в структуру смертности умножали на коэффициент 3, увольняемости — на коэффициент 2, остальные данные имели коэффициент 1 [1–4, 7–12].

## Результаты и обсуждение

В настоящее время для оценки или определения особенностей состояния здоровья военнослужащих имеется ряд комплексных подходов [2, 7–13, 17–20].

Наибольший интерес представляют исследования, где на основе данных медицинских отчетов по форме № 3/мед проводится формирование безразмерной формы и расчет обобщенного показателя нарушения здоровья военнослужащих, с определением коэффициентов значимости медико-статистических показателей заболеваемости [7–9, 11–13]. В сконструированной военно-эпидемиологической оценке [1–4, 7–12] коэффициенты определены исходя из опыта авторов и их видения проблемы, что допускает субъективизм и неточность в исследовании.

В ряде публикаций проводился расчет состояния здоровья военнослужащих срочной службы ВС Республики Беларусь, в том числе в сравнении с ВС Российской Федерации [1–6].

В настоящем исследовании коэффициенты значимости определялись при проведе-

нии экспертного опроса. В качестве экспертов ( $n = 100$ ) были отобраны руководители органов управления медицинской службы, руководители и личный состав военно-медицинских организаций ВС Республики Беларусь. Паспортная часть анкеты позволила определить врачебный стаж и медицинскую квалификацию экспертов: удельный вес респондентов с врачебным стажем 11–20 лет составлял 63 %, свыше 20 лет — 37 %; врачей-организаторов здравоохранения было 47 %, врачей-специалистов — 53 %.

Структура анкеты содержала два вопроса, посвященных исследованию медико-статистических показателей заболеваемости с применением к ним коэффициентов значимости. Минимальное значение коэффициентов принималось равным 0,5 с шагом увеличения в 0,5. Коэффициенты значимости по результатам экспертного опроса (вопрос № 1 анкеты) с применением 95 % ДИ представлены в таблице 1.

В соответствии с исследованием [4, 6], у военнослужащих срочной службы определены 3 периода увольняемости по состоянию здоровья из ВС Республики Беларусь. Предложено дифференцировать коэффициент, применяемый к данному показателю заболеваемости, в зависимости от периода увольнения с военной службы с целью полного и достоверного формирования интегральной оценки.

Таблица 1. Коэффициенты значимости к показателям заболеваемости военнослужащих по призыву

Медико-статистический показатель заболеваемости	Общая заболеваемость	Первичная заболеваемость	Нуждаемость в диспансерном наблюдении	Госпитализация	Трудопогери	Увольняемость	Смертность
Средний уровень коэффициента значимости (M, 95 % ДИ)	1,01 (0,96–1,06)	1,5 (1,44–1,58)	1,00 (0,95–1,04)	1,49 (1,4–1,58)	0,99 (0,93–1,04)	2,02 (1,94–2,10)	1,99 (1,91–2,07)
Округленное значение коэффициента	1,0	1,5	1,0	1,5	1,0	2,0	2,0

Коэффициенты значимости к показателям увольняемости военнослужащих по состоянию здоровья в разные периоды от на-

чала прохождения военной службы (вопрос № 2 анкеты) представлены в таблице 2.

Таблица 1. Коэффициенты значимости к показателям увольняемости военнослужащих по призыву

Медико-статистический показатель заболеваемости	Увольняемость (период I)	Увольняемость (период II)	Увольняемость (период III)
Средний уровень коэффициента значимости (M, 95 % ДИ)	5,12 (4,97–5,26)	2,48 (2,39–2,57)	2,41 (2,32–2,49)
Округленное значение коэффициента	5	2,5	2,5
Дифференцированное значение коэффициента по периодам службы	1,0	0,5	0,5

Полученные при проведении экспертного опроса коэффициенты значимости к общей заболеваемости, первичной заболеваемости, нуждаемости в диспансерном наблюдении, госпитализации, трудопотерям, увольняемости в I, II и III периоде службы, смертности

позволили сформировать интегральный показатель состояния здоровья военнослужащих по призыву. Алгоритм расчета, оценки, анализа интегрального показателя и прогноза в органе управления медицинской службы включает 3 этапа (рисунок 1).



Рисунок 1. Алгоритм расчета, оценки, анализа и прогноза с использованием интегрального показателя

На 1-м этапе осуществляется формирование массивов данных медико-статистических показателей заболеваемости военнослужащих из форм № 3/мед и № 5/ЦВВК путем создания относительных величин.

На 2-м этапе методом описательной статистики определяются средние арифметические данные и ошибки средней величины ( $M \pm m$ ) (таблица 3) [4]. Осуществляется формирование безразмерной формы по классам (нозологическим группам класса) медико-статистических показателей заболеваемости. Структура вклада класса (нозологической группы класса) в соответствующий показатель заболеваемости

военнослужащих определяется путем извлечения доли из общего (формула 1):

$$M_i = \frac{M_{i\%}}{M_{\%}} \times 100, \quad (1)$$

где  $M_i$  — оценка i-го класса (нозологической группы класса) показателя заболеваемости военнослужащих, %;  $M_{i\%}$  — базовая оценка (среднее арифметическое) i-го класса (нозологической группы класса) показателя заболеваемости военнослужащих, %;  $M_{\%}$  — общая оценка (среднее арифметическое) i-ой заболеваемости военнослужащих, %.

Таблица 3. Уровень показателей заболеваемости военнослужащих по призыву в 2003–2018 гг.

Класс по МКБ-10	Уровень ( $M \pm m$ ), ‰								
	общая заболеваемость	первичная заболеваемость	диспансерное наблюдение	госпитализация	трудопотери	увольняемость (период I)	увольняемость (период II)	увольняемость (период III)	смертность, на 100 тыс
I	51,6 ± 3,7	38,1 ± 2,4	0,1 ± 0,01	33,8 ± 1,9	325 ± 17	0,08 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,29 ± 0,05	0,95 ± 0,52
II	14,5 ± 1,1	6,7 ± 0,6	0,1 ± 0,04	4,9 ± 0,4	51 ± 3	0,11 ± 0,01	0,07 ± 0,02	0,04 ± 0,01	0,38 ± 0,38
III	0,6 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,4 ± 0,1	9 ± 2	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,02	0,04 ± 0,01	0,00 ± 0,00
IV	5,2 ± 0,4	2,9 ± 0,4	1,9 ± 0,2	1,0 ± 0,1	21 ± 6	0,09 ± 0,02	0,04 ± 0,02	0,04 ± 0,01	0,00 ± 0,00
V	32,2 ± 1,3	16,7 ± 0,9	5,1 ± 0,6	13,1 ± 0,4	265 ± 10	2,90 ± 0,24	1,52 ± 0,12	0,32 ± 0,03	0,00 ± 0,00
VI	93,2 ± 22,4	65,5 ± 20,0	3,3 ± 0,3	16,8 ± 1,6	234 ± 37	0,18 ± 0,02	0,16 ± 0,03	0,08 ± 0,02	0,57 ± 0,39
VII	85,4 ± 2,8	47,3 ± 2,5	4,1 ± 0,7	14,5 ± 0,9	141 ± 7	0,23 ± 0,04	0,08 ± 0,01	0,04 ± 0,02	0,00 ± 0,00
VIII	68,1 ± 2,0	36,0 ± 1,4	2,3 ± 0,5	19,8 ± 0,9	180 ± 7	0,03 ± 0,01	0,07 ± 0,02	0,01 ± 0,01	0,00 ± 0,00
IX	85,4 ± 5,3	40,0 ± 2,7	27,1 ± 3,6	26,0 ± 1,3	304 ± 10	1,07 ± 0,19	0,51 ± 0,10	0,22 ± 0,03	2,78 ± 0,69
X	839,3 ± 43,3	627,9 ± 36,9	9,5 ± 1,1	527,1 ± 36,2	3973 ± 298	0,19 ± 0,04	0,20 ± 0,04	0,02 ± 0,01	0,26 ± 0,26
XI	688,4 ± 46,9	295,1 ± 42,6	20,0 ± 1,1	65,7 ± 2,7	649 ± 31	1,56 ± 0,19	0,69 ± 0,09	0,50 ± 0,06	0,31 ± 0,31
XII	562,7 ± 27,6	295,8 ± 12,0	0,7 ± 0,1	125,2 ± 5,5	1094 ± 42	0,28 ± 0,04	0,36 ± 0,05	0,09 ± 0,02	0,00 ± 0,00
XIII	315,8 ± 32,6	169,2 ± 18,9	21,1 ± 2,4	75,9 ± 6,5	808 ± 78	0,95 ± 0,07	0,88 ± 0,09	0,30 ± 0,03	0,00 ± 0,00
XIV	39,9 ± 1,0	21,1 ± 0,8	1,5 ± 0,3	18,1 ± 0,7	220 ± 8	0,27 ± 0,03	0,24 ± 0,02	0,07 ± 0,03	1,04 ± 0,59
XIX	28,9 ± 3,2	22,2 ± 2,3	0,0 ± 0,0	15,8 ± 1,0	345 ± 20	0,14 ± 0,02	0,27 ± 0,03	0,21 ± 0,02	26,67 ± 4,51
Общий	2911,3 ± 94,9	1684,8 ± 76,7	96,8 ± 8,6	958,1 ± 43,9	8619 ± 337	8,11 ± 0,36	5,24 ± 0,28	2,27 ± 0,09	32,96 ± 4,60

Интегральный показатель  $Q_{ин}$  (сумма безразмерных величин) образовывается путем суммирования долей вклада класса (нозологии, группы класса) по всем показателям заболеваемости военнослужащих с применением коэффициентов значимости (таблица 4) и определяется на основе следующей свертки относительных значений (формулы 2, 3):

$$Q_{ин} = \sum_{i=1}^n (M_i \times k_i), \sum_{i=1}^n k_i = 10 \quad (2)$$

где  $k_i$  — коэффициент весомости (значимости)  $i$ -го показателя заболеваемости военнослужащих (сумма нормированных значений коэффициентов для удобства восприятия в исследовании равна 10, а не 1);  $n$  — количество показателей заболеваемости военнослужащих срочной службы.

$$Q_{ин} = \sum_{i=1}^9 (M_i \times k_i), \sum_{i=1}^9 k_i = 10 \quad (3)$$

Таблица 4. Уровень показателей заболеваемости военнослужащих по призыву в 2003–2018 гг.

Класс по МКБ-10	Структура, %									Интегральная оценка, % / ранг	Военно-эпидемиологическая оценка, % / ранг [2, 4]
	общая заболеваемость / ранг	первичная заболеваемость / ранг	диспансерное наблюдение / ранг	госпитализация / ранг	трудопотери / ранг	увольняемость (период I) / ранг	увольняемость (период II) / ранг	увольняемость (период III) / ранг	смертность / ранг		
I	1,8 / 9-й	2,3 / 8-й	0,1 / 12–13-й	3,5 / <b>5-й</b>	3,8 / 6-й	1,0 / 13-й	2,1 / 10-й	12,8 / <b>4-й</b>	2,9 / <b>4-й</b>	2,86 / 8-й	2,6 / 8–9-й
II	0,5 / 13-й	0,4 / 13-й	0,1 / 12–13-й	0,5 / 13-й	0,6 / 13-й	1,3 / 11-й	1,3 / 12–13-й	1,8 / 10–13-й	1,2 / 6-й	0,78 / 13-й	0,8 / 13-й
III	0,02 / 15-й	0,02 / 15-й	0,0 / 14–15-й	0,004 / 15-й	0,1 / 15-й	0,4 / 14–15-й	0,8 / 14–15-й	1,8 / 10–13-й	0,0 / —	0,19 / 15-й	0,2 / 15-й
IV	0,2 / 14-й	0,2 / 14-й	2,0 / 9-й	0,1 / 14-й	0,2 / 14-й	1,1 / 12-й	0,8 / 14–15-й	1,8 / 10–13-й	0,0 / —	0,52 / 14-й	0,5 / 14-й
V	1,1 / 11–12-й	1,0 / 12-й	5,3 / <b>5-й</b>	1,4 / 12-й	3,1 / 8-й	35,7 / <b>1-й</b>	28,9 / <b>1-й</b>	14,1 / <b>2-й</b>	0,0 / —	7,03 / 7-й	7,3 / 6–7-й
VI	3,2 / <b>5-й</b>	3,9 / <b>5-й</b>	3,4 / 7-й	1,8 / 9-й	2,7 / 9-й	2,3 / 8-й	3,1 / 9-й	3,5 / 8-й	1,7 / <b>5-й</b>	2,68 / 9-й	2,5 / 10-й
VII	2,9 / 6–7-й	2,8 / 6-й	4,2 / 6-й	1,5 / 11-й	1,6 / 12-й	2,9 / 7-й	1,5 / 11-й	1,8 / 10–13-й	0,0 / —	1,97 / 11-й	1,7 / 11-й
VIII	2,3 / 8-й	2,1 / 9-й	2,4 / 8-й	2,1 / 7-й	2,1 / 11-й	0,4 / 14–15-й	1,3 / 12–13-й	0,4 / 15-й	0,0 / —	1,43 / 12-й	1,2 / 12-й
IX	2,9 / 6–7-й	2,4 / 7-й	28,0 / <b>1-й</b>	2,7 / 6-й	3,5 / 7-й	13,2 / <b>3-й</b>	9,7 / <b>4-й</b>	9,7 / <b>5-й</b>	8,4 / <b>2-й</b>	8,17 / 6-й	8,8 / <b>4-й</b>
X	28,8 / <b>1-й</b>	37,28 / <b>1-й</b>	9,8 / <b>4-й</b>	55,0 / <b>1-й</b>	46,1 / <b>1-й</b>	2,3 / 9-й	3,8 / 8-й	0,9 / 14-й	0,8 / 8-й	22,96 / <b>1-й</b>	18,5 / <b>2-й</b>
XI	23,6 / <b>2-й</b>	17,5 / <b>3-й</b>	20,7 / <b>3-й</b>	6,9 / <b>4-й</b>	7,5 / <b>4-й</b>	19,2 / <b>2-й</b>	13,2 / <b>3-й</b>	21,8 / <b>1-й</b>	0,9 / 7-й	12,69 / <b>3-й</b>	11,4 / <b>3-й</b>
XII	19,3 / <b>3-й</b>	17,6 / <b>2-й</b>	0,7 / 11-й	13,1 / <b>2-й</b>	12,7 / <b>2-й</b>	3,4 / <b>5-й</b>	6,9 / <b>5-й</b>	4,0 / 7-й	0,0 / —	8,76 / <b>5-й</b>	7,3 / 6–7-й
XIII	10,8 / <b>4-й</b>	10,0 / <b>4-й</b>	21,8 / <b>2-й</b>	7,9 / <b>3-й</b>	9,4 / <b>3-й</b>	11,7 / <b>4-й</b>	16,8 / <b>2-й</b>	13,2 / <b>3-й</b>	0,0 / —	9,55 / <b>4-й</b>	8,7 / <b>5-й</b>
XIV	1,48 / 10-й	1,2 / 11-й	1,5 / 10-й	1,9 / 8-й	2,6 / 10-й	3,3 / 6-й	4,6 / 7-й	3,1 / 9-й	3,2 / <b>3-й</b>	2,38 / 10-й	2,6 / 8–9-й
XIX	1,1 / 11–12-й	1,3 / 10-й	0,0 / 14–15-й	1,6 / 10-й	4,0 / <b>5-й</b>	1,8 / 10-й	5,2 / 6-й	9,3 / 6-й	80,9 / <b>1-й</b>	18,03 / <b>2-й</b>	25,9 / <b>1-й</b>
Общий	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

На 3-м этапе осуществляется анализ состояния медицинского обеспечения. По результатам анализа планируются организационные, лечебно-профилактические, санитарно-гигиенические и противоэпидемические мероприятия, направленные на снижение заболеваемости, сохранение, укрепление и восстановление здоровья военнослужащих по призыву.

Вклад в структуру интегральной оценки более 8,5 % внесли 5 классов (таблица 4). Ранги значимости распределились следующим образом: 1-й — болезни органов дыхания (X класс по МКБ-10), 2-й — травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (XIX класс), 3-й — болезни органов пищеварения (XI класс), 4-й — болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (XIII класс), 5-й — болезни кожи и подкожной клетчатки (XII класс). В структуре интегральной оценки ранги значимости нозологий (групп классов) распределились так: 1-й — острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (J00–J06), 2-й — болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (K20–K31), 3-й — травмы, захватывающие несколько областей тела (T00–T07), 4-й — последствия травм, отравлений и других воздействий внешних причин (T90–T98), 5-й — болезни полости рта, слюнных желез и челюстей (K00–K14) (таблица 5).

В предлагаемой интегральной оценке (таблицы 4, 5), в сравнении с военно-эпидемиологической оценкой [1–4], отмечаются изменения структуры за счет дифференцирования коэффициентов значимости к первичной обрабатываемости, госпитализации, увольняемости по состоянию здоровья и смертности. XIX класс, занимающий в структуре смертности 1-е место, в других показателях заболеваемости, кроме трудопотерь, не входит в ведущие ранги.

Применяемая военно-эпидемиологическая оценка повышает вклад смертности по причине травм и болезней в итоговую структуру. Интегральная оценка позволяет конкретизировать вклад болезней и в первую очередь — травм со смертельным исходом, в большинстве своем представляющих случайный и непредвиденный характер, не зависящий от качества и объема медицинского обеспечения (нарушение военнослужащими правил дорожного движения, техники безопасности при эксплуатации вооружения, военной и специальной техники, несчастный случай).

Первичная заболеваемость и госпитализация прямо влияют на увеличение временного неисполнения служебных обязанностей военнослужащими. Интегральная оценка указанных показателей позволит

при планировании медицинского обеспечения определить необходимые лечебно-профилактические мероприятия в отношении военнослужащих.

Дифференцирование увольняемости на I, II и III периоды — важный критерий, позволяющий достоверно оценить нарушение состояния здоровья военнослужащих от момента начала службы. Вклад I периода службы (0–6 месяцев) в структуру общей увольняемости составляет 51,9 % [4, 6]. Необходимо совершенствование медицинского обеспечения подготовки граждан к военной службе и медицинского освидетельствования при призыве со стороны практического здравоохранения, что позволит снизить увольняемость военнослужащих в I периоде службы.

Созданная интегральная оценка оптимизирует влияние различных параметров заболеваемости, точно и достоверно соотносит вклад классов, нозологий (групп класса). С учетом неисполнения служебных обязанностей по причине болезни вклад X класса, в первую очередь острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей (J00–J06) и болезней пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (K20–K31), в интегральную оценку становится наиболее весомым, а вклад нозологий (групп класса) с летальным исходом снижается.

Эффективность использования интегральной оценки основана на методологических принципах:

- научная обоснованность и комплексность — соответствие расчета, оценки и комплексного анализа в динамике современным основам доказательной статистики;
- достоверность — расчеты осуществляются с использованием первичной (непосредственные результаты обработки статистических данных) и вторичной (результаты расчетов по первичным данным), полной и достоверной информации;
- дифференцирование — показатель разработан с учетом дифференцированной оценки параметров заболеваемости;
- доступность и простота — реализация не требует специальной подготовки исполнителей;
- непрерывность и динамичность — возможность проведения расчетов в непрерывном (ежегодном) режиме и анализ нарушения состояния здоровья в динамике;
- репрезентативность — выполняется требование статистики, где надежность выводов зависит от объема исследованной выборки;
- методическое единство — сопоставимость данных, полученных на разных этапах исследования, в разных группах и странах.

Таблица 5. Структура показателей заболеваемости военнослужащих по призыву в 2003–2018 гг. по ведущим нозологиям

Нозология, группа класса (код по МКБ-10)	Структура, %									Интегральная оценка		Военно-эпидемиологическая оценка [2-4]	
	общая заболеваемость	первичная заболеваемость	нуждаемость в диспансерном наблюдении	госпитализация	трудопотери	увальняемость (период I)	увальняемость (период II)	увальняемость (период III)	смертность	структура, %	ранг	структура, %	ранг
Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (J00–J06)	19,94	27,57	0,23	40,68	29,05	0,12	0,19	0,00	0,00	15,18	1-й	11,76	1-й
Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (K20–K31)	2,82	2,40	16,44	2,97	3,73	14,92	10,31	16,74	0,00	5,95	2-й	5,58	4-й
Травмы, захватывающие несколько областей тела (T00–T07)	0,02	0,03	0,00	0,04	0,09	0,12	0,38	0,13	27,37	5,53	3-й	8,27	2-й
Последствия травм, оравлений и других воздействий внешних причин (T90–T98)	0,02	0,02	0,00	0,03	0,06	0,12	0,38	0,22	24,03	4,86	4-й	7,26	3-й
Болезни полости рта, слюнных желез и челюстей (K00–K14)	18,35	12,26	1,54	1,39	1,15	0,00	0,00	0,00	0,00	4,15	5-й	3,47	6-й
Инфекции кожи и подкожной клетчатки (L00–L08)	7,98	8,35	0,42	5,99	5,90	0,12	0,19	0,00	0,00	3,60	6-й	2,88	7-й
Травмы головы (S00–S09)	0,15	0,22	0,00	0,29	0,54	0,12	1,15	1,76	12,99	2,90	7-й	4,16	5-й
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10–I15)	1,46	1,02	18,94	0,88	1,03	2,47	1,91	1,32	0,00	2,84	8-й	2,76	8-й
Другие болезни верхних дыхательных путей (J30–J39)	4,57	4,12	4,37	4,61	4,39	0,37	0,57	0,22	0,00	2,72	9-й	2,29	10-й
Дорсопатии (M40–M54)	2,41	2,01	9,07	1,69	1,66	3,21	1,53	1,32	0,00	2,33	10-й	2,14	11-й
Грипп и пневмония (J10–J18)	1,42	1,96	3,10	3,50	6,51	0,00	0,00	0,00	0,79	2,08	11-й	1,89	15-й

Окончание таблицы 5

Нозология, группа класса (код по МКБ-10)	Структура, %									Интегральная оценка		Военно-эпидемиологическая оценка [2-4]	
	общая заболеваемость	первичная заболеваемость	нуждаемость в диспансерном наблюдении	госпитализация	груднопотери	увальняемость (период I)	увальняемость (период II)	увальняемость (период III)	смертность	структура, %	ранг	структура, %	ранг
Болезни мягких тканей (M60-M79)	4,69	4,35	0,11	3,05	3,04	0,37	1,91	0,00	0,00	2,03	12-й	1,68	17-й
Остеопатии и хондропатии (M80-M94)	0,67	0,70	7,53	1,03	1,74	2,59	5,15	4,85	0,00	2,013	13-й	1,91	14-й
Неврогические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства (F40-F48)	0,85	0,65	4,27	0,76	1,16	7,27	6,68	2,20	0,00	2,011	14-й	2,03	12-й
Расстройства личности и поведения в зрелом возрасте (F60-F69)	0,09	0,12	0,19	0,22	0,86	11,96	7,63	2,20	0,00	1,85	15-й	1,97	13-й
Артропатии (M00-M25)	1,56	1,27	3,45	1,37	1,83	2,47	4,01	3,52	0,00	1,70	16-й	1,57	18-й
Другие болезни сердца (перикардиты, эндокардиты и пр.) (I30-I52)	0,25	0,22	3,56	0,31	0,57	5,67	2,48	2,20	1,76	1,67	17-й	1,84	16-й
Травмы грудной клетки (S20-S29)	0,02	0,03	0,00	0,04	0,08	0,12	0,19	0,44	7,83	1,63	18-й	2,39	9-й
Другие острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей (J20-J22)	1,71	2,26	0,23	3,98	4,49	0,12	0,38	0,13	0,00	1,62	19-й	1,29	20-й
Дерматит и экзема (L20-L30)	2,71	2,32	0,12	2,26	0,02	1,11	1,91	1,32	0,00	1,44	20-й	1,22	22-й
Болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов, не классифицированные в других рубриках (I80-I89)	0,85	0,76	4,99	1,10	1,38	0,74	0,57	0,88	0,00	1,15	21-й	1,05	24-й
Травмы шеи (S10-S19)	0,003	0,005	0,00	0,01	0,02	0,12	0,08	0,00	4,95	1,01	22-й	1,51	19-й
Цереброваскулярные болезни (I60-I69)	0,02	0,02	0,07	0,03	0,06	0,00	0,38	0,44	4,04	0,87	25-й	1,27	21-й
Гломерулярные болезни почек (N00-N08)	0,03	0,04	0,18	0,07	0,14	0,74	1,15	0,44	3,16	0,84	26-й	1,15	23-й

Организационная модель применения интегральной оценки состояния здоровья военнослужащих по призыву включает 2 уровня (рисунок 2).

На 1-м уровне осуществляется интегральная оценка состояния здоровья и со-

вершенствование медицинского обеспечения военнослужащих по призыву в пределах компетенции Министерства обороны.

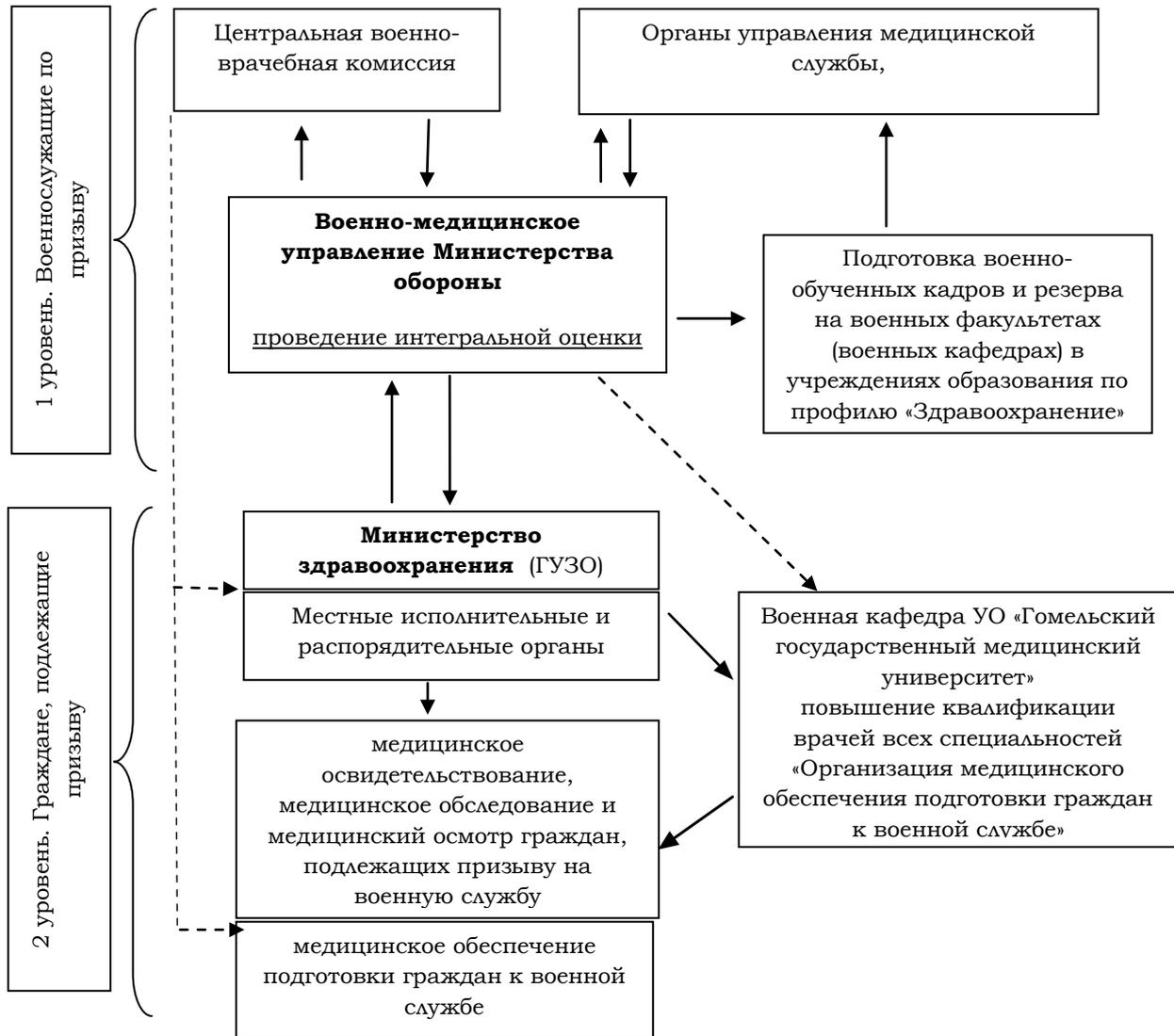


Рисунок 2. Организационная модель применения интегральной оценки состояния здоровья военнослужащих

На 2-м уровне по результатам оценки, анализа и прогноза состояния здоровья военнослужащих по призыву со стороны Министерства обороны осуществляется межведомственное взаимодействие с Министерством здравоохранения при участии местных исполнительных и распорядительных органов по совершенствованию медицинского обеспечения подготовки граждан

к военной службе. Это позволит воздействовать на состояние здоровья допризывников и призывников за счет квалифицированного медицинского обеспечения подготовки граждан к военной службе врачами, прошедшими повышение квалификации в УО «Гомельский государственный медицинский университет».

## Заключение

Разработанный интегральный показатель оптимизирует влияние различных компонентов заболеваемости и достоверно соотносит вклад классов, нозологий в интегральную оценку, что позволяет своевременно, полно и оперативно оценивать качество медицинского обеспечения военнослужащих по призыву.

По результатам проведения научно-исследовательской работы внесены предложения об изменении приказа Министра обороны Республики Беларусь от 4 октября 2017 г. № 1500 «Об утверждении Инструкции о порядке медицинского обеспечения Вооруженных Сил в мирное время» с целью включения интегральной оценки для

определения состояния здоровья военнослужащих.

Внесены предложения о включении интегральной оценки в процесс медицинского обеспечения в государственных органах Республики Беларусь, в которых предусмотрена военная служба по призыву.

Результаты исследования могут быть применены в учебном процессе учреждений высшего образования, осуществляющих обучение по профилю образования «Здравоохранение».

Предложенная организационная модель применения интегральной оценки позволит совершенствовать медицинское обеспечение подготовки граждан к военной службе.

## Список литературы

1. Евдокимов ВИ, Чернов ДА, Сивашенко ПП, Еськов АС. Медико-статистические показатели заболеваемости военнослужащих по призыву Вооруженных Сил Республики Беларусь и Российской Федерации (2003–2016 гг.). Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018;(2):26-50. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2018-0-2-26-50>
2. Евдокимов ВИ, Чернов ДА. О формировании оценки военно-эпидемиологической значимости расстройств здоровья военнослужащих по призыву Вооруженных Сил Республики Беларусь. Военная медицина. 2019;1:2-7.
3. Евдокимов ВИ, Чернов ДА. Роль нозологий в развитии заболеваемости военнослужащих по призыву Вооруженных Сил Республики Беларусь. Военная медицина. 2019;1:23-32.
4. Евдокимов ВИ, Чернов ДА. Увольняемость военнослужащих по призыву из Вооруженных сил Республики Беларусь (2003–2018 гг.): монография. СПб, РФ: Политехника-принт; 2020. 83 с.
5. Евдокимов ВИ, Чернов ДА, Сивашенко ПП, Шамрей ВК. Показатели психической заболеваемости военнослужащих по призыву Вооруженных сил Российской Федерации и Республики Беларусь (2003–2018 гг.): монография. СПб, РФ: Политехника-принт; 2020. 89 с.
6. Чернов ДА, Евдокимов ВИ, Чешик ИА. Показатели увольняемости по состоянию здоровья военнослужащих по призыву из Вооруженных сил Республики Беларусь по периодам службы (2003–2018 гг.). Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2020;(3):52-67. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2020-0-3-52-67>
7. Григорьев СГ, Евдокимов ВИ, Иванов ВВ, Сивашенко ПП, Фелелов ДИ. Медико-статистическая характеристика заболеваемости военнослужащих по призыву Вооруженных Сил Российской Федерации (2007–2016 гг.). Военно-медицинский журнал. 2017;338(10):4-14.
8. Евдокимов ВИ, Мосягин ИГ, Сивашенко ПП, Мухина НА. Анализ медико-статистических показателей заболеваемости военнослужащих по призыву Военно-морского флота и Сухопутных войск Российской Федерации в 2003–2018 гг. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2019;3:15-51. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2019-0-3-15-51>
9. Евдокимов ВИ, Сивашенко ПП, Григорьев СГ. Показатели заболеваемости военнослужащих контрактной службы Вооруженных сил Российской Федерации (2003–2016 гг.): монография. СПб, РФ: Политехника-принт; 2018. 80 с.
10. Евдокимов ВИ, Сивашенко ПП, Григорьев СГ. Показатели заболеваемости офицеров Вооруженных сил Российской Федерации (2003–2016 гг.): монография. СПб, РФ: Политехника-принт; 2018. 80 с.
11. Евдокимов ВИ, Мосягин ИГ, Сивашенко ПП. Сравнение показателей заболеваемости военнослужащих по призыву Военно-морского флота и Сухопутных войск Российской Федерации (2003–2018 гг.): монография. СПб, РФ: Политехника-принт; 2019. 94 с.
12. Евдокимов ВИ, Сивашенко ПП. Сравнительный анализ увольняемости по состоянию здоровья военнослужащих Военно-морского флота и других видов и родов войск Вооруженных Сил Российской Федерации в 2003–2018 гг. Морская медицина. 2019;5(4):44-65. <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2019-5-4-44-65>
13. Шамрей ВК, Евдокимов ВИ, Сивашенко ПП, Григорьев СГ, Лобачев АВ, Фелелов ДИ. Показатели психического здоровья военнослужащих, проходивших военную службу по призыву в 2003–2016 гг. Военно-медицинский журнал. 2017;338(11):10-18.
14. Шейн ВС, Кузь ИВ, Тарасов ЮА, Соколова НВ. Основные понятия, определения и термины военно-медицинской статистики, методика составления медицинских донесений и отчетов. Сообщение 1. Военная медицина. 2007;1:19-23.
15. Шейн ВС, Кузь ИВ, Тарасов ЮА, Соколова НВ. Основные понятия, определения и термины военно-медицинской статистики, методика составления медицинских донесений и отчетов. Сообщение 2. Военная медицина. 2007;2:9-15.
16. Кириенко ВВ. Прикладная социология в маркетинговых исследованиях : пособие по одноименному курсу для студентов специальности 1-26 02 03 "Маркетинг" дневной и заочной форм обучения. Гомель, Беларусь: ГГТУ им. П. О. Сухого; 2013. 84 с.
17. Григорьев ВГ. К вопросу применения индексных показателей в оценке здоровья военнослужащих.

Известия Российской Военно-медицинской академии. 2019;1(1):108-110.

18. Сивашченко ПП, Иванов ВВ, Григорьев СГ, Барановский АМ. Новые подходы к комплексной оценке состояния здоровья военнослужащих. Военно-медицинский журнал. 2013;334(5):13-18.

19. Сивашченко ПП, Борисов ДН. Использование комплексных подходов для оценки состояния здоровья военнослужащих по контракту. Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2018;19(4):1119-1130.

20. Каралаш ЕА, Михеева ЕА. Значение показателей нетрудоспособности и неэффективности использования личного состава по причине болезни для выбора наиболее актуальных профилактических мероприятий с целью сохранения и укрепления здоровья военнослужащих и поддержания боеспособности части. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2019;1(1):199-202.

## References

1. Evdokimov VI, Chernov DA, Sivashchenko PP, Es'kov AS. Mediko-statisticheskie pokazateli zaboлеваemosti voennosluzhashchikh po prizvyvu Vooruzhennykh Sil Respubliki Belarus' i Rossiyskoy Federatsii (2003–2016 gg.). Mediko-Biologicheskie i Sotsial'no-Psikhologicheskie Problemy Bezopasnosti v Chrezvychaynykh Situatsiyakh. 2018;(2):26-50. (in Russ.). <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2018-0-2-26-50>

2. Evdokimov VI, Chernov DA. O formirovaniі otsenki voenno-epidemiologicheskoy znachimosti rastroystv zdorov'ya voennosluzhashchikh po prizvyvu Vooruzhennykh Sil Respubliki Belarus'. Voennaya Meditsina. 2019;1:2-7.

3. Evdokimov VI, Chernov DA. Rol' nozologiy v razvitiі zaboлеваemosti voennosluzhashchikh po prizvyvu Vooruzhennykh Sil Respubliki Belarus'. Voennaya Meditsina. 2019;1:23-32. (in Russ.)

4. Evdokimov VI, Chernov DA. Uvol'nyaemost' voennosluzhashchikh po prizvyvu iz Vooruzhennykh sil Respubliki Belarus' (2003–2018 gg.): monografiya. SPb, RF: Politekhniko-print; 2020. 83 p. (in Russ.)

5. Evdokimov VI, Chernov DA, Sivashchenko PP, Shamrey VK. Pokazateli psikhicheskoy zaboлеваemosti voennosluzhashchikh po prizvyvu Vooruzhennykh sil Rossiyskoy Federatsii i Respubliki Belarus' (2003–2018 gg.): monografiya. SPb, RF: Politekhniko-print; 2020. 89 p. (in Russ.)

6. Chernov DA, Evdokimov VI, Cheshik IA. Pokazateli uvol'nyaemosti po sostoyaniyu zdorov'ya voennosluzhashchikh po prizvyvu iz Vooruzhennykh sil Respubliki Belarus' po periodam sluzhby (2003–2018 gg.). Mediko-Biologicheskie i Sotsial'no-Psikhologicheskie Problemy Bezopasnosti v Chrezvychaynykh Situatsiyakh. 2020;(3):52-67. (in Russ.). <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2020-0-3-52-67>

7. Grigor'ev SG, Evdokimov VI, Ivanov VV, Sivashchenko PP, Fefelov DI. Mediko-statisticheskaya kharakteristika zaboлеваemosti voennosluzhashchikh po prizvyvu Vooruzhennykh Sil Rossiyskoy Federatsii (2007–2016 gg.). Voennno-Meditsinskiy Zhurnal. 2017;338(10):4-14. (in Russ.)

8. Evdokimov VI, Mosyagin IG, Sivashchenko PP, Mukhina NA. Analiz mediko-statisticheskikh pokazateley zaboлеваemosti voennosluzhashchikh po prizvyvu Voennomorskogo flota i Sukhoputnykh voysk Rossiyskoy Federatsii v 2003–2018 gg. Mediko-Biologicheskie i Sotsial'no-Psikhologicheskie Problemy Bezopasnosti v Chrezvychaynykh Situatsiyakh. 2019;3:15-51. (in Russ.). <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2019-0-3-15-51>

9. Evdokimov VI, Sivashchenko PP, Grigor'ev SG. Pokazateli zaboлеваemosti voennosluzhashchikh kontraktnoy sluzhby Vooruzhennykh sil Rossiyskoy Federatsii (2003–2016 gg.): monografiya. SPb, RF: Politekhniko-print; 2018. 80 p. (in Russ.)

10. Evdokimov VI, Sivashchenko PP, Grigor'ev SG. Pokazateli zaboлеваemosti ofitserov Vooruzhennykh sil

Rossiyskoy Federatsii (2003–2016 gg.): monografiya. SPb, RF: Politekhniko-print; 2018. 80 p. (in Russ.)

11. Evdokimov VI, Mosyagin IG, Sivashchenko PP. Sravnenie pokazateley zaboлеваemosti voennosluzhashchikh po prizvyvu Voennomorskogo flota i Sukhoputnykh voysk Rossiyskoy Federatsii (2003–2018 gg.): monografiya. SPb, RF: Politekhniko-print; 2019. 94 p. (in Russ.)

12. Evdokimov VI, Sivashchenko PP. Sravnitel'nyy analiz uvol'nyaemosti po sostoyaniyu zdorov'ya voennosluzhashchikh Voennomorskogo flota i drugikh vidov i rodov voysk Vooruzhennykh Sil Rossiyskoy Federatsii v 2003–2018 gg. Morskaya Meditsina. 2019;5(4):44-65. (in Russ.). <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2019-5-4-44-65>

13. Shamrey VK, Evdokimov VI, Sivashchenko PP, Grigor'ev SG, Lobachev AV, Fefelov DI. Pokazateli psikhicheskogo zdorov'ya voennosluzhashchikh, prokhodivshikh voennuyu sluzhbu po prizvyvu v 2003–2016 gg. Voennno-Meditsinskiy Zhurnal. 2017;338(11):10-18. (in Russ.)

14. Sheyn BC, Kul' IV, Tarasov YuA, Sokolova NV. Osnovnye ponyatiya, opredeleniya i terminy voenno-meditsinskoy statistiki, metodika sostavleniya meditsinskikh doneseniy i otchetov. Soobshchenie 1. Voennaya Meditsina. 2007;1:19-23. (in Russ.)

15. Sheyn BC, Kul' IV, Tarasov YuA, Sokolova NV. Osnovnye ponyatiya, opredeleniya i terminy voenno-meditsinskoy statistiki, metodika sostavleniya meditsinskikh doneseniy i otchetov. Soobshchenie 2. Voennaya Meditsina. 2007;2:9-15. (in Russ.)

16. Kirienko VV. Prikladnaya sotsiologiya v marketingovykh issledovaniyakh : posobie po odnoimennomu kursu dlya studentov spetsial'nosti 1-26 02 03 "Marketing" dnevnoy i zaочноy form obucheniya. Gomel', Belarus': GGTU im. P. O. Sukhogo; 2013. 84 p.

17. Grigor'ev VG. K voprosu primeneniya indeksnykh pokazateley v otsenke zdorov'ya voennosluzhashchikh. Izvestiya Rossiyskoy Voennno-Meditsinskoy Akademii. 2019;1(1):108-110. (in Russ.)

18. Sivashchenko PP, Ivanov VV, Grigor'ev SG, Baranovskiy AM. Novye podkhody k kompleksnoy otsenke sostoyaniya zdorov'ya voennosluzhashchikh. Voennno-Meditsinskiy Zhurnal. 2013;334(5):13-18. (in Russ.)

19. Sivashchenko PP, Borisov DN. Ispol'zovanie kompleksnykh podkhodov dlya otsenki sostoyaniya zdorov'ya voennosluzhashchikh po kontraktu. Medline.ru. Rossiyskiy Biomeditsinskiy Zhurnal. 2018;19(4):1119-1130. (in Russ.)

20. Karalash EA, Mikheeva EA. Znachenie pokazateley netrudospobnosti i neeffektivnosti ispol'zovaniya lichnogo sostava po prichine bolezni dlya vybora naibolee aktual'nykh profilakticheskikh meropriyatiy s tsel'yu sokhraneniya i ukrepleniya zdorov'ya voennosluzhashchikh i podderzhaniya boespobnosti chasti. Izvestiya Rossiyskoy Voennno-Meditsinskoy Akademii. 2019;1(1):199-202. (in Russ.)

### **Информация об авторе / Information About the Author**

**Чернов Денис Анатольевич**, начальник военной кафедры УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5797-0118>, e-mail: [chernov\\_denis78@mail.ru](mailto:chernov_denis78@mail.ru)

**Denis A. Chernov**, Head of the Military Department of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5797-0118>, e-mail: [chernov\\_denis78@mail.ru](mailto:chernov_denis78@mail.ru)

### **Автор, ответственный за переписку / Corresponding author**

**Чернов Денис Анатольевич**  
e-mail: [chernov\\_denis78@mail.ru](mailto:chernov_denis78@mail.ru)

**Denis A. Chernov**  
e-mail: [chernov\\_denis78@mail.ru](mailto:chernov_denis78@mail.ru)

*Received / Поступила в редакцию 08.02.2021*

*Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021*

*Accepted / Принята к публикации 19.03.2021*

УДК 612.766.1:612.1

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

## Влияние физической нагрузки на показатели сердечно-сосудистой системы студентов с различными типами саморегуляции кровообращения

© С. Н. Мельник, Л. А. Белая

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить показатели сердечно-сосудистой системы студентов медицинского вуза в зависимости от типа саморегуляции кровообращения при физических нагрузках.

**Материал и методы.** Обследовано 58 студентов, средний возраст которых составил  $19 \pm 1,13$  года. В ходе исследования проводилась запись электрокардиограммы (ЭКГ), регистрировались показатели центральной гемодинамики, а также определялись систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений. У студентов с разными типами саморегуляции кровообращения (ТСК) (сердечный, сердечно-сосудистый и сосудистый) проведено сравнение показателей сердечно-сосудистой системы (ССС) при физической нагрузке.

**Результаты.** Выявлена динамика электрокардиографических и реографических показателей при физической нагрузке, выражающаяся в чрезмерной активации энергетических ресурсов, напряжении функционирования ССС юношей с сердечным ТСК, что обеспечивает адаптацию к кратковременным воздействиям возмущающих факторов внешней среды. Наоборот, сосудистый ТСК является наиболее экономичным, и ССС этого типа обладает большим диапазоном мобилизации функции на длительно действующие физические нагрузки.

**Заключение.** Установлены статистически значимые различия показателей сердечно-сосудистой системы у студентов с разными типами саморегуляции кровообращения при физической нагрузке.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая система, студенты, тип саморегуляции кровообращения, физическая нагрузка.

**Вклад авторов:** Мельник С.Н., Белая Л.А.: концепция и дизайн исследования, получение оригинальных данных, сбор материала, обсуждение полученных результатов, статистическая обработка данных, редактирование, проверка критически важного содержания, обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Мельник СН, Белая ЛА. Влияние физической нагрузки на показатели сердечно-сосудистой системы студентов с различными типами саморегуляции кровообращения. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(1):138–145. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-18>

## Influence of physical exercise on cardiovascular parameters in students with different types of blood flow autoregulation

© Svetlana N. Melnik, Lyudmila A. Belaya

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Objective:** to assess cardiovascular parameters in medical students depending on the type of blood flow autoregulation during physical exercise.

**Material and methods.** We examined 58 students whose average age was  $19 \pm 1.13$  years. During the examination, we recorded electrocardiograms (ECG), registered the parameters of central hemodynamics and determined systolic and diastolic blood pressure and heart rate. We performed the comparison of the parameters of the cardiovascular system (CVS) in students with different types of blood flow autoregulation (BFA) (cardiac, cardiovascular and vascular) during physical exercise.

**Results.** The study has identified the dynamics of electrocardiographic and rheographic parameters during physical exercise expressed in excessive activation of energy resources and strain of the CVS functioning in young men with the cardiac type of BFA, which provides adaptation to short-term effects of disturbing environmental factors. On the contrary, the vascular type of BFA is the most economical, and this type of CVS has a wide range of the function mobilization to long-term physical activity.

**Conclusion.** The study has found statistically significant differences in the cardiovascular parameters in the students with different types of blood flow autoregulation during physical activity.

**Key words:** cardiovascular system, students, type of blood flow autoregulation, physical activity.

**Author contributions:** research concept and design, obtaining experimental data collecting material, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**For citation:** Melnik SN, Belaya LA. Influence of physical exercise on cardiovascular parameters in students with different types of blood flow autoregulation. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(1):138–145. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-18>

## Введение

Здоровье студенческой молодежи — это состояние полного физического, духовного и социального благополучия, способствующее наиболее полноценному участию в различных видах общественной трудовой деятельности, а не только отсутствие болезней и физических дефектов [1–3].

В период обучения в вузе студенты испытывают влияние целого комплекса факторов, оказывающих отрицательное воздействие на состояние их здоровья, это, в частности, стрессовые ситуации, связанные с успеваемостью, трудности с материальной обеспеченностью и как следствие — необходимость совмещать учебу с работой, частые нарушения режима труда, отдыха и питания, значительная гиподинамия [4]. Вследствие этого состояние здоровья студенческой молодежи вызывает ряд опасений у медиков и педагогов [5].

Установлено, что рост заболеваемости студентов происходит на основе заметного снижения общего уровня их физического развития, что отрицательно сказывается на эффективности учебного процесса, а в дальнейшем — и на трудовой деятельности [6].

Переносимость физических нагрузок отражает функциональное состояние организма и прежде всего — состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) [7].

Сердечно-сосудистая система отвечает за транспортировку крови, а следовательно, кислорода и питательных веществ ко всем тканям и органам. Точно так же ССС облегчает выведение продуктов метаболизма, таких как углекислый газ. Кроме того, она участвует в распределении тепла, что очень важно при длительных физических нагрузках [9–11].

Тип саморегуляции кровообращения является одним из информативных интегральных показателей, отражающих особенности адаптивно-приспособительных реакций организма человека. В норме у здоровых

людей установлено наличие трех типов саморегуляции кровообращения: сердечного, сосудистого и сердечно-сосудистого, которые позволяют оценить уровень напряжения в регуляции ССС [12–15].

## Цель исследования

Оценить показатели сердечно-сосудистой системы студентов медицинского вуза в зависимости от типа саморегуляции кровообращения при физических нагрузках.

## Материал и методы

Обследовано 58 юношей 2-го курса медицинского университета, средний возраст которых составил  $19 \pm 1,13$  года. С помощью общепринятых методов определяли САД — в мм рт. ст., ДАД — в мм рт. ст., ЧСС — ударов/мин. Биологическая активность миокарда изучалась с использованием 12-канального портативного электрокардиографа «Альтоник-06» (РБ) с последующей автоматической (P, Q, R, S, T, R-R, PQ, QRS, QT, QTc) обработкой полученных данных. Электрокардиограмма записывалась в 12 стандартных отведениях. Используя цифровую компьютерную систему «Импекард» (РНПЦ «Кардиология», ИМО «Импекард», РБ), методом грудной тетраполярной реографии (импедансной кардиографии) регистрировали показатели центральной гемодинамики: общее периферическое сопротивление (ОПС,  $1200\text{--}1900$  дин  $\text{с см}^{-5}$ ), ударный объем (УО,  $60\text{--}100$  мл), минутный объем крови (МО,  $4,5\text{--}6,5$  л/мин), сердечный индекс (СИ,  $2,2\text{--}3,7$  л/(мин  $\text{м}^2$ )). Тип саморегуляции кровообращения определяется по формуле ТСК = (ДАД/ЧСС)  $\times 100$  и разделяется на 3 вида: сердечно-сосудистый (ТСК от 90 до 110 усл. ед.), сосудистый (ТСК  $>110$  усл. ед.), сердечный (ТСК  $< 90$  усл. ед.). В соответствии с этим все обследуемые студенты были разделены на три группы: с сердечно-сосудистым

ТСК — 24 человека, с сосудистым — 23 человека и с сердечным — 11 человек.

В качестве индикаторов энергопотенциала и функциональных возможностей миокарда были рассчитаны физиологические индексы: показатель внешней работы миокарда (ВРМ), индекс напряжения миокарда (ИНМ) и критерий эффективности миокарда (КЭМ).

Показатели сердечно-сосудистой системы исследовали в состоянии покоя и после физической нагрузки. Физическая нагрузка представляла собой 20 приседаний за 30 секунд с вытянутыми вперед руками.

Так как, согласно критерию Колмогорова — Смирнова, полученные данные подчинялись закону нормального распределения, они были представлены в виде ( $M \pm SD$ ), где  $M$  — среднее арифметическое,  $SD$  — стандартное отклонение, а при сравнении показателей в изучаемых группах использовался критерий Стьюдента ( $t$ -test). Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 7.0. Результаты анализа считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  [8].

## Результаты и обсуждение

В результате исследований было установлено, что сердечно-сосудистый ТСК характерен для 41,4 % обследованных студентов. Анализ полученных результатов выявил, что у молодых людей этой группы показатели ЭКГ (длительность и высота зубцов P, Q, R, S, T, длительность интервалов PQ, QT, QTc, R-R, длина комплекса QRS) колебались в пределах нормальных значений (таблица 1).

Таблица 1. Влияние физической нагрузки на электрокардиографические показатели у студентов с сердечно-сосудистым типом саморегуляции кровообращения ( $M \pm SD$ )

Показатели	Сердечно-сосудистый ТСК	
	исходное состояние	после нагрузки
ЧСС, ударов/мин	69,04 ± 8,08	78,79 ± 12,62*
P, с	0,104 ± 0,011	0,106 ± 0,011
R-R, с	0,87 ± 0,10	0,75 ± 0,19*
PQ, с	0,16 ± 0,02	0,16 ± 0,01
QRS, с	0,09 ± 0,01	0,09 ± 0,01
QT, с	0,38 ± 0,02	0,36 ± 0,02*
QTc, с	0,37 ± 0,02	0,34 ± 0,08*

\* статистически значимо по сравнению с исходным состоянием ( $p < 0,05$ )

Сердечный ТСК среди обследуемых студентов наблюдался реже всего и отмечался у 18,9 % юношей. Исследуемые электрокардиографические показатели у них были нормальными. Тем не менее, при сравнении групп

выявлено, что юноши с сердечным ТСК по сравнению со студентами с сердечно-сосудистым ТСК имели значимо большее значение ЧСС ( $p < 0,001$ ), в связи с этим у них были значимо укорочены интервалы ЭКГ: R-R ( $p < 0,01$ ), QT ( $p < 0,01$ ), QTc ( $p < 0,01$ ) (таблица 2).

Таблица 2. Влияние физической нагрузки на электрокардиографические показатели у студентов с сердечным типом саморегуляции кровообращения ( $M \pm SD$ )

Показатели	Сердечный ТСК	
	исходное состояние	после нагрузки
ЧСС, ударов/мин	82,09 ± 12,86#	90,55 ± 16,80#
P, с	0,102 ± 0,008	0,113 ± 0,016*
R-R, с	0,74 ± 0,11#	0,68 ± 0,13
PQ, с	0,16 ± 0,01	0,17 ± 0,02
QRS, с	0,09 ± 0,01	0,09 ± 0,01
QT, с	0,35 ± 0,03#	0,34 ± 0,04
QTc, с	0,34 ± 0,03#	0,33 ± 0,03

# статистически значимо по сравнению с сердечно-сосудистым типом ( $p < 0,05$ ); \* статистически значимо по сравнению с исходным состоянием ( $p < 0,05$ )

Сосудистый ТСК был выявлен у 39,7 % молодых людей медицинского вуза. Все изучаемые показатели ЭКГ у студентов этой группы, как и у студентов других групп, колебались в пределах нормальных значений. При анализе полученных результатов сравнения студентов с сосудистым и сердечно-сосудистым ТСК значимых различий не выявлено. Однако при сравнении молодых людей с сосудистым и сердечным ТСК, обнаружены различия в состоянии сердечно-сосудистой системы, выражающиеся в значимом увеличении ЧСС ( $p = 0,03$ ), повышении амплитуды зубца P ( $p = 0,03$ ), укорочении интервалов R-R ( $p < 0,01$ ), QT ( $p < 0,01$ ) QTc ( $p < 0,01$ ) (таблица 3), у юношей с сердечным ТСК по сравнению со сверстниками с сосудистым ТСК.

Таблица 3. Влияние физической нагрузки на электрокардиографические показатели у студентов с сосудистым типом саморегуляции кровообращения ( $M \pm SD$ )

Показатели	Сердечный ТСК	
	исходное состояние	после нагрузки
ЧСС, ударов/мин	82,09 ± 12,86#	90,55 ± 16,80#
P, с	0,102 ± 0,008	0,113 ± 0,016*
R-R, с	0,74 ± 0,11#	0,68 ± 0,13
PQ, с	0,16 ± 0,01	0,17 ± 0,02
QRS, с	0,09 ± 0,01	0,09 ± 0,01
QT, с	0,35 ± 0,03#	0,34 ± 0,04
QTc, с	0,34 ± 0,03#	0,33 ± 0,03

# статистически значимо по сравнению с сердечно-сосудистым типом ( $p < 0,05$ ); \* статистически значимо по сравнению с исходным состоянием ( $p < 0,05$ )

При изучении показателей центральной гемодинамики выявлено, что студенты с сердечно-сосудистым ТСК характеризовались нормальными величинами УО, МО, СИ, ОПС, показатели артериального давления у них также были нормальными. Величина ВРМ у юношей данной группы в среднем составила  $6,42 \pm 0,49$  усл. ед., ИНМ —  $8,79 \pm 8,80$  усл. ед., КЭМ —  $0,75 \pm 0,10$  усл. ед. (таблица 4).

Таблица 4. Влияние физической нагрузки на показатели системной гемодинамики и функциональные индексы у студентов с сердечно-сосудистым типом саморегуляции кровообращения ( $M \pm SD$ )

Показатели	Сердечный ТСК	
	исходное состояние	после нагрузки
УО, мл	$64,78 \pm 5,70$	$64,87 \pm 10,54$
МО, л/мин	$5,12 \pm 0,49$	$6,86 \pm 1,45^*$
СИ, л/(мин м <sup>2</sup> )	$2,63 \pm 0,34$	$3,53 \pm 0,84^*$
ОПС, дин <sup>х</sup> с × см <sup>-5</sup>	$1498,91 \pm 150,65$	$1255,07 \pm 369,07^*$
САД, мм рт. ст.	$126,54 \pm 10,62$	$137,00 \pm 17,08^*$
ДАД, мм рт. ст.	$80,04 \pm 8,26$	$84,71 \pm 11,99$
ВРМ, усл. ед.	$6,42 \pm 0,49$	$6,87 \pm 1,08$
ИНМ, усл. ед.	$8,79 \pm 8,80$	$10,88 \pm 2,68^*$
КЭМ, усл. ед.	$0,75 \pm 0,10$	$0,66 \pm 0,14^*$

\* статистически значимо по сравнению с исходным состоянием ( $p < 0,05$ )

Молодые люди с сердечным ТСК характеризовались сниженным значением ОПС, остальные исследуемые гемодинамические показатели у них соответствовали норме (таблица 5).

Анализ показателей центральной гемодинамики при сравнении студентов с сердечным и сердечно-сосудистым ТСК показал, что, несмотря на то, что величина УО незначительно отличалась у молодых людей сравниваемых групп, МО и СИ были значимо выше ( $p < 0,001$ ), а ОПС — значимо ниже ( $p < 0,001$ ) у юношей с сердечным ТСК. Различия в величинах артериального давления у юношей с сердечным ТСК по сравнению со сверстниками с сердечно-сосудистым ТСК были незначительными (таблицы 4, 5).

Таблица 5. Влияние физической нагрузки на показатели системной гемодинамики и функциональные индексы у студентов с сердечным типом саморегуляции кровообращения ( $M \pm SD$ )

Показатели	Сердечный ТСК	
	исходное состояние	после нагрузки
УО, мл	$68,91 \pm 9,56$	$72,89 \pm 11,40^{\#}$
МО, л/мин	$6,66 \pm 0,85^{\#}$	$8,56 \pm 2,62^{*}$
СИ, л/(мин м <sup>2</sup> )	$3,28 \pm 0,54^{\#}$	$4,24 \pm 1,44^*$
ОПС, дин <sup>х</sup> с × см <sup>-5</sup>	$1080,96 \pm 130,48^{\#}$	$1059,50 \pm 526,16$
САД, мм рт. ст.	$121,18 \pm 21,54$	$139,55 \pm 17,95^*$
ДАД, мм рт. ст.	$74,09 \pm 12,10$	$78,82 \pm 13,54$
ВРМ, усл. ед.	$6,45 \pm 1,17$	$7,54 \pm 1,20^*$
ИНМ, усл. ед.	$9,94 \pm 2,34$	$12,75 \pm 3,38^*$
КЭМ, усл. ед.	$0,67 \pm 0,14$	$0,62 \pm 0,12$

<sup>#</sup> статистически значимо по сравнению с сердечно-сосудистым типом ( $p < 0,05$ ); \* статистически значимо по сравнению с исходным состоянием ( $p < 0,05$ )

Величины ИНМ и ВРМ значимо не различались у молодых людей сравниваемых групп, однако величина КЭМ имела тенденцию к уменьшению у студентов с сердечным ТСК по сравнению со студентами с сердечно-сосудистым ТСК (соответственно,  $0,67 \pm 0,14$  усл. ед. и  $0,75 \pm 0,10$  усл. ед.) ( $p = 0,07$ ), что указывает на некоторое снижение эффективности работы миокарда у юношей данной группы (таблица 5).

У обследованных студентов с сосудистым ТСК было выявлено снижение величин МО, СИ по сравнению с нормальными значениями, значения остальных исследуемых показателей колебались в пределах нормы. При сравнении молодых людей с сосудистым и сердечно-сосудистым ТСК, изменений в показателях ЭКГ, как уже отмечалось, не выявлено, однако у первых по сравнению со вторыми были значимо повышены САД ( $p < 0,05$ ), ДАД ( $p < 0,05$ ), ОПС ( $p < 0,0001$ ) и снижены МО ( $p < 0,0001$ ), СИ ( $p < 0,0001$ ). Различия значений ВРМ, ИНМ и КЭМ у юношей сравниваемых групп были незначимыми (таблица 6).

Анализируя полученные результаты у студентов с сердечным и сосудистым ТСК, мы обнаружили различия в состоянии центральной гемодинамики, выражающиеся в

значимом повышении МО ( $p < 0,0001$ ), СИ ( $p < 0,0001$ ), значимом снижении ОПС ( $p < 0,0001$ ), САД ( $p < 0,001$ ), ДАД ( $p < 0,001$ ) и тенденцией к снижению КЭМ ( $p = 0,06$ ) у студентов с сердечным ТСК в сравнении с юношами с сосудистым ТСК (таблицы 5, 6).

Таблица 6. Влияние физической нагрузки на показатели системной гемодинамики и функциональные индексы у студентов с сосудистым типом саморегуляции кровообращения ( $M \pm SD$ )

Показатели	Сердечный ТСК	
	исходное состояние	после нагрузки
УО, мл	63,13 ± 5,81	66,17 ± 8,50
МО, л/мин	4,27 ± 0,48*	6,13 ± 1,11*
СИ, л/(мин м <sup>2</sup> )	2,17 ± 0,30*	3,13 ± 0,66*
ОПС, дин× с × см <sup>-5</sup>	1903,93 ± 258,05*	1426,77 ± 306,49*
САД, мм рт. ст.	132,48 ± 9,17*	144,39 ± 21,16*
ДАД, мм рт. ст.	84,30 ± 6,63*	86,96 ± 10,95
ВРМ, усл. ед.	6,58 ± 0,59	7,34 ± 1,22*
ИНМ, усл. ед.	8,80 ± 1,67	10,54 ± 2,31*
КЭМ, усл. ед.	0,77 ± 0,15	0,72 ± 0,15

# статистически значимо по сравнению с сердечно-сосудистым типом ( $p < 0,05$ ); \* статистически значимо по сравнению с исходным состоянием ( $p < 0,05$ )

Исследования показали, что физическая нагрузка привела к изменению показателей ЭКГ у студентов всех исследуемых групп ТСК. Так, у юношей с сердечно-сосудистым ТСК наблюдалось значимое увеличение — на 14 % ЧСС ( $p < 0,01$ ) и как следствие — значимое укорочение интервалов: на 14 % интервала R-R ( $p < 0,01$ ), на 5 % интервала QT ( $p = 0,04$ ) и на 8 % интервала QTc ( $p = 0,03$ ) после физической нагрузки по сравнению с состоянием покоя (таблица 1).

У молодых людей с сердечным ТСК применяемая нагрузочная проба меньше всего сказалась на электрокардиографических показателях, привнося лишь к значимому — на 11 % удлинению зубца P ( $p < 0,05$ ) и тенденции к повышению ЧСС ( $p = 0,08$ ), без значимых изменений других показателей ЭКГ по сравнению с показателями, исследуемыми в состоянии покоя. Удлинение зубца P может указывать

на замедление проведения электрического импульса по предсердиям (таблица 2).

Изменение показателей ЭКГ у студентов с сосудистым ТСК под влиянием физической нагрузки было сходным с выявленными у студентов с сердечно-сосудистым ТСК, это выражалось в значимом повышении — на 10 % ЧСС ( $p = 0,04$ ), а также укорочении на 7 % интервала R-R ( $p < 0,05$ ). Анализ интервала QT показал, что после нагрузки значимых изменений данного интервала у студентов не отмечалось ( $p > 0,05$ ). Однако исследование корригирующего относительно ЧСС интервала QT-QTc выявило значимое укорочение его на 5 % ( $p = 0,04$ ). Значимых изменений интервалов PQ и QRS не наблюдалось ( $p > 0,05$ ) (таблица 3).

У юношей с сердечно-сосудистым ТСК после нагрузки по сравнению с исходным состоянием выявлено значимое увеличение — на 34 % МО ( $p < 0,0001$ ) и на 34 % — СИ ( $p < 0,0001$ ), а также значимое снижение — на 16 % ОПС ( $p < 0,05$ ). Кроме того, отмечалось значимое повышение — на 8 % САД ( $p = 0,04$ ) (таблица 4).

При анализе индексных показателей миокарда у молодых людей после нагрузочной пробы было установлено, что у обследуемых студентов данной группы ТСК значимо увеличился ИНМ — на 24 % ( $p < 0,01$ ), уменьшился КЭМ — на 12 % ( $p = 0,02$ ) (увеличение напряжения миокарда, снижение эффективности его работы) и наблюдалась тенденция к увеличению ВРМ ( $p = 0,06$ ) по сравнению с исходным состоянием (таблица 4).

Таким образом, у студентов с сердечно-сосудистым ТСК выявлено увеличение кровотока, связанное с увеличением насосной функции сердца и уменьшением ОПС. Прослеживаемая динамика указывает на то, что у юношей данного типа под действием физической нагрузки происходит увеличение расхода энергоресурсов миокардом и напряжение его работы, а также существенная активация адаптационных механизмов.

Изменение показателей центральной гемодинамики у студентов с сердечным ТСК под влиянием физической нагрузки несколько отличалось от такового у студентов с сердечно-сосудистым ТСК. Так, после нагрузки у них также выявлено значимое увеличение — на 29 % МО ( $p = 0,03$ ), на 29 % — СИ ( $p < 0,05$ ), на 15 % — САД ( $p = 0,04$ ), однако без значимых изменений ОПС по сравнению с состоянием покоя (таблица 5).

Функциональные индексы у студентов данной группы ТСК после нагрузки изменились следующим образом: значимо увеличилась ВРМ — на 17 % ( $p = 0,04$ ), повысился ИНМ — на 28 % ( $p = 0,03$ ), а изменения КЭМ были незначимыми (таблица 5).

Такие изменения гемодинамики вызывают на напряженную работу миокарда, что может быть связано с высокой активностью симпатико-адреналовой системы и как следствие — чрезмерной активацией сердечной деятельности и неэкономным режимом его работы.

Обследуемые молодые люди с сосудистым ТСК характеризовались изменением следующих показателей системной гемодинамики при воздействии физической нагрузки по сравнению с исходным состоянием: значимым увеличением МО — на 44 % ( $p < 0,0001$ ), СИ — на 44 % ( $p < 0,0001$ ), повышением САД — на 9 % ( $p = 0,02$ ) и снижением ОПС — на 25 % ( $p < 0,0001$ ) (таблица 6).

После нагрузки отмечались следующие значимые различия по сравнению с состоянием покоя функциональных индексов миокарда: повышение ВРМ на 12 % ( $p < 0,01$ ) и ИНМ — на 20 % ( $p < 0,01$ ). Изменения КЭМ, как и у студентов с сердечным ТСК, были незначительными (таблица 6).

При сравнении изучаемых показателей ССС у молодых людей с сердечным и сосудистым ТСК после нагрузочной пробы значимых различий не наблюдалось. Однако у молодых людей с сердечным ТСК после физической нагрузки были значимо увеличены частота сердечных сокращений ( $p < 0,05$ ), ударный ( $p < 0,05$ ) и минутный ( $p < 0,05$ ) объемы крови по сравнению с соответствующими показателями центральной гемодинамики у юношей как с сердечно-сосудистым, так и сосудистым ТСК.

## Заключение

В результате анализа исследуемых показателей сердечно-сосудистой системы при физической нагрузке у юношей, обучающихся в медицинском вузе и имеющих различные типы саморегуляции кровообращения, установлено:

1. Физическая нагрузка приводила к изменениям показателей сердечно-сосудистой системы студентов всех трех групп. При этом у лиц с сердечно-сосудистым и сосудистым типами саморегуляции кровообращения повышалась частота сердечных сокращений ( $p < 0,05$ ), укорачивались интервалы R-R ( $p < 0,01$ ) и QTc ( $p < 0,05$ ), увеличивались значения минутного объема крови ( $p < 0,0001$ ), сердечного индекса ( $p < 0,0001$ ), систолического артериального давления ( $p < 0,05$ ), индекса напряжения миокарда ( $p < 0,01$ ), уменьшалось общее периферическое сопротивление ( $p < 0,05$ ) по сравнению с состоя-

нием покоя. Значимых различий при сравнении исследуемых показателей у студентов данных групп после нагрузочной пробы не наблюдалось.

2. Влияние физической нагрузки на сердечно-сосудистую систему у юношей с сердечным типом саморегуляции кровообращения проявлялось в значимом удлинении зубца P ( $p < 0,05$ ), увеличении минутного объема крови ( $p = 0,03$ ), сердечного индекса ( $p < 0,05$ ), систолического артериального давления ( $p = 0,04$ ), повышении показателей внешней работы миокарда ( $p = 0,04$ ) и индекса напряжения миокарда ( $p = 0,04$ ) по сравнению с состоянием физиологического покоя. При сравнении с соответствующими показателями студентов с сердечно-сосудистым и сосудистым типами саморегуляции кровообращения отмечено, что нагрузочная проба приводила к значимому увеличению частоты сердечных сокращений ( $p < 0,05$ ), ударного ( $p < 0,05$ ) и минутного ( $p < 0,05$ ) объемов крови у молодых людей данной группы.

3. Выявленная динамика электрокардиографических и реографических показателей указывает на то, что физическая нагрузка приводит к чрезмерной активации энергетических ресурсов, напряжению функционирования сердечно-сосудистой системы юношей с сердечным типом саморегуляции кровообращения, что обеспечивает адаптацию к кратковременным воздействиям возмущающих факторов внешней среды, при этом ограничивая диапазон компенсаторных возможностей этого типа в ходе продолжительного воздействия нагрузки. Наоборот, сосудистый тип саморегуляции кровообращения является наиболее экономичным, и сердечно-сосудистая система этого типа обладает большим диапазоном мобилизации функции на длительные действующие физические нагрузки.

Полученные данные будут использованы при дальнейшем изучении сердечно-сосудистой системы учащейся молодежи с использованием нагрузочных проб, позволяющих выявлять скрытые формы сосудистых дистоний; при разработке программ по оздоровлению, ориентированных как на имеющиеся отклонения в состоянии здоровья, так и на возможное его ухудшение в период учебы в вузе; при разработке профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение риска развития неблагоприятных состояний, улучшение качества жизни молодых людей и уменьшение экономических затрат на медикаментозную помощь.

### Список литературы

1. Гречкина ЛИ. Донозологическая характеристика показателей гемодинамики у мальчиков-уроженцев города Магадана с разным типом саморегуляции кровообращения. Здоровье населения и среда обитания. 2016;1(274):22–26.
2. Жиженина ЛМ, Клокова ТБ. Оценка адаптации сердечно-сосудистой системы у студентов в условиях экзаменационного стресса. Молодой ученый. 2015;2(103):123–126.
3. Коновалова ГМ, Севрюкова ГА. Здоровье и резервные возможности человека. Вестник Адыгейского гос. ун-та. сер. 4. Естественно-математические и технические науки. 2011;1:84–92.
4. Веневцева ЮЛ, Мельников АХ, Авдеева ОС, Болотских АА, Саулин АА. Компьютерная электрокардиография и холтеровское мониторирование у здоровых студентов: эхокардиографические параллели. Вестник аритмологии. 2005;1(39):27.
5. Мельник С.Н, Мельник ВА, Сукач ЕС, Ткаченко ПВ. Влияние физической и умственной нагрузки на состояние центральной и мозговой гемодинамики молодых людей в зависимости от типа кровообращения и церебральной микроциркуляции. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2016;1:117–123.
6. Мельник СН, Сукач ЕС, Савченко ОГ. Состояние центральной гемодинамики молодых людей в зависимости от типа кровообращения при физических нагрузках. Проблемы здоровья и экологии. 2014;(3):116–120.
7. Мельник СН, Мельник ВВ. Особенности показателей сердечно-сосудистой системы студентов с различными типами саморегуляции кровообращения. Проблемы здоровья и экологии. 2019;(2):80–85.
8. Платонов АЕ. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. Москва, Изд-во РАМН; 2000 с. 52.
9. Рогозина МА, Подвигин СН, Дилина АМ. О раннем выявлении и терапии астенических расстройств у студентов медицинского вуза. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2009;35:217–221.
10. Севрюкова ГА. Адаптивные изменения функционального состояния и работоспособность студентов в процессе обучения. Гигиена и санитария. 2006;1:72–74.
11. Махарова НВ. Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при занятиях спортом. Якутский медицинский журнал. 2007;3:44–46.
12. Шаханова АВ, Коблев ЯК. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы спортсменов разных видов спорта по данным variability ритма сердца. Вестник адыгейского гос. ун-та: серия 4. Естественно-математические и технические науки. 2010;1:105–111.
13. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, De Bacquer D, McGorrian C, Dudina A, Graham I. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. Heart. 2012;98(12):941–946. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301478>
14. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, Berrington de Gonzalez A, Park Y, Katki HA, Linet MS, Weiderpass E, Visvanathan K, Helzlsouer KJ, Thun M, Gapstur SM, Hartge P, Lee IM. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. PLoS Med. 2012;9:e1001335. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001335>
15. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Prevent Rehabil. 2008;15(3):239–46. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3282f55e09>

### References

1. Grechkina LI. Donozologicheskaya harakteristika pokazatelej gemodinamiki u mal'chikov-urozhencev goroda Magadana s raznym tipom samoregulyacii krovoobrashcheniya. Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya. 2016;1(274):22–26. (in Russ.)
2. Zhizhenina LM, Klokova TB. Ocenka adaptacii serdechno-sosudistoj sistemy u studentov v usloviyah ekzamenacionnogo stressa. Molodoj Uchenyj. 2015;2(103):123–126. (in Russ.)
3. Konovalova GM, Sevryukova GA. Zdorov'e i rezervnye vozmozhnosti cheloveka. Vestnik Adygejskogo gos. un-ta. ser. 4. Estestvenno-Matematicheskie i Tekhnicheskie Nauki. 2011;1:84–92. (in Russ.)
4. Venevceva YUL, Mel'nikov AH, Avdeeva OS, Bolotskih AA, Saulin AA. Komp'yuternaya elektrokardiografiya i holterovskoe monitorirovanie u zdorovyh studentov: ekhokardiograficheskie paralleli. Vestnik Aritmologii. 2005;1(39):27. (in Russ.)
5. Mel'nik S.N, Mel'nik VA, Sukach ES, Tkachenko PV. Vliyaniye fizicheskoy i umstvennoj nagruzki na sostoyaniye central'noj i mozgovoj gemodinamiki molodyh lyudej v zavisimosti ot tipa krovoobrashcheniya i cerebral'noj mikrociirkulyacii. Kurskij Nauchno-Prakticheskij Vestnik «Chelovek i Ego Zdorov'e». 2016;1:117–123. (in Russ.)
6. Mel'nik SN, Sukach ES, Savchenko OG. Sostoyaniye central'noj gemodinamiki molodyh lyudej v zavisimosti ot tipa krovoobrashcheniya pri fizicheskikh nagruzkah. Health and Ecology Issues. 2014;(3):116–120. (in Russ.)
7. Mel'nik SN, Mel'nik VV. Osobennosti pokazatelej serdechno-sosudistoj sistemy studentov s razlichnymi tipami samoregulyacii krovoobrashcheniya. Health and Ecology Issues. 2019;(2):80–85. (in Russ.)
8. Platonov AE. Statisticheskij analiz v medicine i biologii: zadachi, terminologiya, logika, komp'yuternye metody. Moskva, Izd-vo RAMN; 2000 s. 52.
9. Rogozina MA, Podvigin SN, Dilina AM. O rannem vyvaylenii i terapii astenicheskikh rasstrojstv u studentov medicinskogo vuza. Nauchno-Medicinskij Vestnik Central'nogo Chernozem'ya. 2009;35:217–221. (in Russ.)
10. Sevryukova GA. Adaptivnye izmeneniya funkcional'nogo sostoyaniya i rabotosposobnost' studentov v processe obucheniya. Gigiena i Sanitariya. 2006;1:72–74. (in Russ.)
11. Maharova NV. Strukturno-funkcional'nye izmeneniya serdechno-sosudistoj sistemy pri zanyatiyah sportom. Yakutskij Medicinskij Zhurnal. 2007;3:44–46. (in Russ.)
12. Shahanova AV, Koblev YAK. Osobennosti adaptacii serdechno-sosudistoj sistemy sportsmenov raznyh vidov sporta po dannym variabel'nosti ritma serdca. Vestnik adygejskogo gos. un-ta: seriya 4. Estestvenno-Matematicheskie i Tekhnicheskie Nauki. 2010;1:105–111. (in Russ.)
13. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, De Bacquer D, McGorrian C, Dudina A, Graham I. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. Heart. 2012;98(12):941–946. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301478>

14. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, Berrington de Gonzalez A, Park Y, Katki HA, Linet MS, Weiderpass E, Visvanathan K, Helzlsouer KJ, Thun M, Gapstur SM, Hartge P, Lee IM. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Med.* 2012;9:e1001335. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001335>

15. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Prevent Rehabil.* 2008;15(3):239-46. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3282f55e09>

### Информация об авторах / Information About the Authors

**Мельник Светлана Николаевна**, доцент, кандидат биологических наук, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3624-7614>, e-mail: [melniklana26@tut.by](mailto:melniklana26@tut.by)

**Svetlana N. Melnik**, Associate Professor, Cand. Sc. (Biology), Head of the Department of Normal and Pathologic Physiology of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3624-7614>, e-mail: [melniklana26@tut.by](mailto:melniklana26@tut.by)

**Белая Людмила Александровна**, преподаватель кафедры нормальной и патологической физиологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4983-4488>

**Lyudmila A. Belaya**, lecturer at the Department of Normal and Pathologic Physiology of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4983-4488>

### Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Мельник Светлана Николаевна**  
e-mail: [melniklana26@tut.by](mailto:melniklana26@tut.by)

**Svetlana N. Melnik**  
e-mail: [melniklana26@tut.by](mailto:melniklana26@tut.by)

*Received / Поступила в редакцию 17.11.2020*  
*Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021*  
*Accepted / Принята к публикации 19.03.2021*

УДК [616.9:578.834.1]:[378.016.018.43:616-002.5](1-6)СНГ  
<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-19>

## Пандемия COVID-19: проблемы и перспективы дистанционного метода преподавания дисциплины «фтизиопульмонология» в отдельных странах СНГ

© В. М. Коломиец<sup>1</sup>, Е. П. Павленко<sup>1</sup>, И. В. Буйневич<sup>2</sup>, Ф. К. Ташпулатова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация

<sup>2</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** проанализировать эффективность и особенности преподавания дисциплины «фтизиопульмонология» при подготовке врача с использованием различных методов в условиях пандемии.

**Материал и методы.** Проанализированы современные публикации по проблеме, проведено сравнительное осмысление первых результатов использования дистанционного формата образовательного процесса при преподавании дисциплины «фтизиопульмонология» на профильных кафедрах вузов стран СНГ.

**Результаты.** В системе высшего медицинского образования весной 2020 года возникла необходимость перейти на обучение студентов с использованием дистанционных технологий. Практически всегда этот метод оценивается положительно по ряду аргументов. На клинических кафедрах медицинских университетов, где приоритетными являются практические навыки работы с пациентом, возможны лишь элементы дистанционного обучения. На профильных кафедрах фтизиопульмонологии медицинских университетов (Курск, Гомель, Ташкент) в условиях пандемии были использованы различные методы дистанционного обучения.

**Заключение.** Первые результаты использования дистанционного формата позволяют считать, что на клинических кафедрах наиболее целесообразным является использование гибридного метода: очного с элементами дистанционного обучения.

**Ключевые слова:** пандемия COVID-19, дистанционное обучение, контактное обучение, студент, преподаватель, цифровые технологии.

**Вклад авторов:** Коломиец В.М., Павленко Е.П., Буйневич И.В., Ташпулатова Ф.К.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование, обсуждение 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:** Коломиец ВМ, Павленко ЕП, Буйневич ИВ, Ташпулатова ФК. Пандемия COVID-19: проблемы и перспективы дистанционного метода преподавания дисциплины «фтизиопульмонология» в отдельных странах СНГ. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(1):146–150. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-19>

## Pandemic COVID-19: problems and prospects of remote teaching of the discipline «Phthiopolmonology» in selected CIS countries

© Vladislav M. Kolomietz<sup>1</sup>, Elizaveta P. Pavlenko<sup>1</sup>,  
Iryna V. Buinevich<sup>2</sup>, Fatima K. Tashpulatova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kursk State Medical University, Kursk, Russia

<sup>2</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

### ABSTRACT

**Objective:** to analyze the effectiveness and characteristics of teaching the discipline «Phthiopolmonology» with the use of various methods in the training of physicians during the pandemic.

**Material and methods.** We analyzed modern publications on the problem, performed comparative interpretation of the first results of the use of the distance format of academic process for the teaching of the clinical discipline “Phthiisopulmonology” at specialized departments of universities in selected CIS countries.

**Results.** In the spring of 2020, the system of higher medical education was forced to transition to teaching students with the use of online techniques. This teaching method is almost always evaluated positively for a number of reasons. Teaching at the clinical departments of medical universities, where practical skills are priority in contact with patients, may incorporate only elements of remote techniques. The phthiisopulmonology departments of medical universities (Kursk, Gomel, Tashkent) applied various techniques of remote teaching during the pandemic.

**Conclusion.** The first results of the use of the distance format has demonstrated that the use of the hybrid method (full-time training with elements of distance learning) is the most reasonable for teaching clinical rotations.

**Key words:** COVID-19 pandemic, distance learning, contact learning, student, teacher, digital technology.

**Author contributions:** research concept and design, collecting material, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**For citation:** Kolomiets VM, Pavlenko EP, Buinevich IV, Tashpulatova FK. Pandemic COVID-19: problems and prospects of remote teaching of the discipline “Phthiisopulmonology” in selected CIS countries. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(1):146–150. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-19>

## Введение

В условиях пандемии COVID-19, развернувшейся во многих странах, в том числе СНГ, произошли значительные изменения в системе здравоохранения, направленные на борьбу с инфекцией. Проводимые противоэпидемические мероприятия, прежде всего карантинного характера, обусловили изменения в образовательном процессе, в том числе и при преподавании дисциплины «фтизиопульмонология» (в большинстве стран - «фтизиатрия»). При продолжающейся модернизации высшего образования в странах СНГ, в том числе Российской Федерации, Республике Беларусь и Республике Узбекистан, отрабатываются новые технологии, но, к сожалению, анализ и их эффективность в медицинской высшей школе, где отношение к ним традиционно крайне консервативно (в частности к компетентностному подходу), обсуждаются явно недостаточно [1].

## Цель исследования

Проанализировать эффективность и особенности преподавания дисциплины «фтизиопульмонология» при подготовке врача с использованием различных методов в условиях пандемии.

## Материал и методы

При проведении настоящего исследования использовались следующие методы: логический анализ современных публикаций по проблеме, обобщение и систематизация опубликованной информации, а также сравнительное осмысление первых резуль-

татов использования дистанционного формата образовательного процесса (ДФОП) при преподавании клинической дисциплины «фтизиопульмонология» на профильных кафедрах вузов стран СНГ. Исследование продолжается в рамках межвузовского сотрудничества [2, 3].

## Результаты и обсуждение

Введение противоэпидемических мероприятий на территории стран СНГ (в Российской Федерации, Республике Беларусь, Республике Узбекистан) весной 2020 года потребовало от учреждений высшего медицинского образования перейти на обучение студентов с использованием дистанционных технологий. При этом значительная часть профессорско-преподавательского состава, особенно на клинических кафедрах, предпочитала в своей педагогической деятельности использовать контактную (очную) форму образовательного процесса с применением лишь отдельных дистанционных методик, таких как мультимедийные презентации лекций, обучающие компьютерные программы, например «Аускультация легких», электронные учебно-методические комплексы по отдельным клиническим дисциплинам, составленные с использованием образовательной среды Moodle. Но к экстремальному введению дистанционных технологий многие медицинские вузы СНГ оказались не вполне готовы. Во-первых, отсутствуют технические и финансовые возможности в системе высшего образования для одномоментного перевода всех студентов и преподавателей из специально осна-

ценных аудиторий в Интернет. Во-вторых, специфика высшего медицинского образования такова, что преподавателями на клинических кафедрах являются люди с определенными многолетними навыками клинической работы, но при этом недостаточно хорошо разбирающиеся в образовательных компьютерных технологиях. В-третьих, обучение на клинических кафедрах подразумевает овладение определенными практическими навыками, что возможно только при контактной форме образовательного процесса.

В то же время достаточно быстро пришло понимание необходимости перехода на новый формат медицинского образования и делать это нужно срочно, ведь даже после окончания пандемии мы будем в основном ориентироваться именно на дистанционное, а не на контактное обучение.

Возможности дистанционного обучения в высшем образовании рассматривались и представлены во множестве публикаций, и практически всегда метод оценивается положительно по ряду аргументов [1, 4, 5, 6]. Прежде всего, это обучение в любом удобном месте, нередко в любое удобное для студента время, исключая конференции и занятия по расписанию, возможность в любой момент времени вернуться к более сложным вопросам. На результаты процесса не повлияет ни успеваемость студента по другим предметам, ни его общественный статус, ни отношения с преподавателем, ни другие факторы. Кроме того, введение элементов дистанционного обучения сделает процесс получения образования более дешевым.

С точки зрения преподавателя использование дистанционных технологий облегчает индивидуальный подход к каждому студенту [7]. К тому же большую часть учебного материала при дистанционном обучении студент так или иначе изучает самостоятельно, а использование новейших компьютерных технологий при получении информации улучшает и запоминание, и понимание пройденного материала.

Однако ДФОП является более трудоемким для преподавателя, требует очень детальной организации учебного курса. Необходимо создать набор материалов для самостоятельной работы студентов: имитационные упражнения, ситуационные задачи, тренинги и т. д. Кроме того, преподаватель должен пересмотреть формат общения со студентами, что не всегда вообще возможно. Проведение групповых дискуссий,

мозгового штурма и другие возможности по формированию навыков коллективного принятия решений имеют определенные ограничения, так как преподаватель фактически лишен возможности контроля над студенческой аудиторией, воспринимать ее реакцию и вносить соответствующие коррективы.

ДФОП практически исключает личный контакт студентов друг с другом и с преподавателями, что, естественно, усложняет выполнение воспитательной функции образовательного процесса в подготовке врача. Для врача важно умение работать в коллективе, что воспитывается самой студенческой жизнью: общение студентов друг с другом в рамках студенческой группы, участие в дискуссионном обсуждении вопросов, взаимопомощь в сложных ситуациях (оперативное вмешательство, консилиумы и даже телекоммуникации).

Если контактное обучение возможно применять для преподавания любой дисциплины независимо от ее специфики и сложности, то обучение дистанционно на клинических кафедрах медицинского вуза, где приоритетным является освоение практических навыков работы с пациентом, вряд ли будет эффективно.

Таким образом, если конечные результаты дистанционного обучения студентов в целом не уступают таковым при традиционной (то есть контактной) форме обучения представляется, по меньшей мере, дискуссионными, то в образовательном процессе по клиническим дисциплинам в подготовке врача, на наш взгляд, этот метод является неприемлемым. В медицинском университете возможны лишь элементы дистанционного обучения, что сделает процесс получения образования более привлекательным, повысит мотивацию к обучению.

В целом, может быть использовано несколько моделей ДФОП [7]. Первая предполагает удаленное обучение на основе цифровых технологий, при этом учебная деятельность студентов и педагогическая деятельность преподавателей во времени разделены. Однако это есть не что иное, как заочное обучение, которое в традиционной высшей медицинской школе никогда не применялось!

Вторая модель — дистанционное обучение проводится в синхронном режиме, с контактом преподавателя и студентов через Интернет в режиме реального времени.

Третья модель позволяет сочетать дистанционный и контактный формат обуче-

ния. Одним из вариантов является проведение лекций в online-режиме (видеолекции), а практические занятия проводятся традиционно, с применением различных цифровых технологий, при этом увеличивается время внеаудиторной самостоятельной работы студентов [8, 9].

В образовательном процессе при преподавании дисциплины «фтизиопульмонология» («фтизиатрия») в условиях пандемии были использованы различные методы дистанционного обучения.

**Курск — Россия.** В КГМУ еще до начала пандемии COVID-19 кафедрами и другими организационными структурами вуза проводилась активная учебно-методическая работа по подготовке методического обеспечения и внедрения ДФОП в образовательный процесс [2, 4, 5]. В инновационной политике цифровизация высшего образования стала одним из приоритетных направлений деятельности, активно формируется электронная информационная образовательная среда (ЭИОС) вуза. Именно ее механизмы позволили довольно быстро ввести ДФОП, реализуемой с учетом условий внешней среды. К преподаванию дисциплины «фтизиатрия» с использованием различных элементов ДФОП были готовы [2], однако его экстренное введение потребовало разработки и освоения новых технологических средств (макеты информационных блоков, новые презентации, аудио- и видеозаписи и другие), не говоря уже о перереформатировании методических документов.

После принятия администрацией субъекта РФ решения о проведении противоэпидемических мероприятий занятия на клинических кафедрах КГМУ продолжали проводиться с использованием очного метода вне клинических баз, в специально выделенных аудиториях, максимально оборудованных средствами и для дистанционного обучения. Продолжительность занятий по модулям программ — до 4 академических часов, проводится тестовый контроль. Основной материал изучается путем решения различных заданий, представленных клиническими ситуациями, макетами, данными лучевых методов исследования, выписками, иллюстрациями. Понятно, что уровень овладения профессиональными компетенциями в этих случаях явно снижается, а оценить степень приобретения практических навыков в большинстве случаев вряд ли возможно. Более того, снижается мотивация студентов к проведению практических за-

ятий, так как информацию при общении/обследовании пациента не заменит никакая виртуальная история болезни и использование имеющихся сейчас в вузах далеко не совершенных манекенов.

Лекции проводятся на платформе Zoom, при этом посещаемость лекций и объем послелекционных дискуссий значительно возросли.

**Гомель — Беларусь.** Анализируя эффективность внедрения ДФОП, необходимо учитывать неоднозначный подход в них к реформированию системы высшего образования в разных странах СНГ. Реализация Болонских соглашений была не везде одинаковой по времени и интенсивности внедрения, что во многом было обусловлено социально-политической и экономической ситуациями [10]. Естественно, это не могло не сказаться на проведении образовательного процесса при пандемии как в целом, так и в медицинских вузах.

В Республике Беларусь, в отличие от других стран Европы (исключая Швецию), не были введены жесткие карантинные мероприятия при пандемии инфекции COVID-19, тем не менее в преподавание дисциплины «фтизиопульмонология» в Гомельском государственном медицинском университете были внесены определенные изменения.

При обучении студентов на клинической базе кафедры (7 туберкулезных, 3 пульмонологических, хирургическое торакальное и отделение реанимации и анестезиологии) имеется возможность продемонстрировать современные методы обследования и лечения пациентов с различными болезнями органов дыхания, что позволяет сформировать синдромное мышление и системный подход к диагностике, лечению и профилактике респираторной патологии. В таких условиях и в соответствии с требованиями администрации ДФОП не применялся, изменения заключались в сокращении практических занятий за счет отмены курации пациентов. Работу с пациентами заменили демонстрацией обучающих фильмов, видеороликов, в создании которых принимали участие студенты научного общества. Расширили время занятий в лаборатории практического обучения (манекены, симуляторы, тренажеры).

Для каждого студента по теме занятия были разработаны кейсы (имитация медицинской карты стационарного пациента, спирограммы, рентгенограммы, томограммы и т. д.).

В связи с отсутствием технических возможностей чтения лекций для всех обучаю-

щихся в режиме online лекционные занятия переведены в режим самостоятельной управляемой работы студентов. Тексты лекций размещены на сайте университета. Проверка проводится путем решения ситуационных задач и ответов на тестовые вопросы. Было организовано чтение лекций (с обязательной мультимедийной презентацией) на платформе Zoom только для иностранных студентов, обучающихся на английском языке.

Кроме того, разработан электронный учебно-методический комплекс по дисциплине «Фтизиопульмонология» с использованием обучающей среды Moodle.

**Ташкент — Узбекистан.** Процесс внедрения ДФОП в медицинских вузах Республики Узбекистан во время пандемии инфекции COVID-19 был интенсифицирован, и обучение полностью проводится в online-формате на платформе Zoom и с использованием приложения «Яндекс. Телемост». При возникновении технических проблем студенты и преподаватели держат связь между собой через Telegram-канал. На сайте ташкентского педиатрического института в формате Moodle размещены раздаточный материал, электронные версии учебников, пособий, тестовые задания и ситуационные задачи. Видеолекции по каждой теме записаны на русском, узбекском языках, представлены на сайте youtube.com.

Лекции и практические занятия проходят в онлайн-формате. Каждый студент каждое занятие должен заходить в модуль и решать задачи, тесты по пройденному материалу. Преподаватели посещают расположенную на клинической базе кафедру по мере смягчения режима карантина. В условиях такого режима ДФОП использование активных и интерактивных методов проведения занятий, таких как деловые и роле-

вые игры, затруднено. Эффективно используются такие методы, как мозговой штурм, составление кластеров, вен-диаграмм, оценочных листов по клиническим ситуациям. Однако студенты не проводят курацию пациентов, разбор принципов инфекционного контроля в отделениях, клинические разборы пациентов проводится в дистанционном режиме, что, совершенно очевидно, снижает как овладение профессиональными компетенциями, так и воспитательное значение образовательного процесса. Промежуточный опрос и заключительный экзамен проводятся в виде решения тестов с использованием образовательной среды Moodle.

### Заключение

Разразившаяся пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 в странах СНГ потребовала внести изменения в образовательный процесс в высшей медицинской школе — университетах практически всех стран. Основное внимание было уделено дальнейшему ускоренному внедрению контактного удаленного обучения с использованием электронной информационно-образовательной среды вузов и дистанционных образовательных технологий. Первые результаты использования дистанционного формата позволяют считать, что на клинических кафедрах, в том числе и при преподавании дисциплины «Фтизиопульмонология», наиболее целесообразным является все же использование гибридного метода: очного с элементами дистанционного обучения. Дистанционное обучение должно дополнять и усиливать социально-педагогический, организационный, психологический и управленческий потенциал традиционного формата получения образования.

### Список литературы

1. Михайлов ОВ, Денисова ЯВ. Дистанционное обучение в российских университетах: «шаг вперед, два шага назад»? Высшее образование в России. 2020; 29(10): 65-76. <https://doi.org/10.31992/0869-3617-2020-29-10-65-76>
2. Коломиец ВМ, Лебедев ЮИ, Гольев СС. Педагогическая школа кафедры фтизиопульмонологии Курского государственного медицинского университета: формирование и перспективы. Туберкулез и болезни легких. 2015;9:54-58.
3. Хомова НА, Коломиец ВМ, Ташпулатова ФК. Приверженность к лечению больных туберкулезом как фактор риска снижения его эффективности. В: Сб. науч. трудов по материалам междунац. науч. конф., 2020 7 февр. Курск, РФ: КГМУ; 2020;1:314-19.
4. Дрёмова НБ, Конопля АИ. Инновационные технологии в учебном процессе медицинского университета. Курск, РФ: КГМУ; 2014. 124 с.
5. Лазаренко ВА, Калущий ПВ, Дрёмова Н., Овод АИ. Адаптация высшего медицинского образования к услови-

- ям цифровизации здравоохранения. Высшее образование в России. 2020;29(1):105-115. <https://doi.org/10.31992/0869-3617-2020-29-1-105-115>
6. Хуторской АВ. Дистанционное обучение и его технологии. Компьютерра. 2002;36:26–30.
7. Гафуров ИР, Ибрагимов ГИ, Калимуллин АМ, Алишев ТБ. Трансформация обучения в высшей школе во время пандемии: болевые точки. Высшее образование в России. 2020;29(10):101-112. <https://doi.org/10.31992/0869-3617-2020-29-10-101-112>
8. Godoy I, Lundgren FLC. BTA distance learning course in pulmonology. J Bras Pneumol. 2017 May-Jun;43(3):157-158. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000300001>
9. Cabral VK, Valentini DF Jr, Rocha MVV, de Almeida CPB, Cazella SC, Silva DR. Distance Learning Course for Healthcare Professionals: Continuing Education in Tuberculosis. Telemed J E Health. 2017 Dec;23(12):996-1001. <https://doi.org/10.1089/tmj.2017.0033>

10. Гребнев АС. Нынешний раунд Болонского процесса: Россия и не только... (по работам В.И. Байденко и Н.А. Селезнёвой). Высшее образование в России. 2018;219(1):5–18.

## References

- Mihajlov OV, Denisova JaV. Distancionnoe obuchenie v rossijskih universitetah: «shag vpered, dva shaga nazad»? Vysshee Obrazovanie v Rossii. 2020;29(10):65-76. (in Russ.). <https://doi.org/10.31992/0869-3617-2020-29-10-65-76>
- Kolomiec VM, Lebedev JuI, Gol'ev SS. Pedagogicheskaja shkola kafedry ftiziopul'monologii Kurskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta: formirovanie i perspektivy. Tuberkulez i Bolezni Legkih. 2015;9:54-58. (in Russ.)
- Khomova NA, Kolomiets VM, Tashpulatova FK. Priverzhenost' k lecheniyu bol'nykh tuberkulezom kak faktor riska snizheniya ego effektivnosti. V: Sb. nauch. trudov po materialam mezhd. nauch. konf., 2020 7 fevr. Kursk; RF: KGMU; 2020;1:314-19. (in Russ.)
- Drjomova NB, Konoplja AI. Innovacionnye tehnologii v uchebnom processe medicinskogo universiteta. Kursk, RF: KGMU; 2014. 124 p. (in Russ.)
- Lazarenko VA, Kaluckij PV, Drjomova N., Ovod AI. Adaptacija vysshego medicinskogo obrazovanija k uslovijam cifrovizacii zdravoohraneniya. Vysshee Obrazovanie v Rossii. 2020;29(1):105-115. (in Russ.). <https://doi.org/10.31992/0869-3617-2020-29-1-105-115>
- Hutorskoj AV. Distancionnoe obuchenie i ego tehnologii. Komp'juterra. 2002;36:26–30. (in Russ.)
- Gafurov IR, Ibragimov GI, Kalimullin AM, Alishev TB. Transformacija obuchenija v vysshej shkole vo vremja pandemii: bolevye tochki. Vysshee Obrazovanie v Rossii. 2020;29(10):101-112. (in Russ.). <https://doi.org/10.31992/0869-3617-2020-29-10-101-112>
- Godoy I, Lundgren FLC. BTA distance learning course in pulmonology. J Bras Pneumol. 2017 May-Jun;43(3):157-158. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000300001>
- Cabral VK, Valentini DF Jr, Rocha MVV, de Almeida CPB, Cazella SC, Silva DR. Distance Learning Course for Healthcare Professionals: Continuing Education in Tuberculosis. Telemed J E Health. 2017 Dec;23(12):996-1001. <https://doi.org/10.1089/tmj.2017.0033>
- Grebnev LS. Nyneshnij raund Bolonskogo processa: Rossija i ne tol'ko... (po rabotam V.I. Bajdenko i N.A. Seleznojvoj). Vysshee Obrazovanie v Rossii. 2018;219(1):5–18. (in Russ.)

## Информация об авторах / Information About the Authors

**Коломиец Владислав Михайлович**, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1317-7863>, e-mail: [vlacom@mail.ru](mailto:vlacom@mail.ru)

**Павленко Елизавета Павловна**, ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8794-9400>, e-mail: [vlacom@mail.ru](mailto:vlacom@mail.ru)

**Буйневич Ирина Викторовна**, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии с курсом ФПКП УО «Гомельский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук, доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3241-4182>, e-mail: [tb\\_pulm@gsmu.by](mailto:tb_pulm@gsmu.by)

**Ташпулатова Фатима Кудратовна**, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Ташкентского педиатрического медицинского института, доктор медицинских наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9999-605X>, e-mail: [fatima2263@mail.ru](mailto:fatima2263@mail.ru)

**Vladislav M. Kolomietz**, Professor at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthysiopulmonology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1317-7863>, e-mail: [vlacom@mail.ru](mailto:vlacom@mail.ru)

**Elizaveta P. Pavlenko**, Assistant Lecturer at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Phthysiopulmonology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8794-9400>, e-mail: [vlacom@mail.ru](mailto:vlacom@mail.ru)

**Iryna V. Buinevich**, Head of the Department of Phthysiopulmonology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3241-4182>, e-mail: [tb\\_pulm@gsmu.by](mailto:tb_pulm@gsmu.by)

**Fatima K. Tashpulatova**, Head of the Department of Phthysiology and Pulmonology of Tashkent Pediatric Medical Institute; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9999-605X>, e-mail: [fatima2263@mail.ru](mailto:fatima2263@mail.ru)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Буйневич Ирина Викторовна**  
e-mail: [tb\\_pulm@gsmu.by](mailto:tb_pulm@gsmu.by)

**Iryna V. Buinevich**  
e-mail: [tb\\_pulm@gsmu.by](mailto:tb_pulm@gsmu.by)

Received / Поступила в редакцию 20.01.2020  
Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021  
Accepted / Принята к публикации 19.03.2021

УДК 576.3:611.018.7:611.33]:577.16.086

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-20>

## Механические свойства поверхности клеток эпителия желудка у пациентов с онкологической патологией

© А. С. Шафорост<sup>1</sup>, Е. В. Воропаев<sup>1</sup>, С. Л. Ачинович<sup>2</sup>, Р. А. Силин<sup>3</sup><sup>1</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь<sup>2</sup>У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», г. Гомель, Республика Беларусь,<sup>3</sup>Государственное учреждение здравоохранения

«Гомельской областное патологоанатомическое бюро», г. Гомель, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить эффективность использования атомно-силовой микроскопии для выявления различий в структурных и механических свойствах клеток эпителия желудка в норме и при раке желудка.

**Материал и методы.** Проведена оценка структурных и механических свойств мембраны клеток эпителия слизистой оболочки желудка 7 пациентов с раком желудка с помощью атомно-силовой микроскопии в контактном режиме сканирования.

**Результаты.** Сравнение размеров и формы клеток слизистой оболочки желудка (СОЖ), их здоровых и опухолевых участков показало, что в обоих случаях они имеют округлую слегка вытянутую форму и близкие размеры: длина × ширина × высота клетки в норме составляет 7,5 × 6,8 × 0,6 мкм, а при онкологической патологии - 7,2 × 6,9 × 1,0 мкм. Для опухолевых клеток характерно увеличение на 13 % шероховатости поверхности по сравнению с нормальными клетками эпителия. Метод микроскопии латеральных сил позволяет получить сведения о структуре подмембранного кортикального слоя цитоскелета клетки. Согласно экспериментальным данным, уменьшение значения величины силы трения (F1) в клетках эпителия из здоровых участков СОЖ в 2,48 раза по сравнению с раковыми клетками свидетельствует об увеличении плотности и организованности кортикального слоя цитоскелета в норме.

**Заключение.** В ходе анализа экспериментальных данных установлено, что раковые клетки из слизистой оболочки желудка отличаются по наномеханическим свойствам от здоровых клеток: они характеризуются более шероховатой поверхностью, которая состоит из меньшего количества структурных элементов большего размера. Показана связь друг с другом показателей фрикционных свойств поверхности клеток: величин сил трения и шероховатости карты сил трения.

**Ключевые слова:** атомно-силовая микроскопия, эпителий слизистой оболочки желудка, рак желудка, латеральные силы, шероховатость, фрактальная размерность.

**Вклад авторов:** Шафорост А.С., Воропаев Е.В., Ачинович С.Л., Силин Р.А.: разработка дизайна исследования, отбор материала и приготовление образцов для АСМ, получение экспериментальных данных, статистическая обработка и обсуждение данных, обзор публикаций по теме исследования, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Шафорост АС, Воропаев ЕВ, Ачинович СЛ, Силин РА. Механические свойства поверхности клеток эпителия желудка у пациентов с онкологической патологией. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(1):152–159. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-20>

## Mechanical properties of the surface of gastric epithelial cells in patients with oncologic pathology

© Alexander S. Shaforost<sup>1</sup>, Evgenii V. Voropaev<sup>1</sup>,  
Sergey L. Achinovich<sup>2</sup>, Roman A. Silin<sup>3</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Oncology Center, Gomel, Republic of Belarus<sup>3</sup>State health institution "Gomel Regional Anatomical Pathology Bureau", Gomel, Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Objective:** to study the efficiency of the application of atomic force microscopy for the identification of differences in the structural and mechanical properties of gastric epithelial cells in normal conditions and in gastric cancer.

**Material and methods.** The structural and mechanical properties of the membrane of the epithelial cells of the gastric mucosa in 7 patients with gastric cancer were assessed using atomic force microscopy in contact mode.

**Results.** The comparison of the size and shape of gastric mucous cells (GLC), their healthy and tumor areas has showed that in both the cases they have a slightly elongated rounded shape and similar dimensions: length  $\times$  width  $\times$  height of the cell is norm (in  $\mu\text{m}$ ):  $7.5 \times 6.8 \times 0.6$ , and in case of oncologic pathology (in  $\mu\text{m}$ ):  $7.2 \times 6.9 \times 1.0$ . Tumor cells are characterized by a 13% increase in their surface roughness compared to normal epithelial cells. The lateral force microscopy method allows of obtaining data on the structure of the sub-membrane cortical layer of the cell cytoskeleton. According to experimental data, a 2.48-fold decrease in the value of the friction force (F1) in epithelial cells from healthy areas of the coolant indicates increased density and integrity of the cortical layer of the cytoskeleton in normal conditions compared to those of tumor cells.

**Conclusion.** The analysis of the experimental data has found that tumor cells from the gastric mucosa differ from healthy cells in terms of their nanomechanical properties: they are characterized by a rougher surface, which consists of fewer structural elements of a larger size. The work has showed the interrelation of the indicators of the frictional properties of the cell surface: the values of the friction forces and the roughness of the friction map.

**Key words:** atomic force microscopy, gastric mucous epithelium, stomach cancer, lateral forces, roughness, fractal dimension.

**Author contributions:** development of the study design, selection of material and preparation of samples for AFM, obtaining experimental data, statistical processing and discussion of data, review of publications on the research topic, approval manuscripts for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**For citation:** Shaforost AS, Voropaev EV, Achinovich SL, Silin RA. Mechanical properties of the surface of gastric epithelial cells in patients with oncologic pathology. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(1):152-159. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-20>

## Введение

Рак занимает второе место в мире по распространенности после заболеваний системы кровообращения. По данным, опубликованным в отчете ВОЗ в 2018 году, доля онкологических заболеваний в мировой структуре смертности составляет 22 % (9,6 млн случаев смерти) [1]. Рак желудка занимает шестое место по распространенности (1,03 млн случаев) и третье место - по смертности (783 тыс. случаев) среди всех разновидностей рака в мире [2].

Развитию данного заболевания предшествует ряд предраковых состояний, к которым относятся такие хронические заболевания, как гастриты различной этиологии, язвенные изменения слизистой оболочки желудка и полипы. Также существенно повышают риск развития рака желудка следующие факторы: наследственная предрасположенность, особенности диеты (чрезмерное употребление копченой, острой, соленой, жареной и консервированной пищи), колонизация слизистой оболочки желудка бактерией *Helicobacter pylori* (HP), алкоголизм, курение, дефицит витаминов С и В12, а также иммунодефицитные состояния.

Следует отметить, что в настоящее время выявление рака желудка в 60 % случаев происходит на III-IV стадии [3], когда вероятность успешного лечения крайне мала, что

делает разработку ранней системы диагностики рака желудка еще более актуальной. Использование общепринятых диагностических методов далеко не всегда позволяет определить наличие опухоли на ранних этапах ее развития. Для усиления диагностических возможностей раннего выявления рака и предраковых состояний слизистой оболочки желудка (СОЖ) в современной медицинской практике находят применение новые методы и подходы.

Одним из методов, потенциально применимых для оценки состояния слизистой желудка, является атомно-силовая микроскопия (АСМ). Диагностические подходы, основанные на принципах АСМ, используются для оценки состояния клеток СОЖ при различных патологических процессах относительно недавно [4]. Разработка методики, позволяющей проводить оценку состояния клеток желудка и их дальнейший анализ с помощью АСМ, позволит использовать дополнительные диагностические критерии, расширяющие возможности современного исследователя.

## Цель исследования

Изучить эффективность использования атомно-силовой микроскопии для выявления различий в структурных и механических свойствах клеток эпителия желудка в норме и при раке желудка.

## Материал и методы

Исследованы мазки-отпечатки из опухолевой и нормальной ткани желудка, полученные при выполнении плановых оперативных вмешательств у пациентов с онкологической патологией желудка в учреждении «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» (ГОКОД). Отбор биоматериала у пациентов происходил после получения информированного письменного согласия на участие в исследовании.

Для приготовления препаратов для атомно-силового микроскопа использовали предварительно обезжиренные предметные стекла. После получения отпечатка клеток эпителия СОЖ в течение 20 мин проводили химическую фиксацию с помощью 1 % раствора глутарового альдегида в однократном фосфатно-солевом буфере (1 × PBS, pH = 7,4). После этого образцы высушивали при температуре 25 °С.

Исследование морфологии и механических свойств клеток СОЖ выполняли на атомно-силовом микроскопе NT-206 (ОДО «Микротестмашины», г. Гомель). Измерение проводили в контактном режиме на воздухе с использованием зонда CSC-38 (зонд В, MicroMash, Эстония) с разрешением 128 × 128 пикселей (размер области сканирова-

ния 36 × 36, 20 × 20, 10 × 10, 5 × 5 мкм) или 256 × 256 пикселей (размер области сканирования 2,5 × 2,5 мкм). Для получения информации о наномеханических характеристиках клеток эпителия слизистой желудка использовали АСМ-изображения размером 2,5 × 2,5 мкм, которые анализировали с помощью программы SurfaceXplorer 1.3.1.1 [5]. Анализ результатов проводили с помощью модуля «Анализ данных» MS Excel 2010. Результаты представлены в виде границ 95 % ДИ. Сравнение средних значений параметров разных выборок проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Были исследованы препараты клеток эпителия СОЖ из опухолевой и нормальной ткани желудка 7 пациентов из ГОКОД.

Проведение измерений на атомно-силовом микроскопе в режиме «топография» позволяет получить данные о морфологии клеток (размерах, форме) и рельефе их поверхности. Анализ изображений, полученных с помощью атомно-силового микроскопа NT-206, показывает, что размеры клеток слизистой оболочки желудка в норме колеблются в диапазоне 7,5–10 мкм, высота клеток — 0,5–0,9 мкм (рисунок 1).

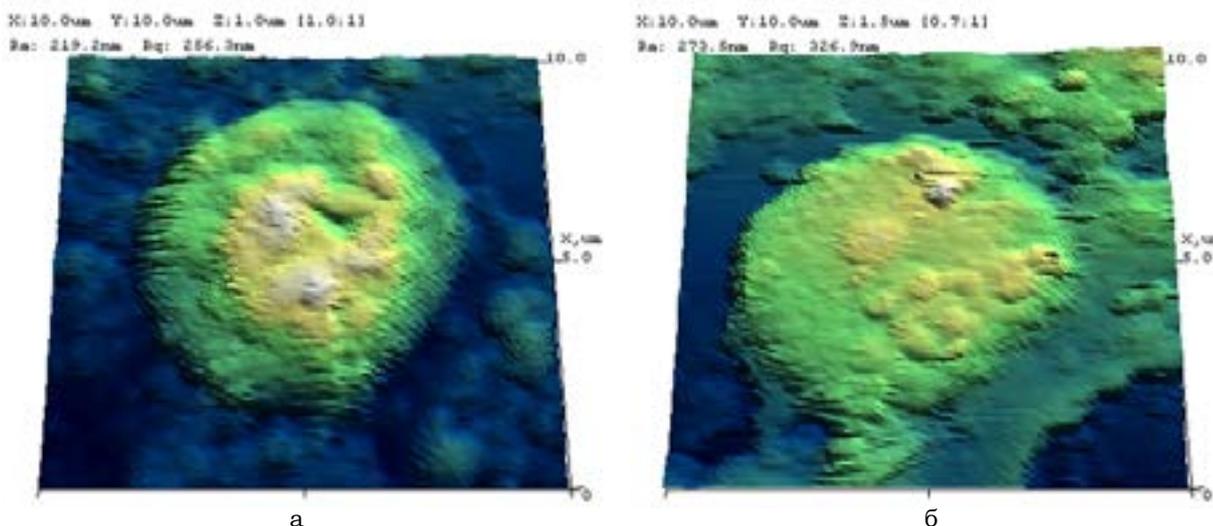


Рисунок 1. Морфология поверхности клеток эпителия СОЖ в норме (а) и при онкологической патологии (б) по данным АСМ в контактном режиме сканирования

Морфологические параметры клеток, полученных из опухолевой ткани, от нормы отличаются незначительно. Клетки в обоих случаях имеют округлую слегка вытянутую форму и близкие размеры: длина × ширина × высота клетки в норме состав-

ляет 7,5 × 6,8 × 0,6 мкм, а при онкологической патологии — 7,2 × 6,9 × 1,0 мкм. На представленном рисунке видно, что справа-снизу от опухолевой клетки располагается некое образование, предположительно остатки мукозы или тканевой жидкости.

Полученные в режиме «топография» АСМ-изображения обрабатывали путем последовательного применения к ним медианного и гауссового фильтров, после чего опре-

деляли среднее значение и шероховатость ( $Z_{mean}$  и  $R_q$ ) участков поверхности клеток микронного размера. Результаты измерений представлены на рисунке 2.

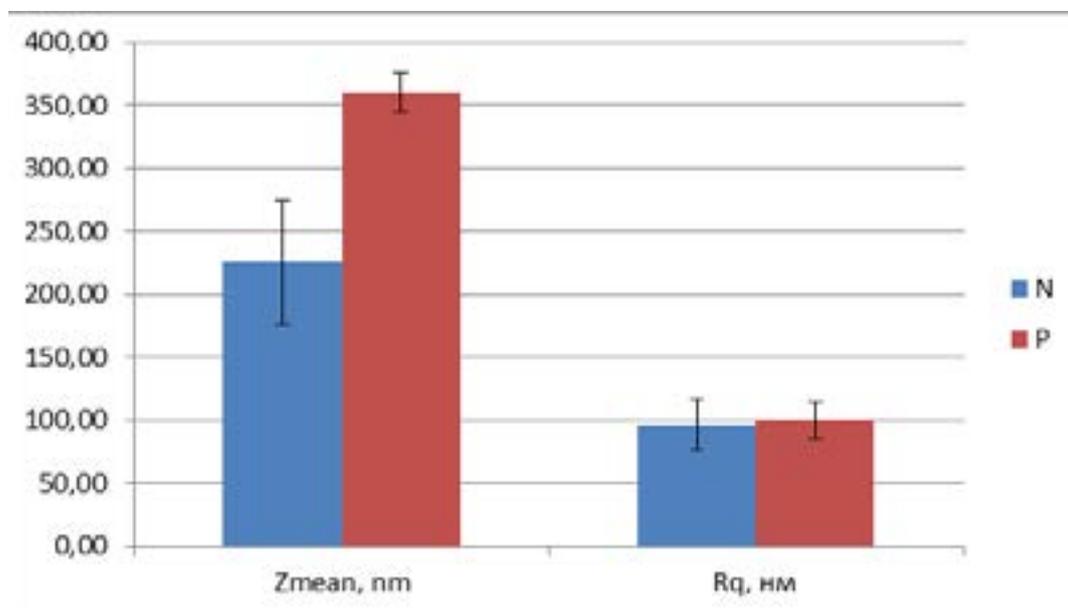


Рисунок 2. Средняя высота ( $Z_{mean}$ ) и шероховатость ( $R_q$ ) поверхности клеток эпителия СОЖ в норме (N) и при онкологической патологии (P)

Параметр средней высоты ( $Z_{mean}$ ) участка отсканированной поверхности зависит от конкретного места на клеточной поверхности. Однако необходимо отметить, что величина указанного параметра для опухолевых клеток в 1,75 раза выше, чем у эпителиальных клеток из здоровых участков слизистой оболочки желудка и составляет  $360,67 \pm 15,02$  нм. При этом следует отметить, что в проанализированных изображениях здоровых и опухолевых участков СОЖ встречаются клетки как с высоким, так и с низким значением  $Z_{mean}$ .

Вторая величина, значение которой можно получить при анализе АСМ-изображений в режиме «топография», это — шероховатость ( $R_q$ ). Она является важной характеристикой степени развитости поверхности клетки и представляет собой среднее квадратическое отклонение профиля поверхности от среднего по участку. Анализ шероховатости мембраны клеток эпителия слизистой оболочки показывает, что для пациентов с раком желудка значение  $R_q$  несколько выше по сравнению с клетками из нормальных участков СОЖ. Отклонение от профиля поверхности для экспериментальных образцов составляет  $100,03 \pm 14,49$  нм,

то есть опухолевые клетки имеют на 13 % более развитую поверхность клеточной мембраны, чем эпителиальные клетки в норме, однако эти изменения не являются значимыми ( $p > 0,1$ ). Полученные данные согласуются с ранее полученными результатами [6].

Изучение поверхности клеток в режиме «карта латеральных сил» позволяет получить информацию о распределении (картировании наномеханических свойств) латеральных сил на исследуемом участке поверхности. Метод латеральных сил дает возможность определить и визуализировать участки поверхности, которые отличаются по величине коэффициента трения. Подход к исследованию гладких и шероховатых поверхностей отличается. При сканировании образцов с гладкой поверхностью с участками с различными коэффициентами трения достаточно однократного сканирования. Если же поверхность не гладкая, то, чтобы различить участки с различными коэффициентами трения и неоднородности рельефа, необходимо использовать второй проход в противоположном направлении [7].

Определение латеральной силы (силы трения,  $F_l$ ) и шероховатости карты сил трения ( $R_q$ ) происходит за счет регистрации от-

клонений зонда в горизонтальной плоскости (его скручивания) при его движении вдоль исследуемой поверхности с помощью оптической системы атомно-силового микроскопа. Выполнение измерений в контактном режиме позволяет получить информацию о силе взаимодействия между зондом и поверхностью, то есть построить «карту сил трения» изучаемого участка поверхности.

Величина силы трения напрямую связана со структурой мембраны. Свойства

клеточной оболочки во многом определяются строением кортикального слоя, который прилегает к плазмалемме со стороны цитоплазмы и содержит большое количество фибриллярных элементов (микрофиламентов и микротрубочек). Опосредованно о его структуре можно судить по профилю АСМ-изображения «карта латеральных сил» (рисунок 3).

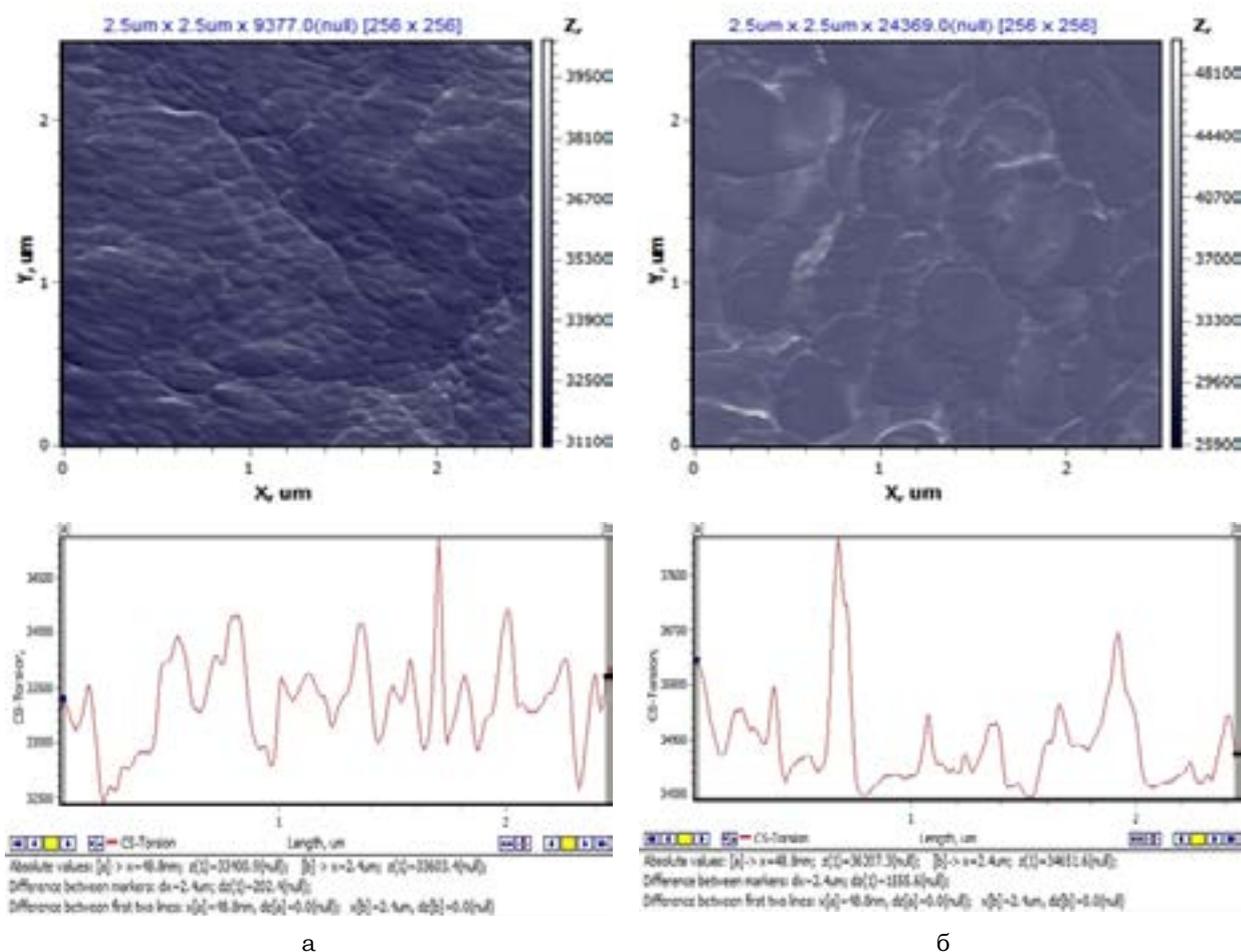


Рисунок 3. АСМ-изображения в режиме «карта латеральных сил» и их профиль для клеток эпителия СОЖ в норме (а) и при онкологической патологии (б)

Согласно представленным на рисунке 4 изображениям, поверхность клетки в норме состоит из большого количества мелких структур. Для раковых клеток характерно наличие незначительного количества крупных структур. Об этом можно судить на основании анализа профиля нормальных и опухолевых клеток: количество пиков на единицу длины рельефа участка поверхности клетки при патологии в 1,45 раза меньше, чем в нор-

ме. Таким образом, изменение микрорельефа поверхности в сторону увеличения размеров составляющих ее компонентов свидетельствует о нарушении хорошо упорядоченной структуры цитоскелета клетки. Подобные изменения структуры кортикального цитоскелета приводят к увеличению значения величин сил трения и шероховатости карты сил трения на анализируемом участке мембраны клетки при онкологической патологии.

Результаты анализа АСМ-изображений клеток эпителия из нормальной и опухолевой ткани слизистой оболочки желудка в

режиме «карта латеральных сил» представлены на рисунке 4.

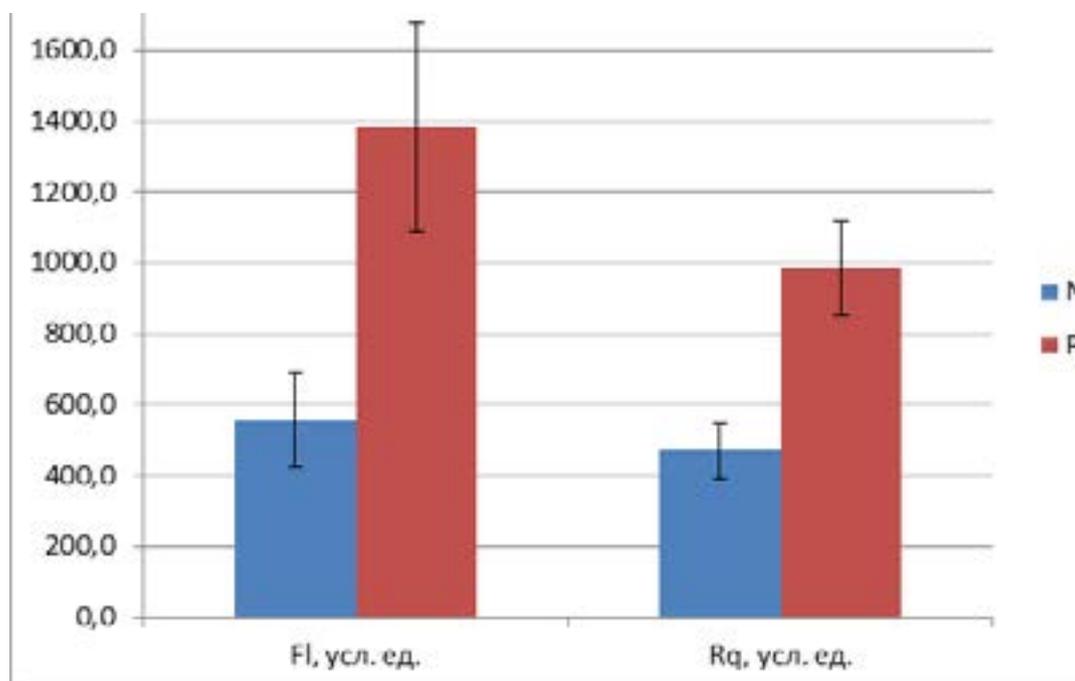


Рисунок 4. Значения параметров (в усл. ед.) латеральных сил и шероховатости поверхности клеток эпителия СОЖ в норме (N) и при онкологической патологии (P)

Для клеток эпителия из здоровых участков СОЖ значение латеральной силы (Fl) составляет  $557,18 \pm 132,04$  усл. ед., что в 2,48 раза меньше, чем в образцах с онкопатологией ( $p < 0,005$ ). Исходя из этих данных, можно сделать вывод о большей плотности кортикального слоя цитоскелета у нормальных клеток эпителия СОЖ по сравнению с аналогичными клетками из участков слизистой желудка, которые прошли через этап опухолевой трансформации.

Характер микрорельефа поверхности позволяет оценить еще одна величина — шероховатость карты механических свойств поверхности клетки (Rq). Для образцов с онкологической патологией значение Rq в 2,1 раза выше, чем в норме и составляет  $985,40 \pm 132,39$  усл. ед. ( $p < 0,005$ ). Эти данные подтверждаются результатами предыдущих исследований [6, 8]. Подобная зависимость была ранее показана в работе Wang Y. и соавт., в которой они исследовали механические свойства клеток канцерогенной линии MCF-7 и неканцерогенной линии MCF-10A. По приведенным в статье данным шероховатость мембраны клеток линии MCF-7 в 1,3 раза выше, чем у MCF-10A [9].

Помимо описанных выше результатов с использованием программы SurfaceXplorer 1.3.1.1 были получены данные о фрактальной размерности исследованных участков эпителиальных клеток желудка. Фрактальная размерность (DF) была оценена по алгоритму «озера и горы» с разбиением поверхности на 50 слоев [10]. Согласно полученным данным, изученные фрагменты поверхности клеток эпителия желудка здоровых пациентов ( $2,36 \pm 0,17$ ) по величине DF не отличаются от таковых у пациентов с раком желудка ( $2,39 \pm 0,12$ ). Таким образом, для здоровых и опухолевых клеток значение DF лежит в интервале от 2 до 3, как и для других биологических объектов [5].

## Заключение

Анализ экспериментальных данных показывает, что раковые клетки из слизистой оболочки желудка отличаются по структурным и наномеханическим свойствам их поверхности от клеток эпителия из здоровых участков: для них характерно изменение микрорельефа поверхности, проявляющееся в увеличении среднего размера струк-

турных элементов мембраны. Также наблюдается изменение и фрикционных свойств поверхности клеток с онкологической патологией: наблюдается согласованный рост величин сил трения и шероховатости карты сил трения, что свидетельствует о связи этих параметров друг с другом. Получение

новых данных о микроархитектонике раковых клеток является важным шагом для разработки более совершенных моделей для тестирования новых терапевтических средств лечения онкологических заболеваний, а также может послужить основой для создания новых методов их диагностики.

### Список литературы

1. World Health Organization. (2018). World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272596>
2. Рак: информационный бюллетень ВОЗ [Электронный детектив]. [Дата обращения: 28 янв. 2021]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Алгоритм диагностики и лечения злокачественных новообразований. Клинический протокол. Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь: Профессиональные издания; 2019. с. 97
4. Zhao Y, Zhang TB, Bao CH, Chen XY, Wang Y, Wang Q. Physical properties of gastrointestinal stromal tumors based on atomic force microscope analysis. *Genet Mol Res.* 2013;12:5774–5785. <https://doi.org/10.4238/2013.November.22.4>
5. Стародубцева МН. Параметры архитектоники АСМ-карт поверхности эпителиальных клеток карциномы молочной железы MCF-7. Проблемы здоровья и экологии. 2017;(4):60-65. <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/1839>
6. Шафорост АС, Воропаев ЕВ, Стародубцева МН, Ачинович СЛ. Метод исследования наномеханических

- свойств клеток эпителия желудка с использованием атомно-силовой микроскопии. В: Актуальные проблемы медицины, Т. 4, Гомель, Беларусь: 2019. С. 144–7.
7. Li Q, Kim K-S, Rydberg A. Lateral force calibration of an atomic force microscope with a diamagnetic levitation spring system. *Review of Scientific Instruments.* 2006;77:065105-1–13. <https://doi.org/10.1063/1.2209953>.
8. Воропаев ЕВ, Шафорост АС. Наномеханические свойства поверхности клеток эпителия слизистой оболочки у пациентов с раком желудка. Перспективы розвитку сучасної науки та освіти (частина I), Львів; 2020. С. 48–50.
9. Wang Y, Xu C, Jiang N, Zheng L, Zeng J, Qiu C, et al. Quantitative analysis of the cell-surface roughness and viscoelasticity for breast cancer cells discrimination using atomic force microscopy. *Scanning.* 2016;38:558–63. <https://doi.org/10.1002/sca.21300>
10. Kolwankar KM, Karle NN. A simple method to estimate fractal dimension of mountain surfaces. *ArXiv:14122747 [Physics]* 2014. <https://arxiv.org/pdf/1412.2747.pdf> (accessed January 29, 2021).

### References

1. World Health Organization. (2018). World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272596>
2. Rak: informatsionnyy byuleten' VOZ [Elektronnyy detektiv]. [Data obrashcheniya: 28 yanv. 2021]. Rezhim dostupa: (In Russ.). <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Algoritm diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy. Klinicheskiy protokol. Ministerstvo zdравookhraneniya Respubliki Belarus', Minsk, Belarus': Professional'nye izdaniya; 2019. p 97 (In Russ).
4. Zhao Y, Zhang TB, Bao CH, Chen XY, Wang Y, Wang Q. Physical properties of gastrointestinal stromal tumors based on atomic force microscope analysis. *Genet Mol Res.* 2013;12:5774–5785. <https://doi.org/10.4238/2013.November.22.4>
5. Starodubceva MN. Parametry arhitektoniki ASM-kart poverhnosti jepitelial'nyh kletok karcinomy molochnoy zhelezy MCF-7. *Health and Ecology Issues.* 2017;4:60-65. (In Russ). <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/1839>

6. Shaforost AS, Voropaev EV, Starodubceva MN, Achinovich SL. Metod issledovaniya nanomexanicheskikh svoystv kletok e'piteliya zheludka s ispol'zovaniem atomno-silovoy mikroskopii. *Aktual'nye problemy mediciny, vol. 4, Gornel':* 2019, p. 144–7. (In Russ).
7. Li Q, Kim K-S, Rydberg A. Lateral force calibration of an atomic force microscope with a diamagnetic levitation spring system. *Review of Scientific Instruments* 2006; 77: 065105-1-13. <https://doi.org/10.1063/1.2209953>.
8. Voropaev EV, Shaforost AS. Nanomexanicheskie svoystva poverxnosti kletok e'piteliya slizistoy obolochki u pacientov s rakom zheludka. *Perspektivi rozvitku suchasnoy nauki ta osviti (chastina I), L'viv:* 2020, p. 48–50. (In Russ).
9. Wang Y, Xu C, Jiang N, Zheng L, Zeng J, Qiu C, et al. Quantitative analysis of the cell-surface roughness and viscoelasticity for breast cancer cells discrimination using atomic force microscopy. *Scanning.* 2016;38:558–63. <https://doi.org/10.1002/sca.21300>
10. Kolwankar KM, Karle NN. A simple method to estimate fractal dimension of mountain surfaces. *ArXiv: 14122747 [Physics]* 2014. <https://arxiv.org/pdf/1412.2747.pdf> (accessed January 29, 2021).

### Информация об авторах / Information About the Authors

**Шафорост Александр Сергеевич**, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-5353>, e-mail: [asofocl@mail.ru](mailto:asofocl@mail.ru)

**Alexander S. Shaforost**, senior researcher at the Research Laboratory of the EI «Gomel State Medical University», ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-5353>, e-mail: [asofocl@mail.ru](mailto:asofocl@mail.ru)

**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

**Ачинович Сергей Леонидович**, к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-5481>, e-mail: ser.achinowitch2017@yandex.ru

**Силин Роман Аркадьевич**, исполняющий обязанности заведующего отделением общей патологии № 4 Государственного учреждения здравоохранения «Гомельской областной патологоанатомическое бюро»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3516-522X>, e-mail: romansilin1990@gmail.com

**Evgenii V. Voropaev**, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Vice-rector for scientific work of the EI «Gomel State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>, e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

**Sergey L. Achinovich**, Cand. Sc. (Medicine), Head of the Pathoanatomical Department of the I «Gomel Regional Clinical Oncology Center»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-5481>, e-mail: ser.achinowitch2017@yandex.ru

**Roman A. Silin**, Acting as the Head of the Department of General Pathology No.4 of the State Health Institution «Gomel Regional Anatomical Pathology Bureau»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3516-522X>, e-mail: romansilin1990@gmail.com

### Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Шафорост Александр Сергеевич**  
e-mail: asofocl@mail.ru

**Alexander S. Shaforost**  
e-mail: asofocl@mail.ru

*Received / Поступила в редакцию 09.02.2021*  
*Revised / Поступила после рецензирования 05.03.2021*  
*Accepted / Принята к публикации 19.03.2021*

УДК 616.36-002.2-008.61

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-21>

## Полиморфизм проявлений смешанной криоглобулинемии при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С

© С. П. Лукашик<sup>1</sup>, И. А. Карпов<sup>1</sup>, О. В. Красько<sup>2</sup><sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup>ГНУ «Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** проанализировать особенности хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, с наличием криоглобулинемии, оценить частоту встречаемости внепеченочных заболеваний в исследуемой популяции белорусских пациентов.

**Материал и методы.** Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное исследование с включением пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС-инфекция) и криоглобулинемией (КГЕ).

**Результаты.** Установлены основные характеристики ВГС-инфекции у пациентов с КГЕ, частота встречаемости и широкий спектр внепеченочных заболеваний (ВПЗ), а также ее отличительные признаки по сравнению с ВГС-инфекцией без ВПЗ.

**Заключение.** Выявленное разнообразие ВПЗ, встречающихся при ВГС-инфекции, свидетельствует о вовлечении в патологический процесс многих органов и систем и должно учитываться в определении прогноза и тактики лечения пациентов.

**Ключевые слова:** гепатит С, цирроз печени, криоглобулинемия, внепеченочные проявления.

**Вклад авторов:** Лукашик С.П., Карпов И.А., Красько О.В.: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи, статистическая обработка данных, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Лукашик СП, Карпов ИА, Красько ОВ. Полиморфизм проявлений смешанной криоглобулинемии при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(1):160–169. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-21>

## Polymorphism of mixed cryoglobulinemia manifestations in hepatitis C virus chronic infection

© Svetlana P. Lukashyk<sup>1</sup>, Igor A. Karpov<sup>1</sup>, Olga V. Krasko<sup>2</sup><sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus<sup>2</sup>United Institute of Informatics Problems of the NAS of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Objective:** to analyze the characteristics of hepatitis C virus chronic infection with concurrent cryoglobulinemia, to assess the prevalence of extrahepatic diseases in the population of Belarusian patients under study.

**Material and methods.** An open, non-randomized observational study with the inclusion of patients with hepatitis C virus (HCV) chronic infection and cryoglobulinemia (CG) was conducted.

**Results.** The study has determined the core characteristics of HCV infection in CG patients, incidence rates and a wide array of extrahepatic diseases (EHDs), as well as HCV infection distinctive features compared to those without extrahepatic diseases.

**Conclusion.** The revealed variety of common EHDs in HCV infection indicates that many organs and systems are involved in the pathological process and this variety should be taken into account when considering prognosis and treatment tactics.

**Key words:** hepatitis C, liver cirrhosis, cryoglobulinemia, extrahepatic manifestations.

**Author contributions:** research concept and design, data collection and processing, writing article, statistical processing of materials for the article, approval manuscripts for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**For citation:** Lukashyk SP, Karpov IA, Krasko OV. Polymorphism of mixed cryoglobulinemia manifestations in hepatitis C virus chronic infection. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(1):160–169. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-21>

## Введение

Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС-инфекция), широко распространена в мире, что наряду с прогрессирующим течением заболевания, ведущим к формированию цирроза печени (ВГС-ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы, а также разнообразием иммунных реакций, включая смешанную криоглобулинемию (КГЕ), делает ее одной из наиболее важных и в инфектологии, и во внутренней медицине в целом [1, 2].

В настоящее время установлено, что ВГС может проявлять не только гепатотропность, но и лимфотропные свойства с преимущественным вовлечением В-лимфоцитов. Это свойство вируса в ряде случаев способствует формированию КГЕ [3]. Результатом взаимодействия антигенов вируса со специфическими рецепторами на поверхности В-лимфоцитов является поли/олиго/моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с образованием иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов (КГ) [4, 5]. У части (8–10 %) пациентов длительная активация В-лимфоцитов с накоплением генетических мутаций ведет к трансформации В-лимфоцитарной пролиферации в злокачественную В-клеточную лимфому [6–9]. Кроме того, в литературных источниках сообщается о многочисленных внепеченочных заболеваниях (ВПЗ) и синдромах, связанных с ВГС и протекающих с вовлечением одного или нескольких органов и систем [10, 11].

Несмотря на большой интерес к проблеме КГЕ у пациентов с хронической ВГС-инфекцией, некоторые ее аспекты, включая демографические, клинические, лабораторные, эпидемиологические, у белорусских пациентов описывались во многом спорадически и остаются недостаточно изученными.

## Цель исследования

Проанализировать особенности хронической ВГС-инфекции с наличием КГЕ, оценить частоту встречаемости внепеченочных заболеваний в исследуемой популяции белорусских пациентов.

## Материал и методы

Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное исследование. На-

бор пациентов в исследование проводился на базе городской инфекционной клинической больницы и городского центра инфекционной гепатологии г. Минска с 01.11.2015 г. (дата включения первого пациента) по 30.07.2020 г. (дата включения последнего пациента).

В исследование включались пациенты, обратившиеся за медицинской помощью, женского и мужского пола в возрасте от 19 до 88 лет с хроническим гепатитом С (ХГС) и ВГС-ЦП, в крови у которых были выявлены антитела к ВГС (анти-ВГС) и РНК ВГС (независимо от генотипа вируса). Все пациенты должны были пройти тестирование крови на наличие в ней КГ.

Критериями невключения были следующие: сопутствующие ВИЧ-инфекция и вирусный гепатит В, аутоиммунный гепатит. В исследование не включались пациенты после трансплантации печени и почек, а также пациенты, не проходившие тестирование на наличие КГ, и пациенты, получающие противовирусное лечение.

Включение в исследование было последовательным, при визитах пациентов.

У всех проводилось определение наличия анти-ВГС с использованием набора «Бест антиВГС» (комплект 3) («Вектор Бест», Россия) и уровня РНК ВГС с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием набора «РеалБест РНК ВГС», чувствительность — 15 МЕ/мл («Вектор Бест», Россия). Генотип ВГС определялся с помощью метода ПЦР («РеалБест РНК ВГС — 1/ 2/ 3», чувствительность — не менее 400 МЕ/мл («Вектор Бест», Россия)).

Собирались демографические и эпидемиологические данные. Уточнялся возраст, пол, предполагаемая продолжительность инфекции (< 20 лет или ≥ 20 лет), способ заражения: переливание крови или ее компонентов, внутривенное введение наркотиков, хирургические операции, стоматологические манипуляции, татуировки, пирсинг, диализ, уточнялся профессиональный анамнез у медицинских работников. Предполагаемая продолжительность ВГС-инфекции оценивалась с даты переливания крови или даты первоначально контакта с другими парентеральными источниками и не оценивалась у пациентов с ВГС-инфекцией с неустановленным эпидемиологическим анамнезом.

Диагностические тесты включали биохимический анализ крови (анализировались уровни общего билирубина, аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), холестерина, общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, альфа-фетопротеина (АФП), ревмофактора (РФ)), общий анализ крови и мочи.

Для исследования КГ натощак забиралась кровь в объеме 10 мл в вакутайнеры без антикоагулянтов. Полученный материал доставлялся в лабораторию при температуре 37 °С. Для исключения температурных погрешностей на преаналитическом этапе пробирку с кровью помещали в термостат на 1 час, затем центрифугировали при 2000 об/мин 15 мин. После центрифугирования в отдельные градуированные пробирки отбирали сыворотку в объеме 2 мл и помещали в холодильник на 5 суток при температурном режиме 2–8 °С. Спустя 5 дней сыворотку центрифугировали повторно в аналогичном режиме и определяли наличие криоглобулинов, а также процент криокрита, используя градуировку пробирки. В случае выпадения криоглобулинов для контроля исследования пробирки с криопреципитатом помещались повторно в термостат (37 °С) с экспозицией 1 час (криоглобулины растворялись).

У всех пациентов проводилась рентгенография органов грудной клетки и ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек. Стадия фиброза печени устанавливалась с помощью ультразвуковой эластографии. Диагноз цирроза устанавливали на основании результатов комплексного клинического, лабораторного и инструментального исследований. У пациентов с ВГС-ЦП рассчитывались баллы по шкале MELD-Na (model for end-stage liver disease) [12] и Чайлд-Пью [13, 14] для определения тяжести ЦП.

Амбулаторные карты пациентов с ВГС-инфекцией анализировались для оценки наличия проявлений, классифицирующихся в литературных источниках как внепеченочные [15]. Если при осмотре пациентов внепеченочные заболевания были выявлены впервые, в последующем проводились консультации и дополнительные исследования пациентов у профильных узких специалистов с целью установления окончательного клинического диагноза. Увеличение периферических лимфатических узлов устанавливалось при пальпации. Увеличение лимфатических узлов средостения уста-

навливалось при рентгенологическом исследовании, увеличение лимфатических узлов брюшной полости — при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости. У части пациентов увеличение лимфатических узлов подтверждалось методом компьютерной томографии. Диагноз лимфомы устанавливался врачом-онкологом после проведения дополнительных исследований. Гистологический анализ увеличенных лимфатических узлов средостения и/или брюшной полости проводился на базе Минского городского клинического онкологического диспансера при подозрении у пациента лимфопролиферативного заболевания.

Все установленные внепеченочные проявления ВГС-инфекции в виде диагнозов классифицировались согласно международной классификации болезней (МКБ-10) и в последующем именовались как «внепеченочные заболевания» (ВПЗ).

На всех пациентов заполнялась электронная база данных.

В исследование включались пациенты с ХГС и ВГСЦП, которые были направлены для стационарного или амбулаторного консультирования и лечения, прошли весь объем запланированных процедур, в том числе обследование на наличие КГ (имели положительный или отрицательный результат).

Исследование было одобрено комиссией по этике научных исследований городской инфекционной клинической больницы г. Минска и проведено в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, а также с принципами Надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации. Обработка данных, собранных в ходе исследования, осуществлялась в соответствии с принципами конфиденциальности информации о пациентах.

Описательные статистики исследуемой популяции для количественных переменных представлены медианой и квартилями, для категорий — частотой и долей в процентах. Сравнение групп для количественных переменных выполнялось по критерию Манна — Уитни, для категорий — по критерию хи-квадрат или точному критерию Фишера в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат.

Результаты анализа считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 3.6.

**Результаты и обсуждение**

Всего в исследование включено 282 пациента с хронической ВГС-инфекцией и КГЕ, из них у 56 % (n = 158) отсутствовали внепеченочные заболевания, а у 44 % (n = 124) было выявлено хотя бы одно внепеченочное заболевание.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту (p = 0,784), индексу массы тела (p = 0,367) и длительности инфицирования — 20 лет и более (p > 0,99). В группе с хронической ВГС-инфекцией с КГЕ и ВПЗ было больше женщин (58,9 %) (p = 0,046).

Таблица 1. Демографические данные и длительность инфицирования пациентов с хронической ВГС-инфекцией, включенных в исследование

Показатели	Без внепеченочных заболеваний, n = 158, n/(%)	С внепеченочными заболеваниями, n = 124, n/(%)	p
Возраст, лет, медиана (Q25; Q75)	55 (43; 65)	54,5 (47; 62)	0,784
Пол			0,046
женщины	73 (46,2)	73 (58,9)	
мужчины	85 (53,8)	51 (41,1)	
ИМТ	27 (23,5; 31,4)	27,5 (23,6; 33,6)	0,367
Длительность ≥ 20 лет (не у всех установлена)	85/114(74,6)	73/98 (74,5)	> 0,99

При анализе эпидемиологических данных при хронической ВГС-инфекции и КГЕ в группах с ВПЗ и без ВПЗ (таблица 2) было установлено, что наиболее часто встречающимся путем возможного инфицирования пациентов были хирургические операции (69,4 и 68,4 % соответственно) и гемотрансфузии (более 25 и 21,5 % соответственно), реже встречались указания на посещение

стоматолога (5,6 и 6,3 % соответственно), выполнение татуировок и пирсинга (4 и 5,7 % соответственно), указывался профессиональный риск инфицирования (3,2 и 1,9 % соответственно), парентеральное введение психотропных веществ (1,6 и 5,7 % соответственно), диализ (менее 1 % в обеих группах). Однако статистически значимых различий в группах выявлено не было (p > 0,05).

Таблица 2. Возможные факторы риска инфицирования пациентов с ВГС-инфекцией и КГЕ (согласно опросу пациентов)

Показатели	Без внепеченочных заболеваний, n = 158, n/(%)	С внепеченочными заболеваниями, n = 124, n/(%)	p
Парентерально вводимые психотропные вещества	9 (5,7)	2 (1,6)	0,148
Хирургические операции	108 (68,4)	86 (69,4)	0,960
Гемотрансфузии	34 (21,5)	31 (25)	0,585
Диализ	0	1 (0,8)	0,903
Татуировки, пирсинг	9 (5,7)	5 (4)	0,717
Посещение стоматолога	10 (6,3)	7 (5,6)	> 0,99
Профессиональное инфицирование	3 (1,9)	4 (3,2)	0,745

Проведенный анализ клинических и лабораторных данных показал, что при хро-

нической ВГС-инфекции с наличием КГЕ между группами с ВПЗ и без ВПЗ не было

статистически значимых различий в частоте встречаемости стадий фиброза ( $p = 0,216$ ) и ВГС-ЦП ( $p = 0,108$ ), а также синдромов гепатомегалии (50,8 и 51,4 % соответственно) ( $p > 0,99$ ), спленомегалии (46 и 55,1 % соответственно) ( $p = 0,163$ ), асцита (22,6 и 25,9 % соответственно) ( $p = 0,608$ ), варикозного расширения вен пищевода (85,5 и 84,2 % соответственно) ( $p = 0,892$ )

и в значениях лабораторных показателей: АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЩФ, СРБ, РФ, билирубина, альбумина, тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов, СОЭ ( $p > 0,05$ ).

В то же время в группе с наличием ВПЗ чаще встречались пациенты, у которых наблюдался более высокий уровень криокрита ( $p = 0,003$ ) (таблица 3).

Таблица 3. Клинические и лабораторные данные пациентов с хронической ВГС-инфекцией и КГЕ, включенных в исследование

Показатели	Без внепеченочных заболеваний, n = 158, n/(%)	С внепеченочными заболеваниями, n = 124, n/(%)	p
Клинический диагноз			0,108
ХГС	69 (43,7)	67 (54)	
цирроз печени	89 (56,3)	57 (46)	
Стадия фиброза			0,216
F0–1	34 (21,8)	31 (25,2)	
F2	7 (4,5)	11 (9)	
F3–4	115 (73,2)	81 (66,4)	
Тяжесть цирроза по шкале Чайлд–Пью			0,924
класс А	46 (51,7)	29 (50,9)	
класс В и С	43 (48,3)	28 (49,1)	
MELDNa, медиана (Q25; Q75)	11 (8; 13)	9 (7; 11)	0,014
Гепатомегалия	75 (51,4)	61 (50,8)	> 0,99
Спленомегалия	87 (55,1)	57 (46)	0,163
Асцит	41 (25,9)	28 (22,6)	0,608
Варикозное расширение вен пищевода	133 (84,2)	106 (85,5)	0,892
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ , медиана (Q25; Q75)	4,5 (4,2; 4,9)	4,6 (4,1; 4,9)	0,855
Гемоглобин, г/л, медиана (Q25; Q75)	138 (125; 150)	136 (128; 152)	0,907
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ , медиана (Q25; Q75)	140 (100; 188)	136 (87,5; 185)	0,310
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ , медиана (Q25; Q75)	5,2 (4,1; 6,3)	4,8 (3,9; 5,9)	0,185
СОЭ, мм/ч, медиана (Q25; Q75)	13 (6; 20)	10 (5; 22)	0,401
Билирубин, мкмоль/л, медиана (Q25; Q75)	18,8 (13,2; 28,1)	16,3 (12,7; 22,2)	0,142
АЛТ, ЕД/л, медиана (Q25; Q75)	69,7 (44,3; 110)	66,9 (36,5; 133,4)	0,994
АСТ, ЕД/л, медиана (Q25; Q75)	76,8 (46; 119,9)	63,5 (37,4; 125,6)	0,283
ЩФ, ЕД/л, медиана (Q25; Q75)	105 (75,7; 156,4)	99 (74,9; 152)	0,644
ГГТП, ЕД/л, медиана (Q25; Q75)	58,1 (30,1; 116)	58,3 (32; 106)	0,800

## Окончание таблицы 3

Показатели	Без внепеченочных заболеваний, n = 158, n/(%)	С внепеченочными заболеваниями, n = 124, n/(%)	p
СРБ, мг/л	1,1 (0,2; 3,4)	0,85 (0,16; 2,4)	0,383
Общий белок, г/л	72,4 (67,4; 77)	71 (66; 76)	0,033
Альбумины, г/л	40 (35,4; 43,4)	38,9 (35,1; 43,5)	0,438
РФ, МЕ/мл (n = 78/75)	55,6 (32,1; 88,7)	65 (36,7; 120,6)	0,128
Криокрит, %	1 (1; 5)	3 (1; 5)	0,005
С3, мг/дл (n = 10/20)	98,6 (74,6; 114,7)	91,85 (73; 128)	0,741
С4, мг/дл (n = 10/20)	9,8 (6,6; 14,5)	9,7 (6,7; 16,6)	0,912

В обеих группах была выявлена высокая частота встречаемости астеновегетативного и диспепсического синдромов, однако статистически значимых различий не наблю-

далось ( $p > 0,05$ ). В то же время артралгический синдром достоверно чаще (68,5 %) наблюдался в группе с хронической ВГС-инфекцией с КГЕ и ВПЗ ( $p < 0,001$ ) (таблица 4).

Таблица 4. Частота встречаемости основных клинических синдромов у пациентов с ВГС-инфекцией и КГЕ (согласно опросу пациентов)

Показатели	Без внепеченочных заболеваний, n = 158, n/(%)	С внепеченочными заболеваниями, n = 124, n/(%)	p
Астеновегетативный синдром	138 (87,3)	115 (92,7)	0,199
Артралгический синдром	49 (31)	85 (68,5)	< 0,001
Диспепсический синдром	114 (72,2)	97 (78,2)	0,304

При анализе частоты встречаемости различных ВПЗ у 28 % пациентов были выявлены заболевания костно-мышечной системы, соединительной ткани и другие нарушения с вовлечением иммунного механизма, у 11,3 % — болезни кожи, подкожной клетчатки и отдельные нарушения,

вовлекающие иммунный механизм, у 11,7 % — болезни эндокринной системы (аутоиммунный тиреоидит), у 4 % — злокачественные новообразования лимфоидной ткани (неходжкинская В-клеточная лимфома и макроглобулинемия Вальденстрема (менее 1 %)) (таблица 5).

Таблица 5. Частота встречаемости внепеченочных заболеваний у пациентов с хронической ВГС-инфекцией с наличием КГЕ

Внепеченочные заболевания	n(%)
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, а также другие нарушения с вовлечением иммунного механизма (D50-89), (M00-M99)	79 (28)
Криоглобулинемический васкулит (D89.1)	76 (27)
Ревматоидный артрит (M05, M06)	2 (< 1)

Окончание таблицы 5

Внепеченочные заболевания	n(%)
Системная красная волчанка (M32)	1 (< 1)
Антифосфолипидный синдром (M30-36)	1 (< 1)
Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00-L99), а также отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D86)	32 (11,3)
Псориаз (L40)	16 (5,7)
Ветилиго (L80)	4 (1,4)
Эритема узловатая (L52)	2 (< 1)
Сетчатое ливедо	4 (1,4)
Красный плоский лишай (L43)	2 (< 1)
Дерматит Шамберга (L20-L30)	1 (< 1)
Саркоидоз (D86)	5 (1,8)
Болезни эндокринной системы (E00-E90)	
Аутоиммунный тиреодит (E06.3)	33 (11,7)
Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственной им ткани (C81-C96)	4 (1,4)
Неходжкинская В-клеточная лимфома (C82-88)	2 (< 1)
Макроглобулинемия Вальденстрема	2 (< 1)

В исследуемой группе встречались пациенты с одним заболеванием (n = 100/35,5 %), а также с двумя (n = 21/7,4 %) и тремя (n = 3/1 %) ВПЗ. Наиболее часто встречающимся ВПЗ при хронической ВГС-инфекции с наличием КГЕ был криоглобулинемический васкулит (27 %).

Частота встречаемости криоглобулинемического васкулита как единственного

ВПЗ составила 19,1 % (у 54 из 282 пациентов), аутоиммунного тиреодита — 8,5 %, псориаза — 3,5 %, ветилиго, саркоидоза, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, красного плоского лишая, сетчатого ливедо, неходжкинской В-клеточной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема — 1 % и менее (таблица 6).

Таблица 6. Частота встречаемости одного внепеченочного заболевания у пациентов с хронической ВГС-инфекцией и КГЕ

Внепеченочные заболевания	n	%
Криоглобулинемический васкулит	54	19,1
Аутоиммунный тиреодит	24	8,5
Псориаз	10	3,5
Ветилиго	3	1,1
Саркоидоз, ревматоидный артрит	по 2	< 1
Системная красная волчанка, красный плоский лишай, сетчатое ливедо, неходжкинская В-клеточная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема	по 1	< 1

В группе с двумя ВПЗ криоглобулинемический васкулит встречался у 7,2 % и соче-

тался с болезнями кожи и саркоидозом у 4,3 % (n = 12), а также с аутоиммунным тиреоди-

том — у 2,1 %. Крайне редко (< 1 %) наблюдалось сочетание криоглобулинемического васкулита с неходжкинской В-клеточной

лимфомой и макроглобулинемией Вальденстрема. У одного (< 1 %) пациента выявлено сочетание псориаза и саркоидоза (таблица 7).

Таблица 7. Частота встречаемости двух внепеченочных заболеваний у пациентов с хронической ВГС-инфекцией и КГЕ

Сочетания двух внепеченочных заболеваний	n	%
Криоглобулинемический васкулит в сочетании с другими ВПЗ	20	7,2
с аутоиммунным тиреоидитом	6	2,1
с псориазом	4	1,4
с узловатой эритемой, саркоидозом	по 2	<c1
с сетчатым ливедо, дерматитом Шамберга, красным плоским лишаем, ветилиго, неходжкинской В-клеточной лимфомой, макроглобулинемией Вальденстрема	по 1	<c1
Псориаз в сочетании с саркоидозом	1	<c1

В группе с тремя ВПЗ криоглобулинемический васкулит сочетался с аутоиммунным тиреоидитом и сетчатым ливедо (n = 1), а также с аутоиммунным тиреоидитом и антифосфолипидным синдромом (n = 1). У одного пациента наблюдалось сочетание аутоиммунного тиреоидита с псориазом и сетчатым ливедо (n = 1).

В развитии внепеченочных заболеваний при ВГС-инфекции основное значение имеют иммунные реакции, возникающие в ответ на репликацию вируса в печени, в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения. Помимо иммунных нарушений в возникновении системных поражений имеет значение прямое цитопатическое действие ВГС, при этом часто ВПЗ служит единственным проявлением инфекции [16]. Для ХГС характерно развитие ВПЗ преимущественно иммунокомплексного генеза, в первую очередь обусловленных формированием КГЕ. Частота встречаемости КГЕ у пациентов с хронической ВГС-инфекцией широко варьирует и по разным литературным данным составляет от 19 до 66 % [17]. Смешанная КГЕ при хронической ВГС-инфекции может иметь бессимптомное течение (встречается у 30,1 %), а также сопровождается формированием ВПЗ (40–74 % случаев) [5]. Результаты нашего исследования сравнимы с данными других работ. Мы показали, что частота встречаемости ВПЗ в популяции пациентов с хронической ВГС-инфекцией и КГЕ составляет 44 %. Последние характеризуются разнообразием, что свидетельствует о вовлечении в пато-

логический процесс многих органов и систем и должно учитываться в определении прогноза и тактики лечения пациентов с хронической ВГС-инфекцией. Кроме того, следует обратить внимание на высокую частоту встречаемости артралгического синдрома и высокие значения криокрита среди пациентов с КГЕ в связи с тем, что данные показатели могут быть маркерами уже существующих ВПЗ.

## Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Частота встречаемости ВПЗ при хронической ВГС-инфекции с наличием КГЕ составляет 44 % (у 124 из 282 пациентов). Основными ВПЗ являются болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, а также другие нарушения с вовлечением иммунного механизма (28 %), болезни эндокринной системы (аутоиммунный тиреоидит) (11,7 %), болезни кожи и подкожной клетчатки, а также отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (11,3 %), и злокачественные новообразования лимфоидной, кровяной и родственной им ткани (1,4 %), которые чаще представлены одним заболеванием (35,3 %), реже — сочетанием двух (7,4 %) или трех (1 %) заболеваний. Наиболее частым из ВПЗ является криоглобулинемический васкулит (27 %) как в виде одного ВПЗ (19,1 %), так и в сочетании с другими ВПЗ (7,2 %).

2. Исследуемая популяция хронической ВГС-инфекции с КГЕ и ВПЗ не имеет стати-

стически значимых различий по сравнению с популяцией без ВПЗ по частоте астеновегетативного ( $p = 0,199$ ), диспепсического ( $p = 0,304$ ) синдромов, спленомегалии ( $p = 0,163$ ), гепатомегалии ( $p > 0,99$ ), асциты ( $p = 0,608$ ), по значениям лабораторных показателей (РФ ( $p = 0,128$ ), СРБ ( $p = 0,383$ ), АсАТ ( $p = 0,283$ ), билирубина ( $p = 0,142$ ), ГГТП ( $p = 0,800$ ), тромбоцитов ( $p = 0,310$ )) и характеризуется более высокой частотой встречаемости артралгического синдрома (68,5 %) ( $p < 0,001$ ), а также более высокими уровнями крио-

криты ( $p = 0,003$ ) по сравнению с популяцией без ВПЗ, что позволяет считать артралгический синдром и показатели криокрита 3 % и более маркерами наличия ВПЗ.

3. Хроническая ВГС-инфекция с КГЕ и ВПЗ при сопоставимых у пациентов возраста, ИМТ и длительности инфицирования не отличается от ВГС-инфекции с КГЕ, но без ВПЗ по показателям стадии фиброза ( $p = 0,216$ ) и ВГС-ЦП ( $p = 0,108$ ); это позволяет считать, что формирование фиброза печени не связано с наличием ВПЗ.

### Список литературы

1. Falla AM, Hofstraat SHI, Duffell E. et al. Hepatitis B/C in the countries of the EU/EEA: a systematic review of the prevalence among at-risk groups. *BMC Infect Dis.* 2018;18:79. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2988-x>
2. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019 Jan;70(1):151-171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
3. Kolopp-Sarda MN, Miossec P. Contribution of Hepatitis C Infection to a Large Cohort of Cryoglobulin-Positive Patients: Detection and Characteristics. *Front Immunol.* 2020 Jun 30;11:1183. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01183>
4. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Transl Hepatol.* 2019 Jun 28;7(2):172-182. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00049>
5. Игнатова ТМ, Козловская АВ, Гордовская НБ, и др. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения. *Терапевтический архив.* 2017;89(5):46-52. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789546-52>
6. Zignego AL, Giannini C, Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: an overview. *World J Gastroenterol.* 2007 May 7;13(17):2467-2478. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i17.2467>
7. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longombardo G, Lombardini F, Greco F, Capochiani E, Mazzoni A, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 1994 Oct;88(2):392-394. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1994.tb05036.x>
8. Zhu X, Jing L, Li X. Hepatitis C virus infection is a risk factor for non-Hodgkin lymphoma: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Mar;98(11):e14755. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014755>
9. Pelletier K, Royal V, Mongeau F, Meunier RS, Dion D, Jao K, Troyanov S. Persistent Mixed Cryoglobulinemia

Despite Successful Treatment of Hepatitis C, Aggressive B-Cell-Directed Therapies, and Long-term Plasma Exchanges. *Kidney Int Rep.* 2019 May 7;4(8):1194-1198. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.04.022>

10. Aydeniz A, Namiduru M, Karaoglan I, Altindag O, Yagiz E, Gursoy S. Rheumatic manifestations of hepatitis B and C and their association with viral load and fibrosis of the liver. *Rheumatol Int.* 2010 Feb;30(4):515-517. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1010-8>

11. Buskila D, Shnaider A, Neumann L, Zilberman D, Hilzenrat N, Sikuler E. Fibromyalgia in hepatitis C virus infection. Another infectious disease relationship. *Arch Intern Med.* 1997 Nov 24;157(21):2497-500. PMID: 9385302

12. Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007 Mar;45(3):797-805. <https://doi.org/10.1002/hep.21563>

13. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973 Aug;60(8):646-469. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>

14. Child C, Turcotte J. The liver and portal hypertension. *BJS.* 1964;51(11):879-879.

15. Милованова СЮ, Козловская АВ, Гордовская НБ. Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническим гепатитом С. *Альманах клинической медицины.* 2014;(30):46-51. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2014-30-46-51>

16. Байкова ТА, Лопаткина ТН. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения. *Терапевтический архив.* 2013.85(4):106-110.

17. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007 Mar;16(1):65-73. PMID: 17410291

### References

1. Falla AM, Hofstraat SHI., Duffell E. et al. Hepatitis B/C in the countries of the EU/EEA: a systematic review of the prevalence among at-risk groups. *BMC Infect Dis.* 2018;18:79. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-2988-x>

2. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019 Jan;70(1):151-171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>

3. Kolopp-Sarda MN, Miossec P. Contribution of Hepatitis C Infection to a Large Cohort of Cryoglobulin-Positive Patients: Detection and Characteristics. *Front Immunol.* 2020 Jun 30;11:1183. [https://doi: 10.3389/fimmu.2020.01183](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01183)
4. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Transl Hepatol.* 2019 Jun 28;7(2):172-182. [https://doi: 10.14218/JCTH.2018.00049](https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00049)
5. Ignatova TM, Kozlovskaya LV, Gordovskaya NB, et al. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017;89(5):46-52. (in Russ.). [https://doi: 10.17116/terarkh201789546-52](https://doi.org/10.17116/terarkh201789546-52)
6. Zignego AL, Giannini C, Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: an overview. *World J Gastroenterol.* 2007 May 7;13(17):2467-78. [https://doi: 10.3748/wjg.v13.i17.2467](https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i17.2467)
7. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longombardo G, Lombardini F, Greco F, Capochiani E, Mazzoni A, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 1994 Oct;88(2):392-4. [https://doi: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb05036.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1994.tb05036.x)
8. Zhu X, Jing L, Li X. Hepatitis C virus infection is a risk factor for non-Hodgkin lymphoma: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Mar;98(11):e14755. [https://doi: 10.1097/MD.00000000000014755](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014755)
9. Pelletier K, Royal V, Mongeau F, Meunier RS, Dion D, Jao K, Troyanov S. Persistent Mixed Cryoglobulinemia Despite Successful Treatment of Hepatitis C, Aggressive B-Cell-Directed Therapies, and Long-term Plasma Exchanges. *Kidney Int Rep.* 2019 May 7;4(8):1194-1198. [https://doi: 10.1016/j.ekir.2019.04.022](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.04.022)
10. Aydeniz A, Namiduru M, Karaoglan I, Altindag O, Yagiz E, Gursoy S. Rheumatic manifestations of hepatitis B and C and their association with viral load and fibrosis of the liver. *Rheumatol Int.* 2010 Feb;30(4):515-7. [https://doi: 10.1007/s00296-009-1010-8](https://doi.org/10.1007/s00296-009-1010-8)
11. Buskila D, Shnaider A, Neumann L, Zilberman D, Hilzenrat N, Sikuler E. Fibromyalgia in hepatitis C virus infection. Another infectious disease relationship. *Arch Intern Med.* 1997 Nov 24;157(21):2497-500. PMID: 9385302
12. Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007 Mar;45(3):797-805. [https://doi: 10.1002/hep.21563](https://doi.org/10.1002/hep.21563)
13. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973 Aug;60(8):646-469. [https://doi: 10.1002/bjs.1800600817](https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817)
14. Child C, Turcotte J. The liver and portal hypertension. *BJS.* 1964;51(11):879-879.
15. Milovanova SYu, Kozlovskaya LV, Gordovskaya NB. Polymorphism of clinical manifestations of cryoglobulinemia-related vasculitis associated with chronic hepatitis C virus infection. *Almanac of Clinical Medicine.* 2014;(30):46-51. (In Russ.). [https://doi: 10.18786/2072-0505-2014-30-46-51](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2014-30-46-51)
16. Baïkova TA, Lopatkina TN. A variety of extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis B and C: basic treatment principles. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2013;85(4):106-110. (In Russ.).
17. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007 Mar;16(1):65-73. PMID: 17410291

## Информация об авторах / Information About the Authors

**Лукашик Светлана Петровна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-3641-3777>; e-mail: [svetlanalukashik@mail.ru](mailto:svetlanalukashik@mail.ru)

**Карпов Игорь Александрович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5816-2166>; e-mail: [vip.kia1957@mail.ru](mailto:vip.kia1957@mail.ru)

**Красько Ольга Владимировна**, к.т.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории биоинформатики ГНУ «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4150-282X>; e-mail: [olga.krasko.ok@gmail.com](mailto:olga.krasko.ok@gmail.com)

**Svetlana P. Lukashyk**, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor at the Department of Infectious Diseases of the EI «Belarusian State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3641-3777>; e-mail: [svetlanalukashik@mail.ru](mailto:svetlanalukashik@mail.ru)

**Igor A. Karpov**, D.Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases of the EI «Belarusian State Medical University»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5816-2166>; e-mail: [vip.kia1957@mail.ru](mailto:vip.kia1957@mail.ru)

**Olga V. Krasko**, Cand. Sc. (Technology), Associate Professor, Leading researcher at the Bioinformatics Laboratory of the SSI «United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4150-282X>; e-mail: [olga.krasko.ok@gmail.com](mailto:olga.krasko.ok@gmail.com)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Лукашик Светлана Петровна**  
e-mail: [svetlanalukashik@mail.ru](mailto:svetlanalukashik@mail.ru)

**Svetlana P. Lukashyk**  
e-mail: [svetlanalukashik@mail.ru](mailto:svetlanalukashik@mail.ru)

*Received / Поступила в редакцию 18.03.2021*  
*Revised / Поступила после рецензирования 19.03.2021*  
*Accepted / Принята к публикации 19.03.2021*