

Журнал награжден  
Почетной Грамотой  
Верховного  
Совета БССР (1974)



Победитель VIII  
Национального  
конкурса  
«Золотая Литера»  
в номинации  
«Лучшее  
специализированное,  
отраслевое издание»  
(2012)

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

**УЧРЕДИТЕЛЬ** МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**№ 7(916)/2023**

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь  
для опубликования результатов диссертационных исследований  
по медицинским и биологическим наукам

Журнал включен в базу данных  
Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)

**Исполняющий обязанности главного редактора**

Юрий Кафарович АБАЕВ

**Редакционная коллегия:**

М. В. БЮХЛЕР (ГЕРМАНИЯ)	С. А. КРАСНЫЙ
И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ	А. И. КУБАРКО
С. ВЕКСНЕР (США)	М. И. МИХАЙЛОВ (РОССИЯ)
И. Д. ВОЛОТОВСКИЙ	Д. А. МОРОЗОВ (РОССИЯ)
А. В. ВОРОБЕЙ	Т. В. МОХОРТ
Г. Л. ГУРЕВИЧ	А. Г. МРОЧЕК
Д. Е. ДАНИЛОВ	Е. Л. НАСОНОВ (РОССИЯ)
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ	О. А. ПЕРЕСАДА
И. И. ДЕДОВ (РОССИЯ)	Д. Л. ПИНЕВИЧ
Л. ДУБАСКИ (США)	Й. ПФАЙФЕР (АВСТРИЯ)
В. В. ЕВСТИГНЕЕВ	Е. И. СЛОБОЖАНИНА
И. И. ЗАТЕВАХИН (РОССИЯ)	В. Б. СМЫЧЕК
И. А. КАРПОВ	Н. Ф. СОРОКА
М. К. КЕВРА	Л. П. ТИТОВ
В. Н. КОВАЛЕНКО (УКРАИНА)	А. Г. ЧУЧАЛИН (РОССИЯ)

**Отв. секретарь**  
Л. А. ФЕДОТОВА

**Редакционный совет:**

Е. Л. БОГДАН	С. П. РУБНИКОВИЧ
М. Л. ВИШНЕВЕЦКИЙ	В. А. СНЕЖИЦКИЙ
М. А. ГЕРАСИМЕНКО	А. Г. СТАРОВОЙТОВ
Ю. Л. ГОРБИЧ	И. О. СТОМА
Л. Н. КЕДА	А. А. ТАРАСЕНКО
Е. Н. КРОТКОВА	А. Н. ЧУКАНОВ
Н. Н. КУДЕНЬЧУК	И. А. ШАМАЛЬ
В. П. МИХАЙЛОВСКИЙ	В. Д. ШИЛО
М. Е. НИЧИТАЙЛО (УКРАИНА)	А. Т. ЩАСТНЫЙ



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH  
OF THE REPUBLIC OF BELARUS  
FOUNDATION

№ 7(916)/2023

Journal awarded  
of the Diploma  
of the Supreme Council  
of The BSSR (1974)

Included in the list of the scientific editions  
of the Republic of Belarus for publication  
of medical and biological dissertation research results

The journal is included  
in the Russian Science Citation Index database (RSCJ)



Winner  
of the VIII National  
contest "Zolotaja Litera"  
in the nomination  
"The best specialized  
publication"  
(2012)

**Acting Editor-in-Chief** Yury K. ABAYEV

**Editorial board:**

M. V. BUHLER (Germany)	S. A. KRASNY
I. V. VASILEVSKIY	A. I. KUBARKO
S. VEKSNER (USA)	M. I. MIKHAYLOV (Russia)
I. D. VOLOTOVSKIY	D. A. MOROZOV (Russia)
A. V. VARABEI	T. V. MOKHORT
G. L. GUREVICH	A. G. MROCHEK
D. E. DANILOV	E. L. NASONOV (Russia)
Y. G. DZEHTSIAROU	O. A. PERESADA
I. I. DEDOV (Russia)	D. L. PINEVICH
L. DUBUSKE (USA)	J. PFEIFER (Austria)
V. V. EVSTIGNEEV	E. I. SLOBOZHANINA
I. I. ZATEVAKHIN (Russia)	V. B. SMYCHOK
I. A. KARPOV	N. F. SOROKA
M. K. KEVRA	L. P. TITOV
V. N. KOVALENKO (Ukraine)	A. G. CHUCHALIN (Russia)

**Executive Secretary**  
L. A. FEDOTOVA

**Editorial council:**

E. L. BOGDAN	S. P. RUBNIKOVICH
M. L. VISHNEVETSKY	A. V. SIKORSKIY
M. A. GERASIMENKO	V. A. SNEZHITSKIY
Yu. L. GORBICH	A. G. STAROVOYTOV
L. N. KEDA	I. O. STOMA
E. N. KROTKOVA	A. A. TARASENKA
N. N. KUDENCHUK	A. N. CHUKANOV
V. P. MIKHAYLOVSKIY	V. D. SHILO
M. E. NICHITAYLO (Ukraine)	A. T. SHCHASTNY

## Содержание

### От редакции

Пациенты, у которых «ничего нет» ..... 4

### Клиническая медицина

**Владимирская Т. Э., Алехнович Л. И., Шилейко И. Д., Адзерихо И. Э.** Лабораторные маркеры оценки риска раннего рестеноза при стентировании коронарных артерий у пациентов с инфарктом миокарда ..... 5

**Кононенко И. С., Жукова Н. П.** Карбокси-терминальный телопептид коллагена I типа как ранний прогностический фактор развития истмико-цервикальной недостаточности и преждевременных родов у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани ..... 13

### Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

**Давыдов В. В., Жаворонок С. В., Задора И. С., Борисовец Д. С.** Анализ производственных, бытовых и пищевых рисков инфицирования вирусом гепатита E ..... 20

**Козич Ж. М., Мартинков В. Н., Веялкин И. В., Климович Н. Н.** Клинико-эпидемиологическая характеристика плазмоклеточных новообразований ..... 33

**Николаенко Е. В., Елизарова Н. В., Роздяловская Л. Ф., Сычик С. И., Кочергина Н. С.** Оценка результатов индивидуального дозиметрического контроля персонала медицинских учреждений ..... 43

### Лекции и обзоры

**Мохорт Т. В.** Финал сахарного диабета или что мы не знаем об этой болезни ..... 49

### Обмен опытом

**Разводовский Ю. Е., Шуриберко А. В.** Конкордантность содержания фосфатидилэтанола в крови и результатов теста AUDIT ..... 58

**Столярова Л. А., Имшенецкая Т. А., Абельский Д. Е.** Картирование эпителия роговицы в норме и при кератоконусе с применением оптической когерентной томографии ..... 63

### Сокровища медицинской мысли

**Дитерихс М. М.** Душа хирурга (из записок старого врача) ..... 69

## Contents

3

### Editorial note

Patients who «have nothing» ..... 4

### Clinical medicine

**Vladimirskaya T. E., Aliakhnovich L. I., Shileiko I. D., Adzerikho I. E.** Laboratory markers for assessing the risk of early restenosis during coronary artery stenting in patients with myocardial infarction

**Kononenko I. S., Zhukova N. P.** C-terminal telopeptide of type 1 collagen as a predicting factor of the cervical insufficiency and preterm birth in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia

### Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

**Davydov V. V., Zhavoronok S. V., Zadora I. S., Borisovec D. S.** Analysis of industrial, household and nutritional risks of infection with hepatitis E virus

**Kozich Zh. M., Martinkov V. N., Veyalkin I. V., Klimkovich N. N.** Clinical and epidemiological characteristics of plasma cell neoplasms

**Nikalayenka A. V., Yelizarava N. V., Rozdyalovskaya L. F., Sychyk S. I., Kacharhina N. S.** Assessment of the results of individual monitoring of personnel of medical institutions

### Lectures and reviews

**Mokhort T. V.** The final of diabetes mellitus or what we don't know about this disease

### Cases From Practice

**Razvodovsky Y. E., Schuriberco A. V.** Concordance of blood phosphatidylethanol and AUDIT test results

**Stolyarova L. A., Imshanetskaya T. A., Abelski D. E.** Mapping of the corneal epithelium in health and in keratoconus using optical coherence tomography

### The Treasure of Medical Thoughts

**Dieterics M. M.** The Surgeon's soul (from notes of an old doctor)

## ПАЦИЕНТЫ, У КОТОРЫХ «НИЧЕГО НЕТ»

### **Дорогие коллеги!**

Как известно, все люди делятся на здоровых, больных и «практически здоровых». Большинство относится к последним. Больные психическими заболеваниями лечатся у психиатра, остальные врачи занимаются лечением телесных недугов. Однако если ни психическое, ни физическое состояние грубо не отклоняется от того, что принято считать нормой, человек становится обитателем «нейтральной полосы». К кому обратиться, если тело «практически здорово», но гнетущее чувство отсутствия полноты и радости жизни преследует и заставляет мучительно страдать? Если на просьбу о помощи отвечают предложением «не брать в голову», а если уже взял, то «выбросить из головы»? Как получилось, что «нейтральная полоса» с ее огромным пограничным населением оказалась ничейной территорией, до которой ни профессиональным «психикам», ни «соматикам» нет дела?

Биологически ориентированная медицина достигла больших успехов в лечении болезней, уйдя вперед, впрочем, не так уж далеко от ветеринарии. Целые поколения клиницистов, образованные в духе ортодоксального биологизма, были готовы к тому, чтобы лечить недуги человека, не делая различия между болезнью и страданием. Подмена человеческой личности понятием «организма» сводила представление о причинах болезней к сфере соматического, а терапевтические возможности — исключительно к инструментально-фармакологическим манипуляциям. Между тем медицина, игнорирующая единство духа и тела неизбежно теряет свое гуманистическое содержание. Робкие призывы «лечить больного, а не болезнь» время от времени раздавались в университетских аудиториях и раньше, однако только в последнее время отечественная медицина получила возможность повернуться лицом к изучению психо- и социогенетических аспектов представлений, сформулированных еще И. П. Павловым и Г. Селье.

Физическое здоровье через механизмы нейрогуморальной регуляции может нарушаться в результате психических потрясений точно также же, как кризисы социального бытия, опосредованные психикой и нервной системой, могут являться причинами телесных недугов, включая сердечно-сосудистые и онкологические, болезни кожи, пищеварительного тракта, неврозы, алкоголизм и наркомании.

Пограничные невротические состояния выпадают из поля зрения психиатров, работающих, как правило, в специализированных учреждениях, в то время как до 30% больных с соматическими жалобами нуждаются в коррекции лишь эмоционального состояния. Эти пациенты («знакомые лица», «ходоки по врачам», «больные, у которых ничего нет», «хронические жалобщики») «заблудившиеся» в соматической клинике оказываются под наблюдением врачей разных специальностей. Охваченные «чувством болезни» они снова и снова добиваются не только сложных и дорогостоящих, но и небезопасных диагностических исследований. Они толпятся в поликлиниках и наводняют стационары, скитаются по врачам разного профиля в поисках физической причины своего страдания и действенной помощи. В результате многократно увеличивается число посещений в поликлиники и непомерно растет время, которое с большей пользой можно было бы употребить на других пациентов.

Психогенные болезненные ощущения, не имеющие определенной «исходной точки» в соматической сфере и очевидное сходство проявлений страдания с подлинным соматическим заболеванием, делают психовегетативную нестабильность наиболее частой причиной диагностических ошибок. Через ипохондрически окрашенный синдром на первом плане клинической картины зачастую трудно «пробраться» к истинному диагнозу, в итоге не только пациенты, но и врачи путают болезни, угрожающие жизни, со страданиями, несущими горести. Целые легионы больных с психосоматическими нарушениями оказываются на «нейтральной полосе», не получая должной помощи ни от психиатра, ни от интерниста. Неэффективность многолетней, порой массивной, терапии этих пациентов, покидающих поликлинику или стационар только для того, чтобы, выйдя из них через одну дверь, тут же войти в другую, наносит неимоверный моральный ущерб и ложится тяжелым бременем на систему здравоохранения. Лечение этих «пограничных» больных требует новых подходов. Психосоматика является не столько новым разделом медицины, сколько определенным взглядом на предмет ее деятельности, при котором основным объектом изучения становится человек в неповторимом единстве психологического своеобразия и конституциональной уникальности его организма.

Врачи-интернисты, зачастую имеющие одностороннее представление о причинах болезней, нередко оказываются беспомощными в этих случаях. В итоге пациент обречен на хождение по замкнутому кругу, что приводит к формированию терапевтически резистентных ипохондрических состояний. До тех пор, пока новаторские идеи психосоматической медицины не будут внедрены в клиническую практику, вряд ли удастся изменить прогноз у данной категории больных.

С уважением,  
профессор



Ю. К. Абаев



Т. Э. ВЛАДИМИРСКАЯ, Л. И. АЛЕХНОВИЧ, И. Д. ШИЛЕЙКО, И. Э. АДЗЕРИХО

## ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ОЦЕНКИ РИСКА РАННЕГО РЕСТЕНОЗА ПРИ СТЕНТИРОВАНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

*В настоящее время, несмотря на совершенствование лечебных технологий стентирования для лечения инфаркта миокарда, уровень послеоперационных осложнений после таких вмешательств остается высоким. В связи с этим актуальным вопросом является установление диагностически значимых предикторов риска рестеноза.*

**Цель исследования.** Разработка шкалы вероятности развития рестеноза при стентировании коронарных артерий у пациентов с инфарктом миокарда на основании исследования биохимических показателей сыворотки крови.

**Материал и методы.** Исследования проведены на образцах крови 45 пациентов, которым выполняли экстренное стентирование коронарных артерий в связи с острым инфарктом миокарда. Определение содержания в крови интерлейкина 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), растворимой молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), металлопротеиназы-9 (ММР-9) и трансформирующего ростового фактора  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) проведено методом иммуноферментного анализа, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) — биохимическим методом.

**Результаты.** Установлены наиболее информативные биохимические предикторы развития раннего рестеноза, разработана шкала, позволяющая на основании оценки у пациента уровней 3 предикторов объективно высказываться о развитии осложнения стентирования с четко градуированной и определенной долей вероятности.

**Заключение.** Определение концентрации TGF- $\beta$ 1, IL-1 $\beta$  и ХС-ЛПНП в сыворотке крови пациентов после стентирования позволяет с вероятностью 86,7 % прогнозировать развитие рестеноза.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, рестеноз, предикторы, трансформирующий ростовой фактор  $\beta$ 1, интерлейкин 1 $\beta$ , холестерин липопротеинов низкой плотности.

*At present, despite the improvement of therapeutic technologies for stenting for the treatment of myocardial infarction, the level of postoperative complications after such interventions remains high. In this regard, an urgent issue is the establishment of diagnostically significant predictors of the risk of restenosis.*

**Objective.** Development of a probability scale for the development of restenosis during stenting of coronary arteries in patients with myocardial infarction based on the study of biochemical parameters of blood serum.

**Materials and Methods.** This study was carried out on blood samples from 45 patients who underwent emergency stenting of the coronary arteries due to acute myocardial infarction. Serum concentrations of TGF- $\beta$ 1, IL-1 $\beta$  and LDL-C were measured in all patients using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL), low density lipoprotein cholesterol (LDL) were determined by biochemical method.

**Results.** As a result of the study, the most informative biochemical predictors of the development of early restenosis have been established, a scale that allows, based on the assessment of the levels of 3 predictors in a patient, to speak objectively about the development of stenting complications with a clear gradation and a certain degree of probability, has been developed.

**Conclusions.** Determination of the concentration of TGF- $\beta$ 1, IL-1 $\beta$ , and LDL-C in blood serum post-stented patients allows predicting the development of restenosis with a probability of 86,7 %.

**Key words:** myocardial infarction, restenosis, predictors, transforming growth factor  $\beta$ 1, interleukin 1 $\beta$ , cholesterol low density lipoproteins.

HEALTHCARE. 2023; 7: 5—12.

LABORATORY MARKERS FOR ASSESSING THE RISK OF EARLY RESTENOSIS DURING CORONARY ARTERY STENTING IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

T. E. Vladimirskaia, L. I. Aliakhnovich, I. D. Shileiko, I. E. Adzerikho

Сердечно-сосудистые заболевания, несмотря на достигнутые в настоящее время успехи в профилактике и лечении, по-прежнему занима-

ют лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения развитых индустриальных стран. По данным ВОЗ (2005),

в общей структуре смертности 55,6 % случаев приходится на заболевания сердца, в их числе — инфаркт миокарда (ИМ). В настоящее время для лечения ИМ, наряду с традиционной консервативной терапией, широко применяются оперативные методы лечения, такие как коронарное шунтирование и чрескожное коронарное вмешательство со стентированием. Несмотря на совершенствование лечебных технологий, уровень послеоперационных осложнений после таких вмешательств остается высоким и составляет от 20 до 60 % [1]. Одной из важных проблем при рассмотрении эффективности чрескожных коронарных вмешательств является развитие рестеноза после стентирования коронарных артерий. Частота возникновения данного осложнения колеблется от 12 до 40 % в зависимости от ангиографической и клинической ситуации [1].

После постановки стента инициируются процессы рестенотической гиперплазии неоинтимы, приводящие к формированию более нестабильной в плане прочности и тромбогенности бляшки, которая сужает просвет артерии и ограничивает кровоток. Каскад клеточного ответа на сосудистое повреждение, возникающее после имплантации стента, можно разделить на 3 фазы. Ранняя фаза включает активацию тромбоцитов и воспаление; промежуточная фаза заключается в образовании грануляционной ткани вследствие миграции гладкомышечных клеток (ГМК) из меди и интимы и их пролиферации, а также в изменении фенотипа с сократительного на синтетический; фаза тканевого ремоделирования характеризуется синтезом белков внеклеточного матрикса [2].

В настоящее время известно достаточно большое количество биохимических предикторов развития рестеноза, которые применяются в научных исследованиях, но они не внедрены в клиническую практику. К таким маркерам относят: промотор неоинтимальной гиперплазии — плейотропный фактор роста TGF- $\beta$ 1, факторы воспаления, влияющие и на метаболизм соединительной ткани — С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, фактор некроза опухоли, интерлейкины [3—7]. В ряде исследований показано увеличение уровня экспрессии матричных металлопротеиназ (ММП) при атеросклеротических повреждениях, изучен вклад ММП-9 в прогрессировании стеноза [8—10]. Большие перспективы в диагностике атеро-

склероза и стеноза артерий связывают с использованием такого независимого маркера воспаления, как растворимая молекула межклеточной адгезии (ICAM-1) [11].

Внедрение в медицинскую науку и практику принципов доказательной медицины, одним из которых является вероятностное прогнозирование значения какой-либо бинарной переменной, приобретает все большее значение. Опубликованы научные исследования, посвященные разработке шкал прогнозирования риска послеоперационных осложнений после стентирования, однако основное внимание в этих работах уделяется клиническим и инструментальным методам исследования [12, 13]. Предлагаемые в публикациях предикторы риска рестеноза не оценивали с позиций диагностической значимости, что значительно уменьшает их предсказательную ценность для оценки риска послеоперационных осложнений.

Цель исследования — разработка шкалы вероятности развития рестеноза при стентировании коронарных артерий у пациентов с инфарктом миокарда на основании исследования биохимических показателей сыворотки крови.

### Материал и методы

Исследуемую группу составили 45 пациентов, которым выполнялось экстренное стентирование коронарных артерий (КА) голометаллическими стентами в связи с острым ИМ. Из них мужчин — 35, женщин — 10. Средний возраст мужчин составил 61 [53; 66] год, средний возраст женщин — 70 [63; 71] лет. Взятие образцов крови ( $n = 90$ ) у пациентов проводили в течение 24 ч и через 90 сут после постановки стента. Всем пациентам были сделаны ангиографические исследования: у 17 пациентов отмечали рестеноз, у 28 рестеноз отсутствовал. Для определения содержания в крови интерлейкина  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), растворимой молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и трансформирующего ростового фактора  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) использовали наборы Интерлейкин-1 бета (Вектор — Бест, Россия), Human MMP-9 Elisa Kit (Invitrogen, США), Human PAI-1 Elisa Kit (Invitrogen, США), Human TGF- $\beta$ 1 Elisa Kit (R&D systems, США), ELISA Kit Humans ICAM (EIAab, КНР). Оптическую плотность измеряли на иммуноферментном анализаторе SIRIO S SEAC (Италия).

Для определения холестерина антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и проатерогенных липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) использовали прямой энзиматический колориметрический метод (без осаждения). Концентрацию С-реактивного белка определяли иммунотурбидиметрическим методом.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ «STATISTICA 10.0», «SPSS Statistics v.22», «MedCalc 2.17.5». Для количественной характеристики диагностической надежности используемых лабораторных тестов определяли следующие критерии: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), диагностическая эффективность (ДЭ), прогностическая ценность положительного ПЦ (+) и отрицательного ПЦ (-) результатов теста [14]. Для проверки возможностей применения исследуемых показателей в качестве диагностического критерия развития рестеноза применяли анализ характеристических кривых (ROC-кривые), которые описывают зависимость чувствительности диагностического теста от его неспецифичности (100-специфичность). Для оценки прогноза риска рестеноза использовали метод бинарной логистической регрессии. Для оценки значимости предикторов рестеноза был проведен категориальный регрессионный анализ с оптимальным шкалированием (CATREG) [15].

### Результаты и обсуждение

Статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) уровней биохимических маркеров в крови пациентов с клинически верифицированным рестенозом по сравнению с пациентами без рес-

теноза наблюдали для TGF- $\beta$ 1, IL-1 $\beta$ , ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, СРБ (табл. 1).

Для изучения возможности использования данных показателей в качестве диагностических критериев проводили анализ соответствующих характеристических кривых. На рис. 1 в качестве примера показаны характеристические кривые для уровней TGF- $\beta$ 1 и IL-1 $\beta$  в сыворотке крови пациентов после стентирования.

В табл. 2 приведены характеристики ROC-кривых всех признаков, включенных в дальнейший анализ, с указанием соответствующих им показателей диагностической значимости (чувствительности и специфичности по отношению к группе сравнения).

При сравнении методом ROC-анализа уровней IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ 1, СРБ, ХС-ЛПНП относительно группы сравнения, обнаружено, что наилучшими диагностическими характеристиками развития рестеноза обладают IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ 1 и ХС-ЛПНП. При этом TGF- $\beta$ 1, IL-1 $\beta$  и ХС-ЛПНП имеют высокие показатели площади под характеристической кривой ( $AUC = 0,857$  ( $p = 0,001$ ),  $AUC = 0,833$  ( $p = 0,001$ ),  $AUC = 0,787$  ( $p = 0,05$ ) соответственно), что говорит о высокой прогностической силе предложенной модели. Для уровня TGF- $\beta$ 1 диагностические характеристики составили: ДЧ = 92,9 %, ДС = 85,7 %, ПЦ(+) = 92,8 %, ПЦ(-) = 85,7 %, LR(+) = 6,5, LR(-) = 0,1. Рассчитанное значение ДЧ означает, что из 100 случаев с рестенозом положительный результат теста отмечен в 92,9 % случаев и вероятность получения положительного результата в 6,5 раза выше у пациентов с рестенозом, чем у пациентов без осложнений, при этом высокая вероятность того, что отрицательные результаты теста отвергают развитие рестеноза, что подтверждается высоким значением

Таблица 1

### Уровни биохимических показателей в сыворотке крови у пациентов с рестенозом и без рестеноза

Показатель	Группа пациентов	
	с рестенозом	без рестеноза
СРБ, мг/л	9,35 [6,95; 12,00]*	7,4 [4,82; 8,90]
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,13 [1,01; 1,31]	1,06 [0,91; 1,24]
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,43 [1,89; 2,66]*	1,89 [1,4; 2,59]
TGF- $\beta$ 1, нг/мл	21,52 [19,61; 26,97]*	14,52 [7,04; 22,01]
IL-1 $\beta$ , нг/мл	0,83 [0,62; 0,97]*	1,38 [1,38; 1,45]
РАI-1, пг/мл	4245 [2220; 5800]	4643,28 [2230; 5620]
ICAM-1, нг/мл	88,12 [80,23; 112,10]	83,41 [78,20; 90,12]
ММР-9, нг/мл	152,20 [117,69; 208,66]	167,55 [94,78; 214,03]

\*Достоверность различий показателей по сравнению с группой без рестеноза,  $p < 0,05$ .

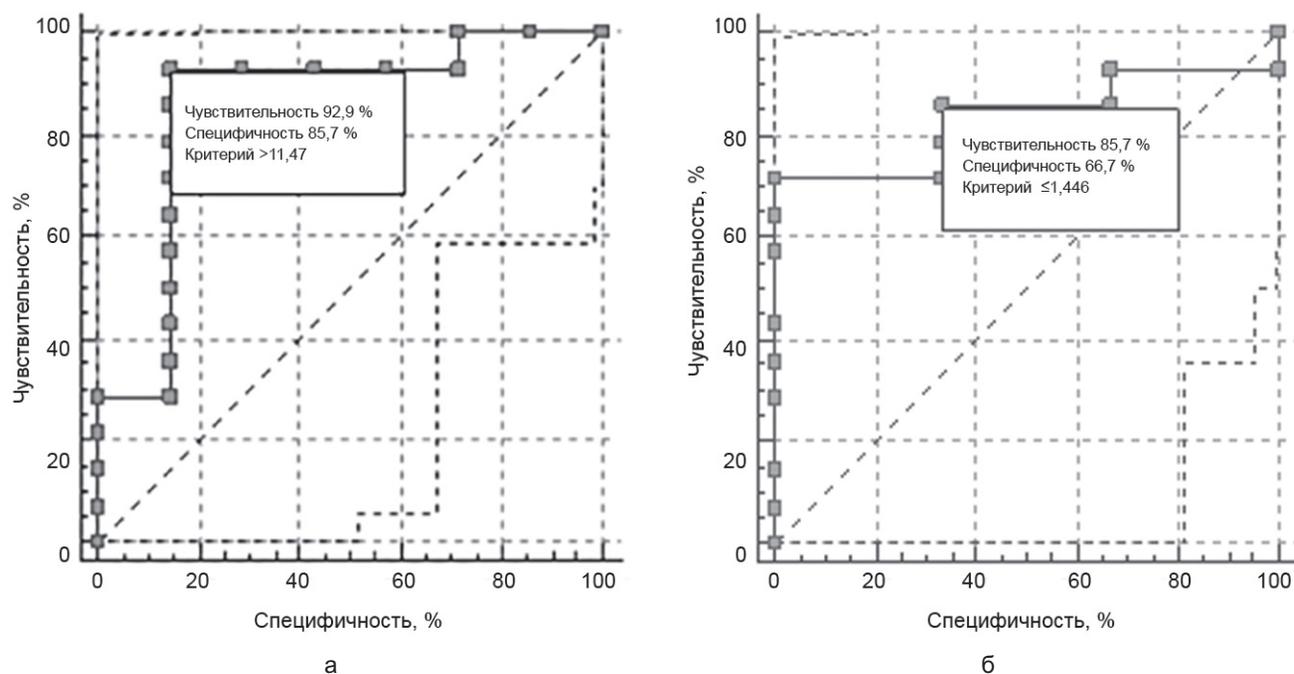


Рис. 1. Характеристические кривые TGF-β1 (а) и IL-1β (б) для диагностики рестеноза относительно группы пациентов без осложнений

Таблица 2

**Оценка характеристических кривых изучаемых лабораторных маркеров сыворотки крови у стентированных пациентов относительно группы сравнения**

Показатель	Площадь (AUC)	p	95 % ДИ	Точка отсечения	ДЧ, %	ДС, %
TGF-β1	0,857	0,001	0,637–0,970	≥11,47	92,9	85,7
IL-1β	0,833	0,001	0,577–0,966	≤1,446	85,7	66,7
СРБ	0,476	0,67	0,341–0,612	≥2,35	91,7	90,0
ХС-ЛПНП	0,787	0,05	0,684–0,889	≥1,60	89,3	67,2

ПЦ(–). Найденное значение ДС показывает, что отрицательный результат исследования (уровень TGF-β1) выявляется у 85,7 из 100 пациентов без осложнений, а высокое значение ПЦ(+) и низкое значение LR(–) говорят о высокой вероятности того, что положительные результаты теста подтверждают предполагаемый диагноз рестеноза.

Хорошими диагностическими возможностями обладает концентрация IL-1β в сыворотке крови: ДЧ = 85,7 %, ДС = 66,7 %, ПЦ(+) = 91,7 %, ПЦ(–) = 40,0 %, LR(+) = 2,35, LR(–) = 0,3. Данные показатели указывают на то, из 100 случаев с рестенозом положительный результат теста выявлен в 85,7 % случаях и вероятность получения положительного результата в 2,35 раза выше у пациентов с рестенозом, чем у пациентов без осложнений. Найденное значение ДС свидетельствует о высокой специфичности данного теста и показывает, что отрицательный результат исследования выявляется у 66,7 из 100 пациентов без осложнений

стентирования, при этом высокое значение ПЦ(+) и низкое значение LR(–) говорят об очень высокой вероятности того, что у пациентов с положительным результатом теста присутствует рестеноз. Для ХС-ЛПНП: ДЧ = 89,3 %; ДС = 67,2 %, ПЦ(+) = 91,7 %, ПЦ(–) = 40,0 %, LR(+) = 3,45, LR(–) = 0,6. Таким образом, положительный результат теста имеет место в 89,3 случаях из 100, и вероятность получения положительного результата в 3,45 раза выше у пациентов с рестенозом, чем у пациентов без осложнений. Отрицательный результат исследования отмечается у 67,2 из 100 пациентов без осложнений стентирования.

Биохимический маркер СРБ был исключен из дальнейшего анализа для диагностики рестеноза, так как 95 %-ный доверительный интервал (ДИ) коэффициента площадей под характеристической кривой был ниже 0,5 (пороговое значение),  $p > 0,05$ , что говорит об отсутствии информативности данного диагностического теста.

Для анализа специфичности и чувствительности методов с высокой диагностической информативностью относительно друг друга использовали метод сравнения ROC-кривых (рис. 2). Площади под ROC-кривыми данных показателей при рестенозе между биохимическими показателями TGF-β1 и IL-1β в сыворотке крови достоверно не отличаются ( $p = 0,9$ ).

Для разработки модели прогнозирования вероятности развития рестеноза использован нелинейный регрессионный анализ (бинарная логистическая регрессия). После получения пороговых точек отсечения проведен категориальный регрессионный анализ с оптимальным шкалированием (CATREG) для оценки значимости предикторов (табл. 3). Зависимой бинарной переменной являлся «рестеноз — отсутствие рестеноза».

Полученные коэффициенты важности вынесены в качестве весовых значений для созда-

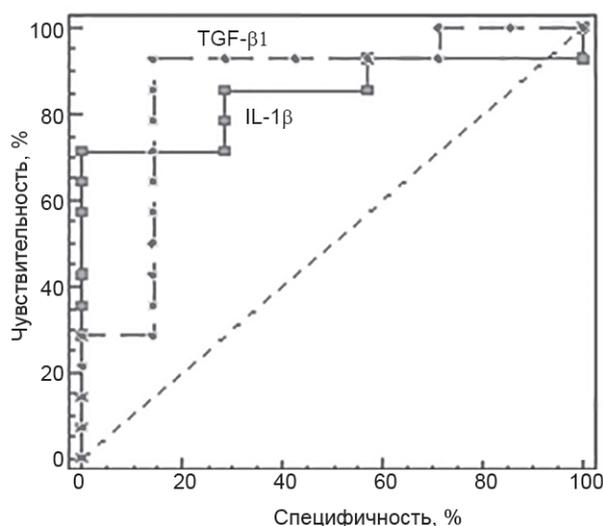


Рис. 2. Сравнение характеристических кривых для диагностики рестеноза относительно друг друга

ния шкалы. Для каждого из 3 включенных в регрессионную модель предикторов подсчитан балл путем умножения абсолютного значения соответствующего коэффициента важности на 100 и округления до целых чисел (табл. 4).

Для вычисления порогового балла проведен регрессионный анализ, в котором суммарный балл каждого пациента выступал в качестве предиктора, а зависимая переменная оставалась прежней. Получено уравнение:

$$p = \frac{1}{1 + \exp - 5,713 \cdot \exp \cdot 0,083 \cdot x}$$

где  $p$  — теоретическая вероятность развития раннего рестеноза (зависимая переменная);  $x$  — значение суммарного балла у конкретного пациента.

С помощью данного уравнения вычислены теоретические значения вероятности развития раннего рестеноза для каждого пациента. Диаграмма рассеяния, отражающая данную зависимость, представлена на рис. 3.

Проведен анализ адекватности полученной регрессионной модели. Данная модель обладает хорошими возможностями для предсказания положительных (риск рестеноза) и отрицательных (отсутствие риска рестеноза) результатов (табл. 5).

Рестеноз практически не наблюдался, если теоретическая вероятность его развития находилась в диапазоне от 0,95 до 4,6. На графике видно, что нижняя граница этого диапазона (0,95) соответствует интервалу от 20 до 45 баллов (см. рис. 3). Определен минимальный ориентировочный балл 20, при котором рестеноз фактически не образуется (частота рестеноза — 0%), и он был принят как предварительное пороговое значение суммарного балла.

Таблица 3

### Результаты регрессионного анализа оценки значимости предикторов рестеноза

Предиктор	Стандартизованные коэффициенты		F	P	Коэффициент корреляции	Коэффициент важности
	$\beta$	стандартная ошибка				
TGF-β1	0,54	0,125	18,58	0,0001	0,657	0,573
L-1β	0,304	0,110	7,58	0,007	0,466	0,252
ХС-ЛПНП	0,240	0,101	5,67	0,005	0,393	0,176

Таблица 4

### Шкала суммарной оценки (балл) риска раннего рестеноза

Фактор	Значение порогов отсечения	Балл
TGF-β1	$\geq 11,47$	60
IL-1β	$\leq 1,446$	25
ХС-ЛПНП	$\geq 1,60$	20

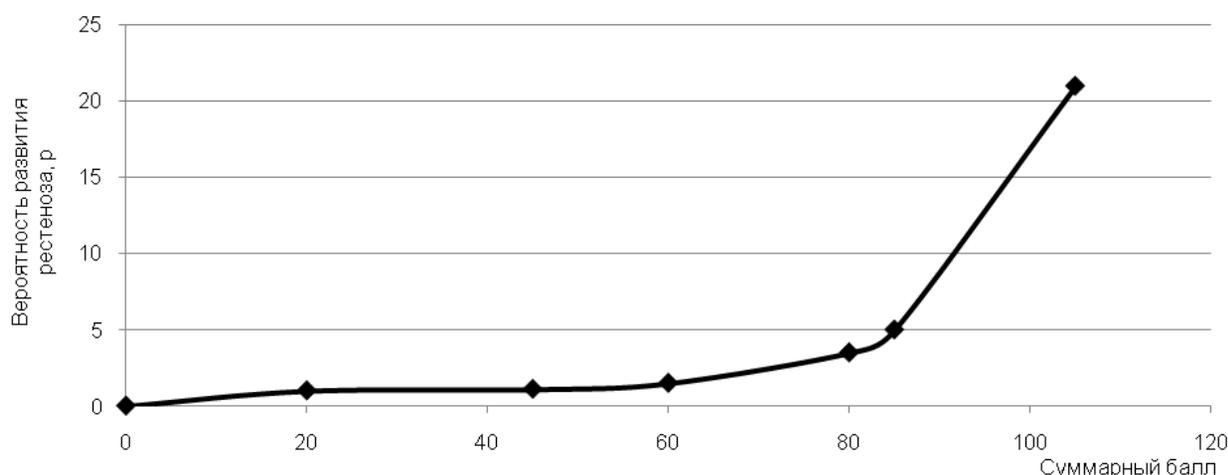


Рис. 3. Зависимость вероятности развития раннего рестеноза от суммарного балла

Таблица 5

### Характеристика модели для диагностики риска раннего рестеноза в зависимости от концентрации TGF- $\beta$ 1, IL-1 $\beta$ и ХС-ЛПНП в сыворотке крови пациентов

Наблюдения	Предсказано наличие рестеноза	Предсказано отсутствие рестеноза	Правильность предсказаний, %
Наличие рестеноза	31	3	91,2
Отсутствие рестеноза	9	47	83,9
Общая процентная доля			86,7

У пациентов с суммарным баллом менее 45 частота рестеноза составляла 4,2 %, у пациентов с суммарным баллом более 45 — 95,8 %. Таким образом, суммарный балл 45 является порогом отсечения, который делит пациентов на 2 диаметрально противоположные группы: с рестенозом и без.

Риск развития рестеноза, связанный с суммой баллов по любой комбинации имеющихся предикторов, определялся по вероятности рестеноза, вычисляемой с помощью полученного регрессионного уравнения. В табл. 6 отражена шкала, позволяющая на основании оценки у пациента уровней 3 предикторов объективно

Таблица 6

### Вероятность развития раннего рестеноза в зависимости от концентрации биохимических предикторов в сыворотке крови

Уровень предиктора в сыворотке крови	Суммарный балл	Величина риска	Оценка риска
TGF- $\beta$ 1 $\geq$ 11,47 нг/л IL-1 $\beta$ > 1,446 нг/л ХС-ЛПНП < 1,60 ммоль/л	60	1,48	Средний
TGF- $\beta$ 1 < 11,47 нг/л IL-1 $\beta$ $\leq$ 1,446 нг/л ХС-ЛПНП < 1,60 ммоль/л	25	1,03	Низкий
TGF- $\beta$ 1 < 11,47 нг/л IL-1 $\beta$ > 1,446 нг/л ХС-ЛПНП $\geq$ 1,60 ммоль/л	20	1,02	Низкий
TGF- $\beta$ 1 $\geq$ 11,47 нг/л IL-1 $\beta$ $\leq$ 1,446 нг/л ХС-ЛПНП < 1,60 ммоль/л	85	3,53	Высокий
TGF- $\beta$ 1 $\geq$ 11,47 нг/л IL-1 $\beta$ > 1,446 нг/л ХС-ЛПНП $\geq$ 1,60 ммоль/л	80	4,83	Высокий
TGF- $\beta$ 1 $\geq$ 11,47 нг/л IL-1 $\beta$ $\leq$ 1,446 нг/л ХС-ЛПНП $\geq$ 1,60 ммоль/л	105	21,13	Очень высокий

высказываться о развитии осложнения стентирования с четко градируемой и определенной долей вероятности.

### Выводы

1. Наиболее информативными биохимическими критериями рестеноза у стентированных пациентов с ИМ является содержание в сыворотке крови  $TGF-\beta 1 \geq 11,47$  нг/л,  $IL-1\beta \leq 1,446$  нг/л (ДЧ = 92,9 %, ДС = 85,7 %, ПЦ (+) = 92,8 %, ПЦ (-) = 85,7 %, LR (+) = 6,5, LR(-) = 0,1) и ХС-ЛПНП  $\geq 1,60$  ммоль/л (ДЧ = 89,3 %; ДС = 67,2 %, ПЦ (+) = 91,7 %, ПЦ (-) = 40,0 %, LR (+) = 3,45, LR (-) = 0,6).

2. Определение концентрации  $TGF-\beta 1$ ,  $IL-1\beta$  и ХС-ЛПНП в сыворотке крови после операции стентирования у конкретного пациента с ИМ позволяет с вероятностью 86,7 % прогнозировать наличие или отсутствие раннего рестеноза при отсутствии его клинических проявлений, что является особенно важным в рамках назначения своевременных профилактических мероприятий и предупреждения прогрессирования патологического процесса.

#### Контактная информация:

Владимирская Татьяна Эрнестовна — к. б. н., вед. науч. сотрудник НИЛ.

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Ул. П. Бровки, 3, к. 3, 220013, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 390-33-66.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т. Э. В.

Сбор материала: Л. И. А.

Написание текста: И. Д. Ш.

Редактирование: И. Э. А.

Конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Плечев В. В., Рисберг Р. Ю., Бузаев И. В. и др. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств (современное состояние проблемы). *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016; 11 (6): 102—8.
2. Абдузамалова Н. М., Кабардиева М. Р., Меркулов Е. В., Наумов В. Г. Механизмы развития рестеноза в стенке коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник*. 2016; 2: 100—3.
3. Tsai S., Hollenbeck S. T., Ryer E. J. et al. TGF-Beta through Smad3 Signaling Stimulates Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Neointimal Formation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2009; 297: 540—9.
4. Otsuka G., Agah R., Frutkin A. D. et al. Transforming Growth Factor Beta 1 Induces Neointima Formation through Plasminogen Activator Inhibitor-1-Dependent Pathways. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006; 26: 737—43.
5. Danesh J., Collins R., Appleby P., Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count

with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *Jama*. 1998; 279 (18): 1477—82.

6. Симбирцев А. С., Кетлинский С. А., Гершанович М. Л. Новые подходы к клиническому применению Беталейкина рекомбинатного интерлейкина-1 $\beta$ . *TerraMedica*. 2000; 1: 3—5.

7. Луста К. А., Орехов А. Н. Роль провоспалительных и противовоспалительных медиаторов в атерогенезе. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2014; 3: 64—76.

8. Toutouzas K., Colombo A., Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *European heart journal*. 2004; 25 (19): 1679—87.

9. Wen J., Wen Y., Zhiliang L. et al. Decrease in the percentage of circulating mDC precursors in patients with coronary heart disease: a relation to the severity and extent of coronary artery lesions. *Heart Vessels*. 2013; 28 (2): 135—42.

10. Wu H. D. Association of genetic polymorphisms in matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease in the Chinese Han population: a case-control study. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2013; 17 (9): 707—12.

11. Szuk T. Integrity bare-metal coronary stent-induced platelet and endothelial cell activation results in a higher risk of restenosis compared to Xience everolimus-eluting stents in stable angina patients. *Platelets*. 2016; 5: 410—9.

12. Габбасов З. А., Мельников И. С., Бязрова С. В., Козлов С. Г. Шкала оценки риска развития рестеноза в стенках с лекарственным покрытием. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23: 23—7.

13. Плечев В. В., Рисберг Р. Ю., Бузаев И. В. и др. Предикторы развития интраоперационных и ранних осложнений при плановом стентировании коронарных артерий. *Пермский медицинский журнал*. 2017; 34 (5): 5—12.

14. Камышников В. С. Дифференциация состояний «норма — патология». *Методология установления референтных величин, диагностической и предсказательной информативности показателей лабораторных тестов: принципы оценки. Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2018; 1: 9—25.

15. Чичеватов Д. А. Модель шкалы прогнозирования бинарных переменных в медицинских исследованиях. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2007; 4: 110—7.

### REFERENCES

1. Plechev V. V., Risberg R. Yu., Buzaev I. V. i dr. Complications of percutaneous coronary interventions. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2016; 11(6): 102—8. [(in Russian)]
2. Abduzhamalova N. M., Kabardieva M. R., Merkulov E. V., Naumov V. G. Mechanisms of development of restenosis in the stent of the coronary arteries in patients with coronary heart disease. *Kardiologicheskiy vestnik*. 2016; 2: 100—3. [(in Russian)]
3. Tsai S., Hollenbeck S. T., Ryer E. J. et al. TGF-Beta through Smad3 Signaling Stimulates Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Neointimal Formation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2009; 297: 540—9.
4. Otsuka G., Agah R., Frutkin A. D. et al. Transforming Growth Factor Beta 1 Induces Neointima Formation through

- Plasminogen Activator Inhibitor-1-Dependent Pathways. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2006; 26: 737—43.
5. Danesh J., Collins R., Appleby P., Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *Jama.* 1998; 279 (18): 1477—82.
6. Simbirtsev A. S., Kellinskiy S. A., Gershanovich M. L. New approaches to the clinical application of Betaleukin recombinant interleukin-1 $\beta$ . *TerraMedica.* 2000; 1: 3—5. [(in Russian)]
7. Lusta K. A., Orekhov A. N. The role of pro-inflammatory and anti-inflammatory mediators in atherogenesis. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya morfologiya.* 2014; 3: 64—76. [(in Russian)]
8. Toutouzas K., Colombo A., Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *European heart journal.* 2004; 25 (19): 1679—87.
9. Wen J., Wen Y., Zhiliang L. et al. Decrease in the percentage of circulating mDC precursors in patients with coronary heart disease: a relation to the severity and extent of coronary artery lesions. *Heart Vessels.* 2013; 28 (2): 135—42.
10. Wu H. D. Association of genetic polymorphisms in matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease in the Chinese Han population: a case-control study. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers.* 2013; 17 (9): 707—12.
11. Szuk T. Integrity bare-metal coronary stent-induced platelet and endothelial cell activation results in a higher risk of restenosis compared to Xience everolimus-eluting stents in stable angina patients. *Platelets.* 2016; 5: 410—9.
12. Gabbasov Z. A., Melnikov I. S., Byazrova S. V., Kozlov S. G. Risk assessment score for drug eluting stent restenosis. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2018; 23: 23—7. [(in Russian)]
13. Plechev V. V., Risberg R. Yu., Buzaev I. V. i dr. Predictors of the development of intraoperative and early complications in elective stenting of the coronary arteries. *Permskiy meditsinskiy zhurnal.* 2017; 34 (5): 5—12. [(in Russian)]
14. Kamyshnikov V. S. Differentiation of the states «norm — pathology». Methodology of establishing the reference values, diagnostic and predictive informational content of laboratory test indicators: evaluation principles. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa.* 2018; 1: 9—25. [(in Russian)]
15. Chichevatov D. A. Binary variable prediction scale model in medical research. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta.* 2007; 4: 110—7. [(in Russian)]

Поступила 30.01.2023.

Принята к печати 24.02.2023.

## Читайте в следующих номерах:

### Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ Ростовцев В. Н. и соавт. Задачи системы здравоохранения

### Медицинская этика и деонтология

- ✓ Абаев Ю. К. Духовная сущность клятвы Гиппократова

### Фундаментальная наука — клинической медицине

- ✓ Студеникина Т. М., Прибушеня О. В. Процессы органо- и гистогенеза половой системы в пренатальном периоде онтогенеза человека

### Обмен опытом

- ✓ Дмитриев Е. В., Кожанова И. Н. Фармакоэкономический анализ методов лечения и медицинской профилактики ингибиторной формы тяжелой гемофилии А у детей в Республике Беларусь

И. С. КОНОНЕНКО, Н. П. ЖУКОВА

## КАРБОКСИТЕРМИНАЛЬНЫЙ ТЕЛОПЕПТИД КОЛЛАГЕНА I ТИПА КАК РАННИЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

**Цель исследования.** Изучить содержание карбокситерминального (С-терминального) телопептида коллагена I типа (ICTP) в сыворотке крови беременных с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) и оценить возможность его использования в качестве предиктора развития ИЦН и преждевременных родов у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ).

**Материал и методы.** Проведено проспективное когортное исследование с участием 122 пациенток с одноплодной беременностью. Путем направленной выборки пациентки были разделены на 3 группы: 1-я группа — 54 пациентки с ИЦН на фоне НДСТ, 2-я группа — 28 пациенток с ИЦН без НДСТ, 3-я группа — 40 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью. Методом твердофазного иммуноферментного анализа выполнено количественное определение содержания карбокситерминального телопептида коллагена I типа в сыворотке крови обследованных пациенток двукратно в сроках 11—13/6 и 19—23/6 нед гестации.

**Результаты.** Повышение концентрации карбокситерминального телопептида в I триместре беременности статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов развития ИЦН в 1,76 раза (95 % ДИ (1,4—2,3);  $p < 0,0001$ ). Двукратное увеличение концентрации карбокситерминального телопептида в I и II триместрах беременности сопровождалось статистически значимым увеличением шансов последующих преждевременных родов у беременных с ИЦН — в 2,64 (95 % ДИ (1,8—4,3);  $p < 0,0001$ ) и 1,34 (95 % ДИ (1,1—1,7);  $p = 0,018$ ) раза соответственно.

**Заключение.** Определение содержания карбокситерминального телопептида коллагена I типа в I и II триместрах беременности обладает высокой прогностической значимостью в отношении формирования ИЦН, а также последующих преждевременных родов у беременных с ИЦН на фоне НДСТ.

**Ключевые слова:** истмико-цервикальная недостаточность, карбокситерминальный телопептид коллагена I типа, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, преждевременные роды.

**Objective.** Determination of C-terminal telopeptide of type 1 collagen in blood serum of pregnant women with cervical insufficiency (CI) and to evaluate the possibility of its use as a predictor of the CI and preterm birth development in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia.

**Materials and methods.** Scientific research design: the prospective cohort study ( $n=122$ ). By directed sampling, the patients were divided into 3 groups: group I — 54 pregnant women with cervical insufficiency against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia, group II — 28 pregnant women with cervical insufficiency without this connective tissue disease, and a control group ( $n=40$ ) of healthy pregnant women without gestational complications. The ELISA method was used twice at 11—13/6 and 19—23/6 gestational weeks.

**Results.** A high serum levels of C-terminal telopeptide of type 1 collagen in the first trimester was significantly associated with an increase in the chances developing of cervical insufficiency by 1,76 (95% CI (1,42—2,28) times ( $p < 0,0001$ ), as well as with a high risk of subsequent premature birth in pregnant women with cervical insufficiency (OR=2,64, 95% CI (1,83—4,29);  $p < 0,0001$ ).

**Conclusion.** Determination of C-terminal telopeptide of type 1 collagen in blood serum of pregnant women in the I and II trimesters of pregnancy has a high prognostic value in assessing the risk of CI formation, as well as subsequent preterm birth in pregnant women with CI against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia.

**Key words:** cervical insufficiency, c-terminal telopeptide of type 1 collagen, undifferentiated connective tissue dysplasia, preterm birth.

HEALTHCARE. 2023; 7: 13—19.

C-TERMINAL TELOPEPTIDE OF TYPE 1 COLLAGEN AS A PREDICTING FACTOR OF THE CERVICAL INSUFFICIENCY AND PRETERM BIRTH IN PREGNANT WOMEN WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYPLASIA

I. S. Kononenko, N. P. Zhukova

Одной из основных причин недонашивания беременности и, соответственно, поздних репродуктивных потерь является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), на долю ко-

торой приходится от 14,3 до 65 % поздних выкидышей и преждевременных родов [1, 2].

В последние годы все больше исследователей указывают на связь между дисплазией

соединительной ткани и развитием ИЦН, отмечая негативное влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) на запирающую функцию шейки матки во время беременности, более высокую частоту ИЦН у беременных с указанным синдромом, а также генетическую детерминированность данного гестационного осложнения: треть беременных с ИЦН имеют родственниц первой линии с таким же осложнением гестации [3].

Учитывая высокую распространенность недифференцированных форм дисплазии среди женщин репродуктивного возраста (от 53 до 68,8 %), представляется актуальной оценка роли патологического ремоделирования соединительной ткани на фоне НДСТ в генезе ИЦН, а также изучение с этих позиций факторов, способных оказать влияние на раннюю диагностику, профилактику и эффективное лечение указанного гестационного осложнения [4].

При ИЦН содержание соединительной ткани в шейке матки, на 85 % состоящей из коллагена I типа, снижается до 40 %, что приводит к раннему ее укорочению, размягчению, развитию функциональной недостаточности. Кроме того, гистоморфологические исследования ткани шейки матки у небеременных с ИЦН в анамнезе позволили выявить сниженную концентрацию как самого коллагена, так и его метаболита — гидроксипролина — в сравнении с аналогичными показателями пациенток без ИЦН в анамнезе [3, 5].

Известно, что катаболизм коллагена происходит под действием внеклеточных ферментов — матриксных металлопротеиназ. Основной металлопротеиназой, осуществляющей протеолиз коллагена является  $Zn^{2+}$ -зависимая, специфичная по отношению к этому белку протеиназа (коллагеназа). Указанный фермент «разрезает» тройную спираль коллагена строго специфично между остатками глицина и лейцина на расстоянии от С-конца, приблизительно равном четверти длины всей молекулы. Пиридиновые шивки между полипептидными цепями коллагена I типа на неспирализованных С- и N-концах тропоколлагена устойчивы к деградации и высвобождаются при распаде коллагена в виде связанных с ними пептидов — С- и N-телопептидов. Образовавшиеся пептиды наделены регуляторными свойствами: в их действии на синтез коллагена в клетке наблюдается обратная зависимость, то есть, чем

больше полипептидов вне клетки, тем медленнее синтез [6]. Таким образом, С-терминальный телопептид является специфичным продуктом деградации коллагена I типа, отражающим не только преобладание процессов катаболизма последнего, но и замедление его синтеза. В литературе представлены данные о динамике изменения концентрации данного показателя в сыворотке крови в течение физиологической беременности. Так, отмечается стабильная концентрация С-терминального телопептида в группе здоровых беременных женщин в I и II триместрах беременности, с приростом данного показателя на 40—50 % лишь в III триместре, что объясняется усилением процессов катаболизма коллагена в связи с возросшими потребностями костной системы плода [7, 8].

Все вышеперечисленное позволяет рассматривать С-терминальный телопептид как специфичный и информативный маркер катаболизма соединительной ткани, способный отразить нарушение и диссоциацию процессов метаболизма коллагена у женщин с НДСТ во время беременности.

Цель исследования — изучить содержание карбокситерминального телопептида коллагена I типа в сыворотке крови беременных женщин с ИЦН и оценить возможность его использования в качестве предиктора развития ИЦН и преждевременных родов у беременных с НДСТ.

### Материал и методы

Проведено проспективное, когортное исследование с участием 122 беременных с одноплодной беременностью, наблюдавшихся и получавших лечение в УЗ «Витебский городской клинический родильный дом № 2», УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи». Путем направленной выборки пациентки разделены на 3 группы: 1-я группа (основная) — 54 пациентки с ИЦН на фоне НДСТ, 2-я группа (сравнения) — 28 беременных с ИЦН без НДСТ, 3-я группа (контрольная) — 40 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью. Обследование беременных проводили двукратно на сроках 11—13/6 и 19—23/6 нед гестации. Пациентки всех исследуемых групп были сопоставимы по возрасту: средний возраст беременных в основной группе составил

27 [26; 32] лет и статистически значимо не различался с возрастом женщин как из группы сравнения — 28,5 [26; 31] лет ( $p=0,97$ ), так и группы контроля — 28,5 [26,5; 32,5] года ( $p=0,98$ ). Беременные исследуемых групп были сопоставимы по паритету беременности и родов.

Критерии включения в исследование: одноплодная маточная беременность; гестационный срок 11—23/6 нед; ИЦН по данным мануального и ультразвукового исследований (для 1-й, 2-й групп); наличие фенотипических маркеров НДСТ (для 1-й группы); наличие информированного согласия у пациенток на участие в исследовании.

Критерии исключения: многоплодная беременность; беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий; дифференцированные формы дисплазии соединительной ткани (синдромы Эллера — Данлоса, Стиклера, Марфана, Рондю — Ослера); оперативные вмешательства на шейке матки; деформация шейки матки старыми разрывами; наличие инфекционных маркеров в крови (RW, анти-HCV, HBs-Ag, ВИЧ); нарушение целостности плодных оболочек. Обследование беременных включало изучение соматического и акушерско-гинекологического анамнезов, оценку выраженности фенотипических маркеров НДСТ (по ранжированной шкале оценки НДСТ Т. И. Кадуриной, В. Н. Горбуновой (2009), а также шкале оценки НДСТ для пациенток акушерского профиля Н. Е. Кан (2014), определение гипермобильности суставов по методу Р. Н. Beighton (1964), осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное влагалищное исследование, трансвагинальную ультразвуковую цервикометрию. Диагностику ИЦН осуществляли на основании данных клинического обследования и трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии (длина сомкнутой части шейки матки  $\leq 25$  мм, соотношение длины шейки матки к ее диаметру на уровне внутреннего зева менее 1,2 мм, расширение внутреннего зева более 10 мм).

Карбокситерминальный телопептид коллагена I типа определяли с помощью коммерческой тест-системы «Human ICTP Elisa Kit» («Wuhan Fine Biotech Co., Ltd.», Китай) методом иммуноферментного анализа на аппарате «Фотометр универсальный Ф300 ТП» (ОАО «Витязь», Республика Беларусь).

Статистический анализ проводили с использованием программы STATISTICA 10.0

(разработчик — StatSoft.Inc). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, представлены медианой (Me) с интерквартильным размахом (Q1—Q3). При анализе межгрупповых различий количественных признаков между тремя независимыми группами использовали критерий Краскела — Уоллиса, между двумя независимыми группами — U-критерий Манна — Уитни, между двумя зависимыми группами — критерий Вилкоксона. С целью сравнения распределения качественных признаков в исследуемых группах использовали критерий Пирсона  $\chi$ -квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йетса на непрерывность. Для сравнения количественных переменных и их динамики использовали линейные смешанные модели со случайным свободным членом и включением термина взаимодействия, зависимые переменные с выраженной асимметрией включали в модели после  $ln$ -трансформации. Для оценки связи между бинарными исходами и количественными предикторами использовали бинарные логистические регрессионные модели (независимые переменные с выраженной асимметрией включались в модели после  $\log_2$ -трансформации), а также ROC-анализ с оценкой AUC (с соответствующим 95 % ДИ). При всех видах статистического анализа различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Среди беременных основной группы наиболее распространенными оказались следующие висцеральные и фенотипические маркеры НДСТ: гипермобильность суставов выявлялась в 15,2 раза (OR=15,2; 95 % ДИ (3,3—69,5);  $p < 0,001$ ) чаще, воронкообразная деформация грудной клетки — в 8,8 раза (OR=8,8; 95 % ДИ (1,1—72,4);  $p < 0,001$ ), нарушения прикуса, «готическое небо» — в 7,8 раза (OR=7,8; 95 % ДИ (1,0—64,3);  $p = 0,04$ ), нарушение рефракции в возрасте до 40 лет — в 6,8 раза (OR=6,8; 95 % ДИ (2,4—19,4);  $p = 0,002$ ), пролапс митрального клапана — в 3,7 раза (OR=3,71; 95 % ДИ (1,4—9,5);  $p = 0,002$ ), варикозная болезнь нижних конечностей — в 3,5 раза (OR=3,49; 95 % ДИ (1,3—9,3);  $p = 0,001$ ) чаще в сравнении с беременными 3-й группы. Проведена балльная оценка выраженности НДСТ у беременных исследуемых групп в соответствии с общепринятыми методиками (табл. 1).

Таблица 1

## Балльная оценка выраженности НДСТ у беременных 1, 2, 3-й групп

Шкала	1-я группа (n=54)	2-я группа (n=28)	3-я группа (n=40)	Уровень значимости, U (критерий Манна — Уитни), p
Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова (2009)	15 [12; 19]** **	3 [2; 5]	2 [0,5; 3,5]	U <sub>1-2</sub> =13,5; p<0,0001 U <sub>1-3</sub> =15,5; p<0,0001 U <sub>2-3</sub> =429,5; p=0,1
Н. Е. Кан (2014) для пациенток акушерского профиля	18 [12; 24]** **	3 [2; 7]	4 [2; 6]	U <sub>1-2</sub> =3,0,5; p<0,0001 U <sub>1-3</sub> =22,0; p<0,0001 U <sub>2-3</sub> =525,5; p=0,67
Модифицированный метод оценки гипермобильности суставов Р. Н. Beighton (1964)	6 [5; 8]** **	1,5 [0; 2]	2 [0; 3,5]	U <sub>1-2</sub> =225; p<0,0001 U <sub>1-3</sub> =369; p<0,0001 U <sub>2-3</sub> =454; p=0,2

\* Достоверность различий показателей по сравнению со 2-й группой (p<0,05); \*\* достоверность различий показателей при сравнении 1-й и 3-й групп (p<0,05).

Следует отметить, что у беременных с НДСТ статистически значимо чаще имел место неблагоприятный исход предыдущей беременности: преждевременные роды были у 32,3 % беременных 1-й группы против 5 % случаев во 2-й (OR=9,0; 95 % ДИ (1,1—76,9); p=0,02), в 3-й группе преждевременных родов в анамнезе не было (p=0,0007).

В структуре осложнений настоящей беременности у женщин 1-й группы в сравнении с беременными 2-й и 3-й групп преобладали гестационные осложнения, ассоциированные с невынашиванием: достоверно чаще у беременных с недифференцированными формами дисплазии диагностировали в I триместре угрозу прерывания беременности — 51,8 % против 25 % случаев во 2-й группе (OR=3,2; 95 % ДИ (1,0—1,6); p=0,02) и 22,5 % случаев в 3-й группе (OR=3,7; 95 % ДИ (1,4—9,2); p=0,001), начавшийся самопроизвольный аборт случался у 29,6 % беременных 1-й группы, тогда как у беременных 2-й и 3-й групп данное осложнение гестации было отмечено в 7,1 % (OR=5,5; 95 %

ДИ (1,0—25,8); p=0,02) и 5 % (OR=8,0; 95 % ДИ (1,7—37,2); p=0,003) случаев соответственно.

Результаты сравнительного анализа данных ультразвукового и влагалищного исследований шейки матки у пациентов 1-й группы и 2-й группы на момент верификации ИЦН представлены в табл. 2.

В I триместре беременности концентрация карбокситерминального телопептида у беременных с ИЦН на фоне НДСТ была статистически значимо выше в среднем в 9,3 раза (95 % ДИ (4,5—19,2); p=0,0001) и в 14,6 раза (95 % ДИ (7,7—27,9); p=0,0001) по сравнению с женщинами 2-й и 3-й групп соответственно, при этом статистически значимых различий между 2-й и 3-й группами выявлено не было (p=0,34) (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют об усиленном коллагенолизе у пациенток с НДСТ.

Как видно из приведенных данных, во II триместре уровень ICTP в 1-й группе также статистически значимо превышал значение данного показателя как во 2-й группе —

Таблица 2

## Характеристики шейки матки у беременных 1-й и 2-й групп

Показатель	1-я группа (n=54)	2-я группа (n=28)	Уровень значимости, U (критерий Манна — Уитни), p
Длина сохраненной части шейки матки по данным УЗ-цервикометрии, мм	21 [20; 23]*	24 [23; 25]*	U=262; p<0,0001
Ширина шейки матки по данным УЗ-цервикометрии, мм	31 [25; 37]	32 [26; 37]	U=525,5; p=0,67
Ширина внутреннего зева, мм	6 [4; 10]*	4,25 [1; 6,5]	U=477,5; p=0,006
Длина сохраненной части шейки матки (по данным вагинального осмотра), мм	15 [15; 20]*	20 [20; 25]	U=427; p=0,001
Количество баллов по шкале Штембера	6,5 [5; 7]*	4 [2; 6]	U=254; p<0,0001

\* Достоверность различий показателей по сравнению со 2-й группой, p < 0,05.

Таблица 3

## Концентрация карбокситерминального телопептида (нг/мл) в 1, 2, 3-й группах беременных

Триместр	3-я группа	2-я группа	3-я группа	$p^1$
I	0,394 [0,137—0,574]	0,029 [0,015—0,05]	0,024 [0,011—0,063]	<0,0001
II	0,066 [0,015—0,162]	0,015 [0,011—0,044]	0,037 [0,015—0,065]	0,0116
$p^2$	<0,0001	0,4907	0,1013	

Примечание:  $p^1$  — значение, полученное с использованием теста Краскела — Уоллиса,  $p^2$  — значение, полученное с использованием смешанных линейных моделей с *log*-трансформацией зависимой переменной.

в 2,2 раза (95 % ДИ (1,1—4,6);  $p=0,024$ ), так и в 3-й группе ( $p=0,087$ ). Статистически значимых различий при сравнении концентрации между 2-й и 3-й группой беременных выявлено не было ( $p=0,77$ ). При анализе динамики изменения концентрации С-терминального телопептида коллагена I типа от I ко II триместру беременности выявлено, что у беременных 2-й и 3-й групп данный показатель либо незначительно увеличился (в 3-й группе — с 0,024 до 0,037 нг/мл,  $p=0,1$ ), либо незначительно снизился (во 2-й группе,  $p=0,49$ ), что согласуется с данными литературы и демонстрирует стабильную концентрацию карбокситерминального телопептида коллагена I типа у здоровых беременных в I и II триместрах [7, 8]. В то же вре-

мя у пациенток 1-й группы уровень ICTP ко II триместру снизился в 5,24 раза (95 % ДИ (3,3—8,3);  $p=0,0001$ ) относительно уровня в I триместре (рис. 1). Такой эффект может объясняться усилением синтеза коллагена под действием растущих по мере прогрессирования беременности концентраций прогестерона и хорионического гонадотропина, которые оказывают стимулирующее действие на синтез коллагена [9].

Таким образом, удвоение концентрации карбокситерминального телопептида в I триместре беременности было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов развития ИЦН в 1,76 раза (95 % ДИ (1,4—2,3);  $p<0,0001$ ), при этом статистически значимой

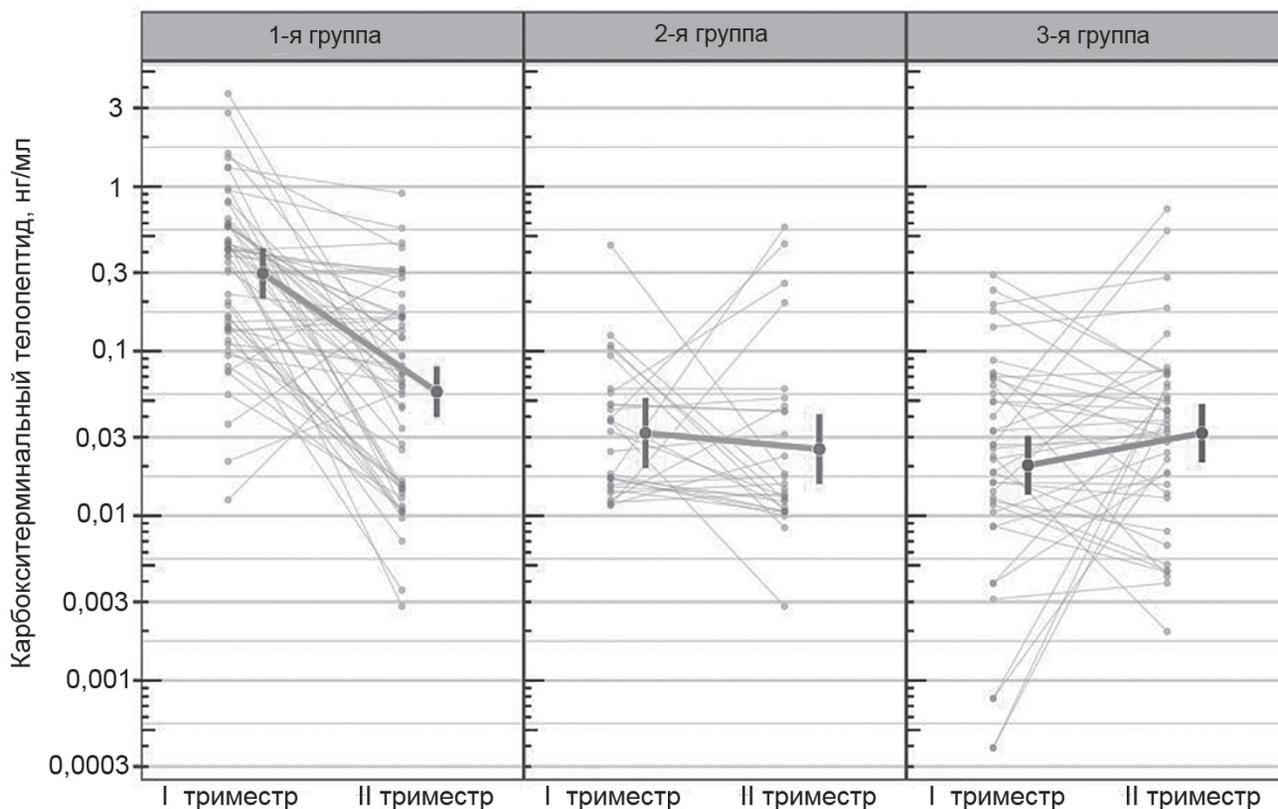


Рис. 1. Динамика изменений концентрации карбокситерминального телопептида (нг/мл) по триместрам в 1, 2 и 3-й группах беременных

связи увеличения концентрации карбокситерминального телопептида в 2 раза во II триместре беременности не являлось статистически значимым предиктором развития ИЦН (ОШ=1,12; 95 % ДИ (0,9—1,4);  $p=0,25$ ).

Оценены дискриминативные характеристики концентрации карбокситерминального телопептида в отношении развития ИЦН. AUC для концентрации в I триместре составил 0,8 (95 % ДИ (0,7—0,9)), во II триместре — 0,55 (95 % ДИ (0,4—0,6)), при этом использование концентрации карбокситерминального телопептида 0,074 нг/мл в качестве порогового значения характеризовалось 85 % специфичностью и 67,1 % чувствительностью (рис. 2).

Двукратное увеличение концентрации карбокситерминального телопептида в I и II триместрах беременности сопровождалось статистически значимым увеличением шансов последующих преждевременных родов у беременных с ИЦН в среднем в 2,64 (95 % ДИ (1,8—4,3);  $p<0,0001$ ) и 1,34 (95 % ДИ (1,1—1,7);  $p=0,018$ ) раза соответственно.

AUC для концентрации в I триместре составил 0,9 (95 % ДИ (0,8—0,9)), во II триместре — 0,68 (95 % ДИ (0,6—0,8)). Использование концентрации карбокситерминального телопептида 0,041 нг/мл в I триместре в качестве порогового значения характеризовалось 92 % специфичностью и 86,4 % чувствительностью. Использование концентрации карбокситерминального телопептида в II триместре 0,061 нг/мл в качестве порогового значения характеризо-

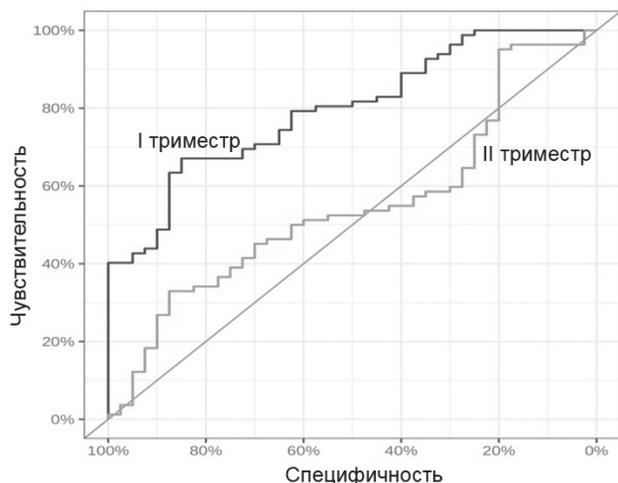


Рис. 2. Вероятность формирования ИЦН в зависимости от концентрации карбокситерминального телопептида в I и II триместрах беременности

валось 70 % специфичностью и 68,2 % чувствительностью (рис. 3.)

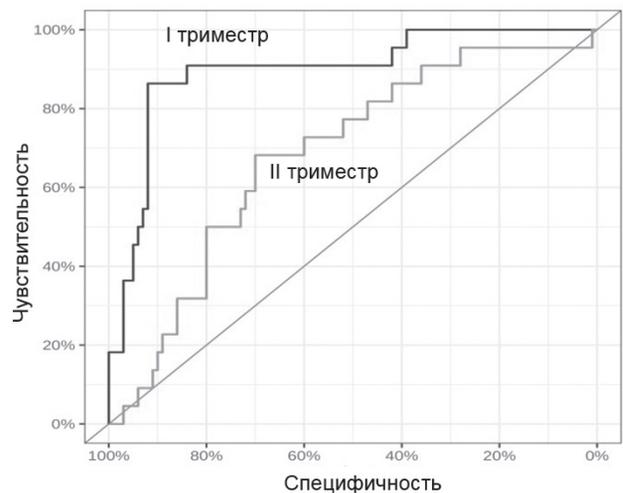


Рис. 3. ROC-кривая концентрации карбокситерминального телопептида в I и II триместрах беременности в качестве предиктора преждевременных родов

## Выводы

1. Повышение концентрации карбокситерминального телопептида в I триместре беременности статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов развития ИЦН в среднем в 1,76 раза и последующих преждевременных родов у этих беременных — в 2,64 раза.

2. Использование концентрации карбокситерминального телопептида в I триместре 0,074 нг/мл в качестве порогового значения в отношении риска формирования ИЦН характеризовалось 85 % специфичностью и 67,1 % чувствительностью.

3. Использование концентрации карбокситерминального телопептида в I триместре 0,041 нг/мл, во II триместре — 0,061 нг/мл в качестве порогового значения в отношении риска преждевременных родов характеризовалось 92 % специфичностью и 86,4 % чувствительностью и 70 % специфичностью и 68,2 % чувствительностью соответственно.

### Контактная информация:

Кононенко Ирина Сергеевна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии. Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет. Пр. Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск. E-mail: irynakanenka@yandex.by.

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. С. К., Н. П. Ж. Сбор материала: И. С. К. Статистическая обработка материала: И. С. К. Написание текста: И. С. К. Редактирование: Н. П. Ж.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г. М. Угроза преждевременных родов. Диагностика и лечение. *Доктор.Ру*. 2014; 12 (100): 30—3.
2. Тетруашвили Н. К., Агаджанова А. А., Милушева А. К. Истмико-цервикальная недостаточность с пролапсом плодного пузыря: новые возможности терапии. *Медицинский совет*. 2015; 20: 50—3.
3. Petersen L. K., Uldbjerg N. Cervical collagen in non-pregnant women with previous cervical incompetence. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1996; 67 (1): 41—5.
4. Национальные клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению, реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Материалы XII Национального конгресса терапевтов. М., 2017. С. 7—25.*
5. Sundtoft I. Cervical collagen is reduced in non-pregnant women with a history of cervical insufficiency and a short cervix. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2017. 96 (8): 984—90.
6. Лукашева Е. В. *Материалы к лекциям по биохимии соединительной ткани: учеб.-метод. пособие. М.: РУДН; 2009. 40 с.*
7. Hellmeyer L. Biochemical markers of bone turnover during pregnancy: a longitudinal study. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2006; 114 (9): 506—10.
8. Шестопалов А. В., Александрова А. А., Ставиский И. М. и др. Показатели метаболизма коллагена I типа в крови женщин при различных вариантах течения беременности. *Фундаментальные исследования*. 2012; 2: 393—8.
9. Ильина И. Ю., Юмина С. В., Жданова М. С. Влияние гормонов на метаболизм коллагена у женщин с дисплазией соединительной ткани и без нее. *Вестник РУДН, серия Медицина*. 2009; 5: 207—15.

## REFERENCES

1. Savelyeva G. M. i dr. Threat of preterm birth. *Diagnosis and treatment. Doktor.ru*. 2014; 12 (100): 30—3. [(in Russian)]
2. Tetrushvili N. K., Agadzhanova A. A., Milusheva A. K. Isthmic-cervical insufficiency with prolapse of the fetal bladder: new possibilities of therapy. *Medicinskij sovet*. 2015; 20: 50—3. [(in Russian)]
3. Petersen L. K., Uldbjerg N. Cervical collagen in non-pregnant women with previous cervical incompetence. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1996; 67 (1): 41—5.
4. National medical recommendations of the Russian Scientific Medical Society for therapists on the diagnosis, development, treatment of patients with connective tissue dysplasia. *Materialy XII Nacional'nogo kongressa terapevtov. M., 2017; p. 7—25. [(in Russian)]*
5. Sundtoft I. et al. Cervical collagen is reduced in non-pregnant women with a history of cervical insufficiency and a short cervix. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; 96 (8): 984—90.
6. Lukashova E. V. *Materials for lectures on the biochemistry of connective tissue: textbook. M.: RUDN. 2009; 40 s. [(in Russian)]*
7. Hellmeyer L. et al. Biochemical markers of bone turnover during pregnancy: a longitudinal study. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2006; 114 (9): 506—10.
8. Shestopalov A. V., Shul'ga A. S., Aleksandrova A. A. i dr. Indicators of type I collagen metabolism in the blood of women with different variants of the course of pregnancy. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012; 2: 393—8. [(in Russian)]
9. Il'ina I. Ju., Jumina S.V., Zhdanova M.S. The effect of hormones on collagen metabolism in women with and without connective tissue dysplasia. *Vestnik RUDN, serija Medicina*. 2009; 5: 207—15. [(in Russian)]

Поступила 02.03.2023.

Принята к печати 28.04.2023.



<sup>1</sup>В. В. ДАВЫДОВ, <sup>1</sup>С. В. ЖАВОРОНОК, <sup>1</sup>И. С. ЗАДОРА, <sup>2</sup>Д. С. БОРИСОВЕЦ

## АНАЛИЗ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ, БЫТОВЫХ И ПИЩЕВЫХ РИСКОВ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА Е

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Институт экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелесского, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Изучение распространенности иммуноглобулинов класса G против вируса гепатита Е в организме работников, связанных с промышленным производством свинины в Республике Беларусь.

**Материал и методы.** Исследованы 222 образца сыворотки крови: 101 образец от работников свиноферм и 121 — от работников мясокомбината. В сыворотке крови определены антитела к вирусу гепатита Е методом иммуноферментного анализа. Проанализированы 222 анкеты, включающие 19 вопросов. Для оценки силы связи между наличием антител и действием фактора рассчитывали значение V Крамера, являющееся мерой величины эффекта для критерия независимости  $\chi^2$ . Проведен расчет величин относительного риска инфицирования вирусом гепатита Е в результате воздействия производственных, бытовых и пищевых факторов на основе анализа четырехпольных таблиц.

**Результаты.** Величина относительного риска инфицирования гепатитом Е под действием производственных факторов варьирует в пределах от 2,36 (95 % ДИ (1,28—4,35)) до 3,75 (95 % ДИ (2,11—6,67)). Риск инфицирования под действием бытовых факторов существенно меньше. Величина риска инфицирования в результате разведения свиней в домашних условиях составляет 2,09 (95 % ДИ (1,04—4,19)).

**Заключение.** Употребление в пищу мясных продуктов без термической обработки, мяса или печени с кровью, также как и употребление сырой воды, в том числе из поверхностных водоисточников, не увеличивает риск инфицирования вирусом гепатита Е. Наиболее значимыми факторами риска заражения являются контакт с животными, контакт с продуктами жизнедеятельности свиней, контакт с кормом для животных.

**Ключевые слова:** вирус гепатита Е, относительные риски инфицирования вирусом гепатита Е, группы риска инфицирования.

**Objective.** The study of the prevalence of anti-HEV IgG in the blood of workers associated with the industrial production of pork in the Republic of Belarus.

**Materials and methods.** 222 blood serum samples were studied: 101 samples from pig farm workers and 121 from meat processing plant workers. In the blood serum, anti-HEV were determined by enzyme immunoassay. 222 questionnaires containing 19 items were analyzed. To assess the strength of the relationship between the presence of antibodies and the action of the factor, the value of Cramer's V, which is a measure of the size of the effect for the criterion of independence  $\chi^2$ , was calculated. The calculation of the relative risk of HEV infection as a result of exposure to industrial, household and nutritional factors was carried out based on the analysis of 2x2 tables.

**Results.** The relative risk value of HEV infection due to occupational factors varies from 2,36 (95 % CI (1,28—4,35)) to 3,75 (95 % CI (2,11—6,67)). The risk of HEV infection under the influence of household factors is significantly less. The risk value for HEV infection from domestic pig breeding is 2,09 (95 % CI (1,04—4,19)).

**Conclusion.** Eating uncooked meat products and eating meat or liver with blood, as well as drinking raw water, including from surface water sources, does not increase the risk of HEV infection. The most significant risk factors for HEV infection are: contact with animals, contact with waste products of pigs, contact with animal feed.

**Key words:** hepatitis E virus, relative risks of infection with hepatitis E, risk groups for infection.

HEALTHCARE. 2023; 7: 20—32.

ANALYSIS OF INDUSTRIAL, HOUSEHOLD AND NUTRITIONAL RISKS OF INFECTION WITH HEPATITIS E VIRUS

V. V. Davydov, S. V. Zhavoronok, I. S. Zadora, D. S. Borisovets

Вирус гепатита Е (ВГЕ) (*Paslahepevirus balayani*), названный в честь его первооткрывателя, советского вирусолога М. С. Балаяна, относится к семейству *Heperviridae* рода *Paslahepevirus* [1, 2]. Это РНК-содержащий вирус, вызывающий гепатит Е (ГЕ) у человека. Изначально свое название «Е» вирус получил из-за энтерального пути передачи и эпидеми-

ческого характера его распространения. Более 70 % случаев ГЕ протекают бессимптомно и приводят к сероконверсии, однако вирус может вызывать острый гепатит с клиническими проявлениями, варьирующими в широких пределах — от легкой безжелтушной формы, клинически неотличимой от гепатита А, до молниеносного фульминантного гепатита с летальным

исходом с частотой до 0,5—3 % случаев у молодых иммунных людей [3, 4]. У беременных летальность от ГЕ может достигать 25 % [5]. Также ВГЕ может быть причиной хронического гепатита у пациентов с ослабленным иммунитетом и вызывать внепеченочные осложнения, сопровождающиеся неврологическими симптомами [6]. Смертность пациентов с хроническим заболеванием печени, заразившихся ВГЕ, может достигать 70 % [7].

Вероятно, ГЕ является наиболее частой причиной развития острых вирусных заболеваний печени во всем мире, поскольку около 12 % населения имеют анamnестические антитела (IgG) к ВГЕ, что по оценкам соответствует приблизительно 939 млн человек [8]. По данным ВОЗ, ВГЕ ежегодно заражается 20 млн человек, что приводит к 3,4 млн симптоматических случаев, к более чем 70 тыс. смертей и 3 тыс. мертворождений, связанных с ним [9]. Заболеваемость ГЕ в странах Европейского континента неуклонно растет. За последние 10 лет наблюдалось общее 10-кратное увеличение зарегистрированных случаев ВГЕ в странах ЕС, большинство (80 %) случаев зарегистрированы во Франции, Германии и Великобритании [10].

Выделяют 8 генотипов вируса (ВГЕ-1—ВГЕ-8), которые идентифицируются на основе филогенетического анализа последовательностей РНК его генома. ВГЕ-1 и ВГЕ-2 специфичны для людей, и эти вирусы часто являются причиной вспышек инфекции, передающейся через воду в странах с недостаточным уровнем развития инфраструктуры [11]. ВГЕ-3 и ВГЕ-4, кроме человека, инфицируют широкий спектр хозяев, включая домашних и диких свиней, оленей, приматов и кроликов. Эти штаммы вызывают аутохтонную зоонозную инфекцию у людей в промышленно развитых странах, после употребления зараженного мяса или в результате прямого контакта с животными [12].

ВГЕ существует в двух вариантах: в крови и супернатанте клеточных культур в виде квазиоболочечных вирусных частиц о-ВГЕ (вирионов, покрытых клеточной мембраной, как оболочечный вирус) и в виде безоболочечных вирионов (бо-ВГЕ) в желчи и фекалиях [13]. Как и другие безоболочечные вирусы, например, вирус гепатита А, ВГЕ устойчив к воздействию факторов окружающей среды, таким как температура, экстремальные значения pH, влажность и т. д. Это позволяет ВГЕ сохранять ин-

вазивные свойства в течение длительного периода, находясь в продуктах питания и окружающей среде, делает его более устойчивыми к обычным технологиям производства пищевых продуктов. Уникальность ВГЕ, в сравнении с другими безоболочечными вирусами, также состоит в его зоонозном характере и наличии животных — резервуаров инфекции.

ВГЕ имеет широкий эпидемический потенциал с большим разнообразием путей распространения инфекции. Фекально-оральный путь передачи является наиболее значимым, поскольку обуславливает развитие обширных эпидемий в развивающихся странах, связанных с употреблением некачественной воды [14]. Передача ВГЕ пищевым путем происходит в результате потребления продуктов питания, не прошедших термической обработки, содержащих мясо или печень зараженных животных, как правило, домашних или диких свиней [15]. Однако не только мясные продукты могут быть источником пищевого пути заражения ВГЕ, учитывая, что РНК вируса также была обнаружена на зелени и выращенной в открытом грунте клубнике, что, вероятно, вызвано использованием для полива загрязненной воды или навоза, полученного от зараженных свиней [16]. РНК ВГЕ обнаружена в организме моллюсков, выращиваемых на морских фермах, расположенных вблизи сбросов сточных вод [17]. Вертикальная передача ВГЕ приводит к преждевременным родам, значительной перинатальной заболеваемости и мертворождениям [18]. Наконец, заражение ГЕ при переливании крови документально подтверждено в европейских странах, таких как Великобритания, Германия, Франция, а также в Японии, Канаде и США [19].

В странах с развитой инфраструктурой, в том числе и в Беларуси, многие годы считалось, что ГЕ клинически неотличим от гепатита А и характерен только для туристов, возвращающихся из эндемичных районов Азии и Африки [20]. До недавнего прошлого в промышленно развитых странах ГЕ считался мало значимой нозологией, а в Беларуси эта точка зрения превалирует до настоящего времени. Республика Беларусь не является эндемичной по ГЕ. В то же время проведенные нами исследования распространенности анamnестических антител в крови жителей республики свидетельствуют об интенсивном эпидемическом процессе, который носит скрытый характер. Частота

встречаемости анamnестических антител к ВГЕ в популяции условно здорового населения Республики Беларусь составляет 7,3 %, что явно не соответствует регистрируемой заболеваемости ГЕ в Беларуси на уровне 0,02—0,04 на 100 000 населения [21]. В результате проведенных исследований крови белорусских доноров установлено, что 5,75 % сывороток их крови содержали анти-ВГЕ IgG и 1,77 % — анти-ВГЕ IgM [22]. Существующая в Беларуси система санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и распространения ГЕ, не учитывает зоонозный характер ВГЕ и не в полной мере соответствует реально существующему эпидемиологическому процессу возбудителя.

Проведенные нами молекулярно-генетические исследования свидетельствуют о принадлежности ВГЕ, циркулирующего в организме людей и животных на территории Беларуси к 3-му генотипу [23]. Анализ геномной последовательности РНК ВГЕ, выделенной из кала пациентки, проходившей лечение в Минской городской клинической инфекционной больнице с подтвержденным диагнозом ГЕ, употреблявшей в пищу сырую свиную печень, продемонстрировал принадлежность выделенной последовательности к 3-му генотипу ВГЕ и ее сходство на 91 % с последовательностями РНК ВГЕ, выделенными из фекалий домашних свиней на территории Республики Беларусь, что свидетельствует о зооантропонозной природе автохтонного ВГЕ, выявленного в Беларуси [24].

Изучению распространенности маркеров ВГЕ у домашних свиней посвящен ряд исследований в странах Европы. Проведенные исследования свидетельствуют, что дикие кабаны и домашние свиньи являются основными резервуарами инфекции человека [25]. Большой интерес представляет информация о наличии ВГЕ в организме свиней в момент забоя и, особенно, в продуктах питания, содержащих печень и мясо свиней. В исследовании продуктов, содержащих сырую печень свиньи, продаваемых во Франции, 68 из 394 (17,3 %) образцов дали положительный результат на РНК ВГЕ. Вирус обнаружен в 3 % образцов сушеной соленой печени, 10 % фрикаделек, 28 % сушеных колбасок из печени, 30 % колбасок фигателли [26]. Заражение человека происходит либо при употреблении в пищу сырого или недоваренного мяса животных с активной инфекцией, либо

при прямом контакте с животными. В исследовании, проведенном в Германии, продемонстрирован повышенный риск заражения ВГЕ людей, имеющих профессиональный контакт с домашними свиньями, и особенно у скотоводов [27]. Исследование встречаемости маркеров ВГЕ в организме домашних свиней и персонала, связанного с ними, проведенное в Норвегии, показало, что анти-ВГЕ IgG обнаружены у 30 % работников свиноферм, при этом распространенность антител среди мужчин достигала 67 %. Коэффициенты распространенности анти-ВГЕ у животноводов были в 2,5 раза выше по сравнению с донорами крови и ветеринарами [28].

Таким образом, исследование рисков инфицирования ВГЕ различных когорт населения, имеющих различные кулинарные предпочтения и профессиональную принадлежность, представляет большой интерес.

Цель исследования — изучение распространенности иммуноглобулинов класса G против ВГЕ в организме домашних свиней и в организме работников, связанных с промышленным производством свинины в Республике Беларусь.

### Материал и методы

Сбор образцов биологического материала и их исследование осуществлялись на протяжении 2016—2022 гг. Для выявления анти-ВГЕ IgG исследовано 1126 образцов сыворотки крови свиней, полученных из 38 сельхозпредприятий агропромышленного комплекса и 52 личных хозяйств в различных регионах Беларуси.

Определение анти-ВГЕ иммуноглобулинов класса G в сыворотке крови проводили с помощью коммерческого набора «ДС-ИФА-Анти-HEV-G» (НПО «Диагностические системы», Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Для исследования крови свиней использовали пероксидазный конъюгат белка A стафилококка (Имтек, Россия). Также применяли разработанную нами новую тест-систему для выявления IgG к ВГЕ в сыворотке крови, основанную на использовании непрямого варианта иммуноферментного анализа. В качестве антигена брали рекомбинантные белки ORF2 и ORF3 генома ВГЕ 3-го генотипа, разработанные в ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» (Россия), в объеме 100 мкл/лунка на твердой фазе [29, 30].

Полученные результаты обработаны с использованием методов вариационной статистики. Для качественных переменных определяли абсолютную частоту на 100 исследований и относительную частоту — долю (%) от общего числа случаев в исследуемой группе. Оценку достоверности разности сравниваемых величин проводили на основании величины критерия Стьюдента ( $t$ ). Для чего рассчитывали частоту встречаемости признака, средние значения и значения ошибки репрезентативности. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Исследование профессиональной когорты лиц, занятых в промышленном производстве свинины, включало тестирование на содержание анти-ВГЕ IgG 101 образца сыворотки крови, полученного от работников свиноферм, имеющих ежедневный контакт с живыми свиньями и продуктами их жизнедеятельности, и 121 образца сыворотки крови, полученного от работников мясокомбината, контактирующих со свинными тушами и продуктами их разделки. От всех участников исследования предварительно получено информированное согласие для участия в исследовании в письменной форме. Проведен социологический опрос с использованием оригинальной анкеты, состоящей из 19 вопросов. Структура и последовательность вопросов в анкете содержали установку на развитие коммуникации с респондентом, пробуждали интерес к данной теме и способствовали получению обдуманных и объективных ответов. Паспортная часть анкеты включала пол, возраст, место работы и должность. Большинство вопросов анкеты направлены на выявление производственных, бытовых и пищевых факторов, способствующих инфицированию респондентов ВГЕ, и предполагало бинарный вариант ответа (да или нет).

При анализе анкет рассчитывали среднее значение распространенности анти-ВГЕ IgG в группах респондентов, давших положительный и отрицательный ответ на каждый вопрос анкеты. Достоверность различий качественных показателей оценивали при помощи критерия Пирсона  $\chi^2$  для четырехпольных таблиц. Для оценки силы связи между двумя категориальными полями рассчитывали значение  $V$  Крамера, являющееся мерой величины эффекта для критерия независимости  $\chi^2$ . Связь между распространенностью анамнестических

антител в организме респондентов и действием на их организм фактора риска считали значимой при значении  $V$  Крамера  $> 0,2$  и  $p < 0,05$ . Также определяли величины относительного риска RR (Relative Risk) для каждого фактора по формуле:

$$RR = \frac{P \text{ exposed}}{P \text{ non - exposed}} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}},$$

где  $P \text{ exposed}$  — распространенность анти-ВГЕ IgG у лиц, подвергшихся воздействию фактора;  $P \text{ non-exposed}$  — распространенность анти-ВГЕ IgG в контрольной группе (у лиц, не подвергшихся воздействию фактора);  $a$  — число респондентов, имеющих в крови анти-ВГЕ IgG, подвергшихся воздействию фактора;  $b$  — число респондентов, подвергшихся воздействию фактора, но не имеющих в крови анти-ВГЕ IgG;  $c$  — число респондентов, не имеющих в крови анти-ВГЕ IgG, подвергшихся воздействию фактора;  $d$  — число респондентов, не подвергшихся воздействию фактора и не имеющих в крови анти-ВГЕ IgG. Для величины относительного риска рассчитывали 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Значение относительного риска считали значимым и статистически достоверным, если значение нижнего ДИ превышало 1,0.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистического анализа данных STATISTICA 12.0.

### Результаты и обсуждение

При исследовании 1126 сывороток крови домашних свиней из 90 хозяйств различных регионов Беларуси в 380 образцах, что составляет 33,8 % (95 % ДИ (30,44—37,32)), обнаружены анти-ВГЕ IgG, свидетельствующие о значительной роли домашних свиней как резервуара ВГЕ на территории Беларуси и в полной мере соответствующие данным европейских исследователей [31]. Результаты изучения распространенности домашних свиней в различных регионах Беларуси представлены в табл. 1.

Из 90 обследованных хозяйств Беларуси в 57 выявлены животные, в сыворотке крови которых содержались анти-ВГЕ IgG, что составляет 63,3 % (95 % ДИ (52,5—73,3)) (рис. 1). На более высокий показатель зараженности свиноводческих хозяйств ВГЕ выявлен в Минской

Таблица 1

## Распространенность анти-ВГЕ IgG в сыворотке крови свиней в различных регионах Беларуси

Регион	Количество исследований, абс.	Анти-ВГЕ IgG+, абс.	Распространенность, %	95% ДИ
Минская область	318	131	41,2	34,44—48,88
Витебская область	477	135	28,3	23,73—33,50
Могилевская область	264	69	26,1	20,34—33,08
Гродненская область	67	45	67,2	48,99—89,87
Итого по Республике Беларусь	1126	380	33,7	30,44—37,32

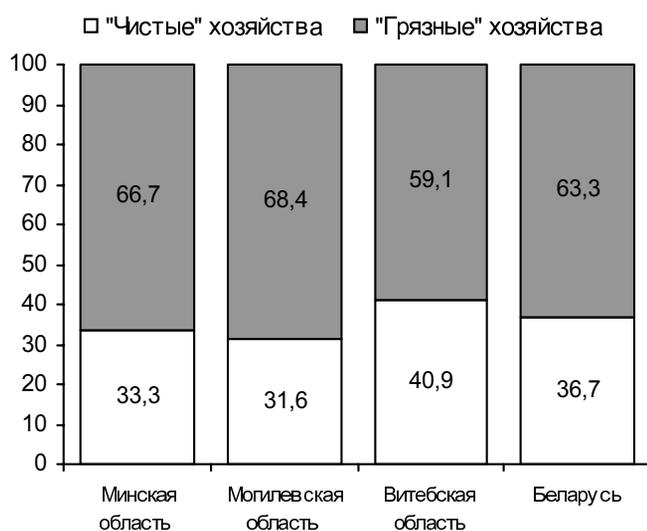


Рис. 1. Зараженность ВГЕ хозяйств, выращивающих свиней, по регионам Беларуси

и Могилевской областях, где он соответственно составил 66,7 % (18/27; 95 % ДИ (46,0—83,5)) и 68,4 % (13/19; 95 % ДИ (43,5—87,4)). Различия встречаемости аниместических антител в поголовьях свинных стад различных регионов не имели статистической значимости. Полученные результаты свидетельствуют о широком распространении ВГЕ в поголовье свиней, выращиваемых на территории Беларуси, что обуславливает существование профессиональных рисков инфицирования ВГЕ работников сельхозпредприятий.

В исследовании профессиональной когорты работников, связанных с промышленным производством свинины, участвовало 222 человека. Средний возраст участников исследования ( $m \pm 2u$ ) составлял  $45,2 \pm 18,48$  года. В группе исследуемых лиц преобладали женщины, соотношение мужчин и женщин составило 1:1,6. Половая структура исследуемой когорты представлена на рис. 2.

Средняя распространенность анти-ВГЕ IgG в исследуемой когорте составила 43/222 (19,5 %; 95 % ДИ (14,02—26,09)). В крови работников мясокомбината показатель составлял 10/121 (8,3 %; 95 % ДИ (3,96—15,20)). Встречаемость аниместических антител в организме работников свиноферм была достоверно выше ( $\chi^2 = 21,595$ ,  $p < 0,001$ ) и составляла 33/101 (32,7 %; 95 % ДИ (22,49—45,89)). Это значение также достоверно выше распространенности анти-ВГЕ IgG у групп населения, изученных нами ранее [21] (рис. 3).

Распространенность исследуемого маркера ВГЕ в крови работников мясокомбината не имела статистически значимых различий с показателем у здорового населения и лиц с повышенным содержанием гепатотропных ферментов. Статистически значимых различий распространенности анти-ВГЕ IgG у мужчин и женщин ни в одной из изучаемых групп не выявлено (рис. 4).



Рис. 2. Половая структура группы обследуемых людей

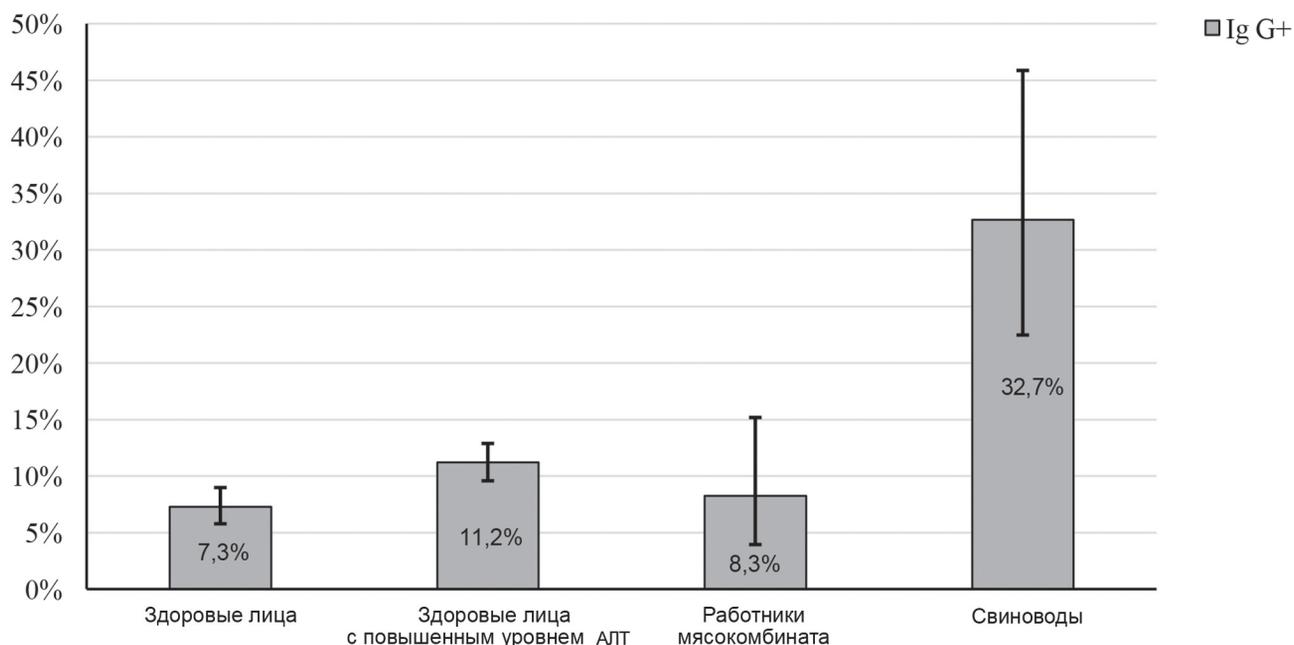


Рис. 3. Распространенность анти-ВГЕ IgG в крови различных групп населения

При сравнении распространенности анти-ВГЕ IgG в крови людей разных возрастных групп установлено, что наибольшая встречаемость маркера ВГЕ характерна для возрастной группы работников 35—44 лет. У 10 из 24 исследуемых, что составляет 41,67 % (95 % ДИ (19,98—76,63)), обнаружены антитела. Это достоверно чаще, чем у людей этой же возрастной группы в общей популяции (10/141; 7,1 %; 95 % ДИ (3,40—13,04)) ( $\chi^2=23,02$ ,  $p<0,001$ ) и группе пациентов этого же возраста с поражением печени (39/407; 9,58 %; 95 % ДИ (6,81—13,1)) ( $\chi^2=24,75$ ,  $p<0,001$ ), которые были установлены нами ранее [21].

В результате проведенных исследований выявлено наличие анamnестических антител

анти-ВГЕ IgG в крови работников исследуемых групп в большей степени связано и с факторами их производственной деятельности. Значения распространенности анти-ВГЕ IgG в крови работников, подвергшихся влиянию различных факторов, и сила влияния этих факторов на инфицирование ВГЕ представлены в табл. 2.

В крови работников, контактирующих с животными, в 88,4 % случаев обнаружены анamnестические антитела к ВГЕ ( $V$  Крамера = 0,20;  $p=0,003$ ), в том числе со свиньями (72,1 %;  $V=0,19$ ;  $p=0,004$ ). Статистически достоверная связь между действием производственного фактора и наличием анти-ВГЕ IgG в крови респондентов установлена для многих производственных факторов: «контакт с фекалиями» (72,1 %;  $V=0,25$ ;  $p<0,001$ ), «контакт с мочой» (67,4 %;  $V=0,24$ ;  $p<0,001$ ), «контакт с уборочным инвентарем» (67,4 %;  $V=0,22$ ;  $p<0,001$ ), «контакт с подстилкой» (46,5 %;  $V=0,25$ ;  $p<0,001$ ), «контакт с транспортом» (58,1 %;  $V=0,22$ ;  $p<0,001$ ). Наибольшая сила связи с наличием антител в крови работников установлена для факторов «контакт с навозом» (67,4 %;  $V=0,33$ ;  $p<0,001$ ) и «контакт с кормом» (69,8 %;  $V=0,29$ ;  $p<0,001$ ).

Наличие антител к ВГЕ в крови работников также имеет значимую связь с влиянием бытовых факторов. В крови респондентов, отметивших в опроснике «Разведение животных на частном подворье» анти-ВГЕ IgG были обнаружены в 41,9 % случаев ( $V=0,16$ ;  $p<0,01$ ),

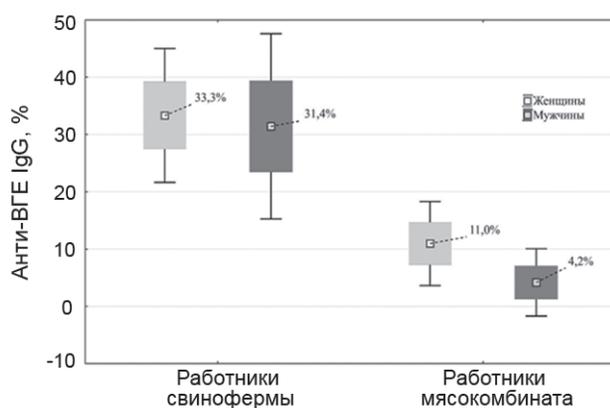


Рис. 4. Распространенность анти-ВГЕ IgG в крови мужчин и женщин различных групп изучаемой когорты

Таблица 2

Распространенность анти-ВГЕ IgG в крови работников, подвергшихся действию различных факторов и значения относительного риска инфицирования ВГЕ под действием производственных, бытовых и пищевых факторов

Фактор	Анти-ВГЕ IgG			Относительный риск	
	%	V*	p	ОР	95 % ДИ
<b>Производственные</b>					
<b>Контакт с:</b>					
животными	<b>88,4</b>	<b>0,20</b>	<b>0,003</b>	0,30	0,13—0,74
свиньями	<b>72,1</b>	<b>0,19</b>	<b>0,004</b>	<b>2,36</b>	<b>1,28—4,35</b>
кроликами	11,6	0,01	0,933	1,04	0,45—2,39
птицей	18,6	0,01	0,911	1,04	0,52—2,07
другими	2,3	0,02	0,729	0,73	0,12—4,58
<b>Контакт с:</b>					
фекалиями	<b>72,1</b>	<b>0,25</b>	<b>0,001</b>	<b>2,98</b>	<b>1,62—5,50</b>
мочой	<b>67,4</b>	<b>0,24</b>	<b>0,001</b>	<b>2,77</b>	<b>1,55—4,94</b>
подстилкой	<b>46,5</b>	<b>0,25</b>	<b>0,001</b>	<b>2,64</b>	<b>1,58—4,42</b>
навозом	<b>67,4</b>	<b>0,33</b>	<b>0,001</b>	<b>3,75</b>	<b>2,11—6,67</b>
уборочным инвентарем	<b>67,4</b>	<b>0,22</b>	<b>0,001</b>	<b>2,53</b>	<b>1,41—4,52</b>
мясом	<b>51,2</b>	<b>0,17</b>	<b>0,010</b>	0,50	0,30—0,85
продуктами разделки туш	30,2	0,03	0,680	0,88	0,49—1,59
стойлом, загоном	<b>58,1</b>	<b>0,25</b>	<b>0,00</b>	<b>2,67</b>	<b>1,56—4,57</b>
кормом	<b>69,8</b>	<b>0,29</b>	<b>0,001</b>	<b>3,32</b>	<b>1,84—6,01</b>
оборудованием	<b>72,1</b>	<b>0,17</b>	<b>0,01</b>	<b>2,16</b>	<b>1,17—3,98</b>
транспортом	<b>58,1</b>	<b>0,22</b>	<b>0,001</b>	<b>2,42</b>	<b>1,41—4,15</b>
<b>Бытовые</b>					
Хозяйство на частном подворье	<b>41,9</b>	<b>0,14</b>	<b>0,04</b>	<b>1,78</b>	<b>1,04—3,02</b>
Использование навоза для удобрения	48,8	0,10	0,15	1,48	0,87—2,53
Использование свиного навоза	11,6	0,02	0,76	0,88	0,38—2,04
Использование коровьего навоза	<b>37,2</b>	<b>0,15</b>	<b>0,02</b>	<b>1,89</b>	<b>1,11—3,23</b>
<b>Разведение:</b>					
животных	<b>41,9</b>	<b>0,16</b>	<b>0,01</b>	<b>1,94</b>	<b>1,15—3,30</b>
свиней	14,0	0,13	0,06	<b>2,09</b>	<b>1,04—4,19</b>
кроликов	14,0	0,03	0,69	1,17	0,55—2,51
птиц	<b>37,2</b>	<b>0,17</b>	<b>0,01</b>	<b>1,99</b>	<b>1,17—3,39</b>
Выращивание овощей и зелени	72,1	0,08	0,24	1,43	0,78—2,62
<b>Пищевые</b>					
<b>Употребление:</b>					
не вымытых овощей и зелени	53,5	0,11	0,10	1,57	0,92—2,68
мясных продуктов без термической обработки	37,2	0,002	0,979	0,99	0,57—1,73
мяса или печени с кровью	9,3	0,003	0,969	0,98	0,39—2,48
вяленого мяса (колбасы)	30,2	0,05	0,49	0,82	0,45—1,47
<b>Питье:</b>					
сырой воды	81,4	0,06	0,38	0,74	0,38—1,44
воды из магазина	23,3	0,05	0,49	0,80	0,42—1,52
воды из водопровода	69,8	0,02	0,76	0,91	0,51—1,64
воды из колодца	25,6	0,02	0,71	1,12	0,61—2,07
<b>Питание:</b>					
в общественных пунктах	<b>41,9</b>	<b>0,23</b>	<b>0,001</b>	0,41	0,24—0,70
в столовых	<b>32,6</b>	<b>0,17</b>	<b>0,01</b>	0,49	0,27—0,88
в буфетах	14,0	0,01	0,92	0,96	0,44—2,09
в передвижных пунктах	4,7	0,00	0,96	1,03	0,29—3,68
в ларьках	14,0	0,01	0,85	1,08	0,50—2,33

Примечания. \*V Крамера. Жирным шрифтом выделены значения распространенности анти-ВГЕ IgG, имеющие статистически достоверную связь с влиянием действующего фактора.

«Ведение хозяйства на частном подворье» (41,9 %; V=0,14; p<0,05), «Использование коровьего навоза» (37,2 %; V=0,15; p<0,05).

Установлена связь между пищевыми факторами и распространенностью анamnестических антител в крови людей исследуемой когорты.

В крови респондентов, отметивших в анкете пункт «Питание в общественных пунктах», в 41,9 % случаев содержались антитела против ВГЕ ( $V=0,23$ ;  $p<0,001$ ). Респонденты, давшие утвердительный ответ в пункте «Питание в столовых», в крови содержали анти-ВГЕ IgG в 32,6 % случаев ( $V=0,17$ ;  $p<0,01$ ). Значимая зависимость кулинарных предпочтений и инфицирование ВГЕ в анамнезе жизни была установлена для работников мясокомбината (20,0 %;  $V=0,34$ ;  $p<0,01$ ), которые употребляли мясо или печень с кровью. Работники свиноферм, употребляющие в пищу вяленое мясо (колбасу) в 30,3 % случаев содержали в крови антитела против ВГЕ ( $V=0,24$ ;  $p<0,05$ ).

Выявить факторы, способствующие заражению ВГЕ, позволил расчет относительного риска инфицирования ВГЕ. В наибольшей степени риски инфицирования ВГЕ связаны с факторами производства (рис. 5).

Контакты со свиньями и продуктами их жизнедеятельности, а также оборудованием и инвентарем свиноферм являются значимыми факторами риска заражения ВГЕ. Величина относительного риска колеблется в пределах от

2,36 до 3,75 при значении нижнего доверительного интервала выше 1,0, что свидетельствует о статистической значимости этих величин. В то же время контакты с мясом и продуктами разделки туш на мясокомбинате, а также контакты с другими домашними животными не способствуют инфицированию ВГЕ. Величина относительного риска этих факторов не превышает 1,0 или незначительно отличается от этого значения.

Нами установлено, что наибольший риск инфицирования ВГЕ представляет контакт с навозом (ОР=3,75; 95 % ДИ (2,11—6,67)) и контакт с кормом для животных (ОР=3,32; 95 % ДИ (1,84—6,01)). Полученные результаты согласуются с фекально-оральным механизмом передачи ВГЕ от зараженных животных — резервуаров инфекции.

Бытовые и пищевые факторы представляют достоверно меньший риск инфицирования ВГЕ работников свиноферм и мясокомбинатов по сравнению с производственными факторами ( $p>0,05$ ). Факторами быта работников, приводящими к инфицированию ВГЕ, являются ведение домашнего хозяйства на частном подворье,

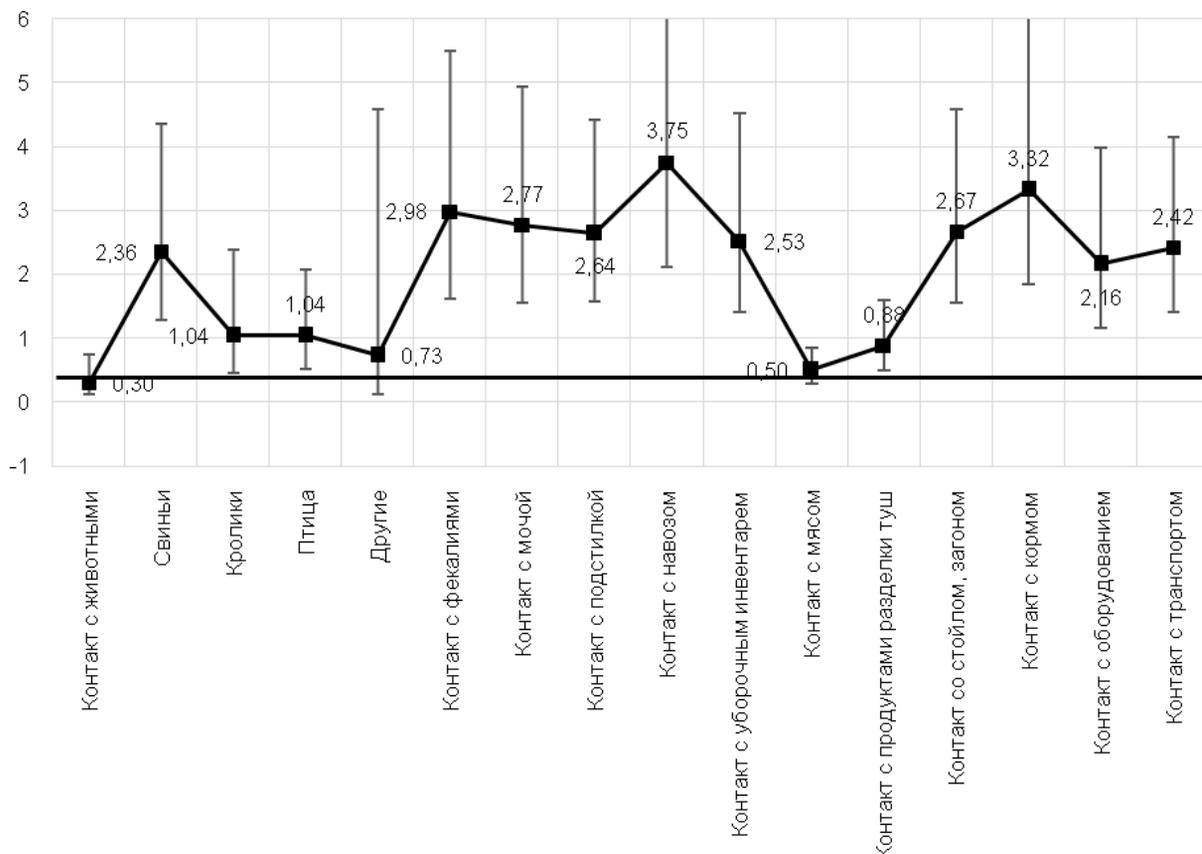


Рис. 5. Величина относительного риска инфицирования ВГЕ в результате действия производственных факторов

включающее разведение домашних животных и использование продуктов их жизнедеятельности (навоза) в качестве органического удобрения. Величина риска этих факторов варьирует в диапазоне от 1,48 до 2,09, являясь в большинстве случаев статистически значимым (рис. 6). Низкий риск инфицирования ВГЕ в результате использования в домашнем хозяйстве свиного навоза, составляющий 0,88 (95 % ДИ (0,38—2,04)) по сравнению с риском использования навоза крупного рогатого скота (ОР=1,89; 95 % ДИ (1,11—3,23)), является трудно объяснимым фактом и требует проведения дополнительных исследований.

Изучение кулинарных предпочтений исследуемой когорты не позволило выявить статистически значимых факторов риска инфицирования ВГЕ. Величина относительного риска ни для одного из пищевых факторов не имела статистически значимой величины. Выращивание овощей и зелени и их употребление в сыром не вымытом виде несет более высокий риск инфицирования ВГЕ (ОР=1,43; 95 % ДИ (0,78—2,62) и ОР=1,57; 95 % ДИ (0,92—2,68) соответ-

ственно), чем употребление в пищу продуктов животного происхождения без достаточной термической обработки. Этот факт может быть объяснен большей устойчивостью вируса в почве и продуктах жизнедеятельности животных-носителей инфекции (подстила, навоз), чем в продуктах питания, подвергшихся традиционной для Беларуси технологии приготовления мясных изделий из свинины.

Прием пищи в пунктах общественного питания не является значимым фактором риска инфицирования ВГЕ в изучаемых группах. Величина относительного риска инфицирования ВГЕ в результате приема пищи в стационарных общественных пунктах и столовых варьирует в пределах 0,41—0,49. Риски заразиться ВГЕ в результате питания в передвижных точках, ларьках и буфетах существенно выше и составляют 0,96—1,08, однако при этом не являются статистически значимыми.

Питьевая вода как источник риска инфицирования в изучаемых группах не является статистически значимым фактором. В большинстве случаев относительный риск использования

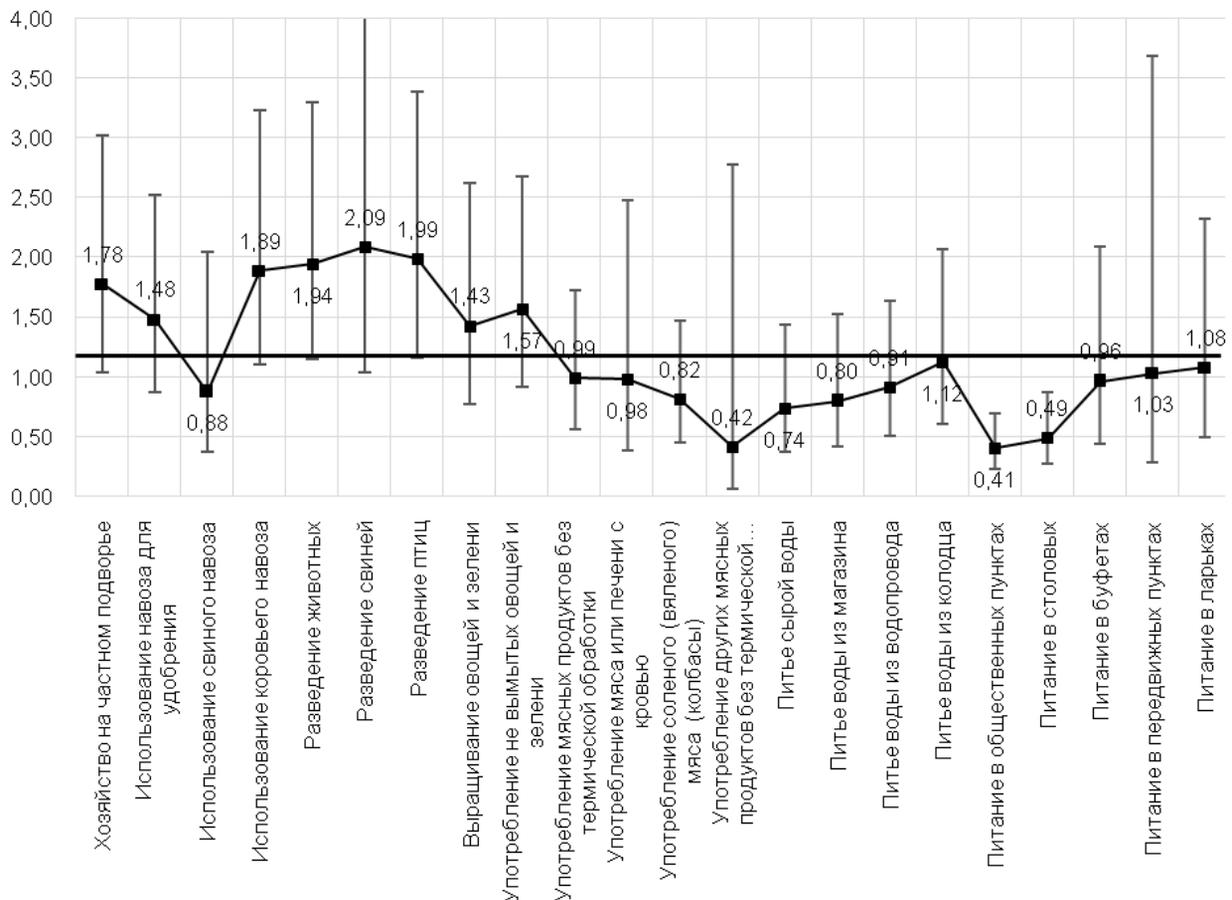


Рис. 6. Величина относительного риска инфицирования ВГЕ в результате действия бытовых и пищевых факторов

воды из разных источников меньше 1,0 или незначительно превышает это значение. Риск инфицирования ВГЕ при употреблении в пищу сырой воды из водопровода и бутилированной воды варьирует в пределах от 0,74 (95 % ДИ (0,38—1,44)) до 0,91 (95 % ДИ (0,51—1,64)). Употребление сырой воды из поверхностных водоисточников (колодец) влечет за собой более существенный риск заражения ВГЕ (ОР=1,12; 95 % ДИ (0,61—2,07)), который не имеет статистически значимой роли.

Установлено, что для стад свиней в различных регионах Беларуси характерна высокая распространенность антител к ВГЕ, варьирующая в диапазоне от 26,1 до 67,2 % в разных хозяйствах. Наши результаты показывают, что свиньи представляют собой резервуар ВГЕ-инфекции для человека и что прямой контакт со свиньями связан с повышенным риском заражения людей ВГЕ. В этом исследовании показано, что распространенность анти-ВГЕ IgG среди работников профессий, непосредственно связанных с домашними свиньями и продуктами их жизнедеятельности, составила 32,7 %, что при сравнении с ранее опубликованными данными более чем в 4 раза выше, чем у практически здорового населения и почти в 3 раза выше, чем у пациентов с поражением печени [21]. Полученные данные согласуются с результатами исследований, полученными в европейских странах. Так, при исследовании распространенности маркеров ВГЕ в крови работников свиноводческой фермы, проведенном в Норвегии, у 24 из 79 обследованных выявлены анти-ВГЕ IgG, что составляет 30,3 % и не отличается от результатов, полученных нами ( $\chi^2=0,11$ ;  $p=0,7$ ) [28]. Еще более высокий уровень серопозитивности анти-ВГЕ IgG, достигающий 44 % у работников свинофермы, выявлен в исследовании, проведенном во Франции [32]. При исследовании распространенности анти-ВГЕ IgG у жителей Испании установлено, что в крови животноводов свиноферм антитела к ВГЕ встречаются в 5,4 раза чаще, чем у людей общей популяции [33].

В то же время серопозитивность анти-ВГЕ IgG работников мясокомбината составляет 8,3 %, что соответствует уровню распространенности антител против ВГЕ у лиц, не связанных в своей профессиональной деятельности со свиньями. Данный факт объясняется отсутствием факторов риска заражения ВГЕ в про-

фессиональной деятельности людей этой когорты. В большинстве случаев в организме свиней убойного возраста (6 мес) активные формы вируса уже отсутствуют, а активная репликация ВГЕ в организме свиней происходит в возрасте 10—13 нед [34].

Таким образом, инфицирование ВГЕ не связано с водным путем передачи инфекции. Рассчитанные риски инфицирования в результате употребления сырой воды, в том числе из поверхностных водоисточников, имеют незначительную величину. Это согласуется с эпидемиологической ситуацией в Беларуси по вирусному гепатиту А (ВГА), который также, как и ВГЕ, имеет фекально-оральный механизм передачи. Заболеваемость ВГА в республике находится на низком уровне. По данным Министерства здравоохранения Республики Беларусь, заболеваемость ВГА в I полугодии 2018 г. составила 0,55 случая на 100 000 населения [35]. Основной причиной такой низкой заболеваемости ВГА и отсутствия групповых случаев в Беларуси является обеспечение населения водой гарантированного качества, санитарное благоустройство территорий, защита источников водоснабжения и поверхностных водоемов от загрязнения.

Производственная среда свинофермы, на которой разводятся инфицированные животные, значительно увеличивает риск инфицирования ВГЕ работников. Проведенные исследования позволили установить факторы риска производственной среды, способствующие инфицированию ВГЕ, из которых наиболее значимыми являются контакт с навозом и контакт с кормом для животных.

Два направления профилактических мер помогут в будущем снизить риски зоонозной передачи ВГЕ человеку на сельскохозяйственных предприятиях. Первым направлением является оздоровление свиноводческих стад, другим — биологическая защита работников и использование мер санитарно-гигиенического контроля на свиноферме.

Нормативно-правовые акты, регламентирующие вопросы профилактики вирусных гепатитов, в части гепатита Е необходимо дополнить мероприятиями, направленными на источник инфекции. Работники, занятые в промышленном производстве свинины должны быть информированы о возможности заражения ГЕ и мерах по его профилактике. На зараженных

ВГЕ свинофермах необходимо предпринять меры ветеринарного контроля, в том числе снижающие инфицирование поголовья стада, которые могут включать зооигиеническое содержание животных, снижение интенсивности перемешивания стада в различных возрастах выращиваемых свиней, вакцинирование против ВГЕ производителей, которое, возможно, в будущем приведет к полному исключению ВГЕ из производства свинины путем отбора и разведения ВГЕ-негативных животных.

В отношении работников свиноферм необходимо организовать мероприятия, направленные на минимизацию рисков инфицирования ВГЕ. Комплекс таких мероприятий должен включать соблюдение противоэпидемических правил работы с животными, доступность дезинфицирующих средств для обработки рук, применение спецодежды и обуви, автоматизацию рабочих мест работников, позволяющую снизить контакт работника с животными и продуктами их жизнедеятельности на свиноводческих фермах и комплексах.

Свиноводческие предприятия должны стать биологически безопасными объектами сельскохозяйственного производства. Необходимо обеспечить контроль за утилизацией стоков, содержащих продукты жизнедеятельности свиней, не допускать попадания стоков в водоемы без их очистки, обеспечить безопасное использование свиного навоза в качестве органического удобрения.

Нами установлена значимая связь между инфицированием населения ВГЕ и факторами их быта и их пищевыми предпочтениями. Мероприятия, направленные на восприимчивое население к ВГЕ, должны включать информирование людей об основных клинических симптомах ГЕ, мерах его профилактики (особенно для беременных), необходимости соблюдения режимов приготовления свиной печени и мясных продуктов из домашней свинины, диких кабанов и оленей, необходимости отказаться от употребления пищевых продуктов, содержащих сырое мясо и печень домашних свиней с кровью. Граждане, выращивающие свиней на частном подворье, должны быть информированы о возможности заражения ГЕ и мерах по его профилактике, включающих соблюдение требований противоэпидемического режима при контакте с животными, местом их содержания, кормом и продуктами их жизнедеятельности. Компостирование фекалий свиней на

частных подворьях должно предшествовать использованию свиного навоза в качестве органического удобрения.

#### Контактная информация:

Давыдов Владимир Витольдович — к. б. н., зав. кафедрой биологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск. Сл. тел. +375 17 379-25-98.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. В. Д. Сбор и обработка материала: В. В. Д., С. В. Ж., И. С. З., Д. С. Б. Написание текста: В. В. Д. Редактирование: В. В. Д., С. В. Ж., И. С. З., Д. С. Б.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Balayan M. S., Andjaparidze A. G., Savinskaya S. S. et al. Evidence for a Virus in Non-A, Non-B Hepatitis Transmitted via the Fecal-Oral Route. *INT.* 1983; 20 (1): 23—31. Available at: <https://doi.org/10.1159/000149370>.
2. Purdy M. A., Drexler J. F., Meng X.-J. et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Hepeviridae 2022. *J. General Virology.* 2022; 103 (9): 001778. Available at: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001778>.
3. Guillois Y., Abravanel F., Miura T. et al. High Proportion of Asymptomatic Infections in an Outbreak of Hepatitis E Associated With a Spit-Roasted Piglet, France, 2013. *Clinical Infectious Diseases.* 2016; 62 (3): 351—7. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/civ862>.
4. Nimgaonkar I., Ding Q., Schwartz R. E., Ploss A. Hepatitis E virus: advances and challenges. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 15 (2): 96—110. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.150>.
5. Wu C., Wu X., Xia J. Hepatitis E virus infection during pregnancy. *Virology Journal.* 2020; 17 (1): 73. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01343-9>.
6. Pischke S., Hartl J., Pas S. D. et al. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? *J Hepatol.* 2017; 66: 1082—95. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.11.016>.
7. Kumar Acharya S., Kumar Sharma P., Singh R. et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J. Hepatol.* 2007. 46: 387—94. Available at: <https://10.1016/j.jhep.2006.09.016>.
8. Li P., Liu J., Li Y. et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2020; 40 (7): 1516—28. Available at: [https://doi.org/10.1007/978-981-13-0050-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-981-13-0050-9_2).
9. World Health Organization. Hepatitis E: fact sheet. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/> (accessed 29 October 2018).
10. EFSA Panel on B. Hazards (BIOHAZ) et al. Public health risks associated with hepatitis E virus (HEV) as a food-borne pathogen. *EFSA J.* 2017; 15 (7): P. e04886. Available at: <https://10.2903/j.efsa.2017.4886>.
11. Purdy M. A., Harrison T. J., Jameel S. et al. ICTV virus taxonomy profile: hepeviridae. *J. Gen. Virol.* 2017; 98: 2645—6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29022866>.
12. Yugo D. M., Cossaboom C. M., Meng, X.-J. Naturally occurring animal models of human hepatitis E virus infection. *ILAR J.* 2014; 55, 187—99. Available at: <https://10.1093/ilar/ilu007>.

13. Nagashima Sh. Characterization of the quasi-enveloped hepatitis e virus particles released by the cellular exosomal pathway. *J. Virology*. 2017; 91 (22): e00822-17. Available at: [10.1128/JVI.00822-17](https://doi.org/10.1128/JVI.00822-17).
14. Yugo D. M., Meng X. J. Hepatitis E virus: foodborne, waterborne and zoonotic transmission. *Int. J. Environ Res. Public Health* 2013; 10 (10): 4507—33. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24071919/>.
15. Meng X. J. Zoonotic and foodborne transmission of hepatitis E virus. *Semin Liver Dis* 2013; 33: 41—9. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1338113>.
16. Brassard J., Gagne M. J., Genereux M., Cote C. Detection of human food-borne and zoonotic viruses on irrigated, field-grown strawberries. *Appl. Environ Microbiol* 2012; 78: 3763—6. Available at: <https://doi.org/10.1128/AEM.00251-12>.
17. La Rosa G., Proroga Y. T. R., Medici D. De et al. First Detection of Hepatitis E Virus in Shellfish and in Seawater from Production Areas in Southern Italy. *Food Environ Virol*. 2018; 10 (1): 127—31. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12560-017-9319-z>.
18. Aggarwal R. Goel A. Hepatitis E: Current Status in India. *Clinical Liver Disease*. 2021; 18 (3): 168—72. Available at: <https://doi.org/10.1002/cld.1146>.
19. Engle R. E., Bukh J., Alter H. J. et al. Transfusion-associated hepatitis before the screening of blood for hepatitis risk factors. *Transfusion*. 2014; 54: 2833—41. Available at: <https://doi.org/10.1111/trf.12682>.
20. Aggarwal R., Naik S. R. Epidemiology of hepatitis E: past, present and future. *Trop Gastroenterol*. 1997; 18: 49—56.
21. Давыдов В. В., Жаворонок С. В., Рогачева Т. А. и др. Распространенность антител к вирусу гепатита Е у населения регионов Республики Беларусь. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022; 99 (2): 160—71. Режим доступа: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-236>.
22. Давыдов В. В., Жаворонок С. В., Задора И. С. и др. Распространенность антител к вирусу гепатита Е в крови белорусских доноров. *Медицинский журнал*. 2022; 4: 53—9. Режим доступа: DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.53>.
23. Давыдов В. В., Жаворонок С. В., Анисько Л. А. и др. Генетический полиморфизм вируса гепатита Е в Республике Беларусь. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2020; 9 (3): 297—305. Режим доступа: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.9.3.029>.
24. Давыдов В. В., Жаворонок С. В., Бабенко А. С. и др. Эпидемический процесс вируса гепатита Е в неэндемичном регионе. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2021; 10 (4): 396—407. Режим доступа: DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.10.4.027>.
25. Kamar N., Dalton H. R., Abravanel F., Izopet J. Hepatitis E Virus Infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014; 27 (1): 116—38. Available at: <https://doi.org/10.1128/CMR.00057-13>.
26. Pavio N., Merbah T., Thebault A. Frequent hepatitis E virus contamination in food containing raw pork liver, France. *Emerging Infectious Diseases*. 2011; 20 (11): 1925—27. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2011.140891>.
27. Krumbholz A., Mohn U., Lange J. et al. Prevalence of hepatitis E virus-specific antibodies in humans with occupational exposure to pigs. *Med. Microbiol. Immunol*. 2012; 201 (2): 239—44. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00430-011-0210-5>.
28. Lange H., Overbo J., Borgen K. et al. Hepatitis E in Norway: seroprevalence in humans and swine. *Epidemiology & Infection*. 2017; 145 (1): 181—6. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0950268816002144>.
29. Алаторцева Г. И., Сидоров А. В., Нестеренко Л. Н. и др. Разработка рекомбинантного белка капсида вируса гепатита Е третьего генотипа: клонирование, экспрессия, очистка, оценка антигенных свойств. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2019; 1: 10—7. Режим доступа: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-1-10-17>.
30. Жаворонок С. В., Задора И. С., Давыдов В. В. и др. Использование белков ORF2 и ORF3 для создания тест-системы для иммуноферментного анализа при вирусном гепатите Е. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2022, 2: 28—30. Режим доступа: <https://www.doi.org/10.14427/jipai.2022.2.28>.
31. Salines M., Andraud M., Rose N. From the epidemiology of hepatitis E virus (HEV) within the swine reservoir to public health risk mitigation strategies: a comprehensive review. *Veterinary Research*. 2017; 48 (1): 31. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13567-017-0436-3>.
32. Chaussade H., Rigaud E., Allix A. et al. Hepatitis E virus seroprevalence and risk factors for individuals in working contact with animals. *J. Clinical Virology*. 2013; 58 (3): 504—8. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.08.030>.
33. Galiana C., Fernandez-Barredo S., Garcia A. et al. Occupational exposure to hepatitis E virus (HEV) in swine workers. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2008. 78(6): 1012—5.
34. Yugo D. M., Meng X.-J. Hepatitis E Virus: Foodborne, Waterborne and Zoonotic Transmission. *Int. J. Environ Res. Public Health*. 2013; 10 (10): 4507—33. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph10104507>.
35. Всемирный день борьбы с гепатитом. Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/ru/novoe-na-sayte/vsemirnyy-den-borby-s-gepatitom-28-iyulya/>. Дата доступа: 27.02.2023.

## REFERENCES

- Balayan M. S., Andjaparidze A. G., Savinskaya S. S. et al. Evidence for a Virus in Non-A, Non-B Hepatitis Transmitted via the Fecal-Oral Route. *INT*. 1983; 20 (1): 23—31. Available at: <https://doi.org/10.1159/000149370>.
- Purdy M. A., Drexler J. F., Meng X.-J. et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Hepeviridae 2022. *J. General Virology*. 2022; 103 (9): 001778. Available at: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001778>.
- Guillois Y., Abravanel F., Miura T. et al. High Proportion of Asymptomatic Infections in an Outbreak of Hepatitis E Associated With a Spit-Roasted Piglet, France, 2013. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 62 (3): 351—7. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/civ862>.
- Nimgaonkar I., Ding Q., Schwartz R. E., Ploss A. Hepatitis E virus: advances and challenges. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 15 (2): 96—110. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.150>.
- Wu C., Wu X., Xia J. Hepatitis E virus infection during pregnancy. *Virology Journal*. 2020; 17 (1): 73. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01343-9>.
- Pischke S., Hartl J., Pas S. D. et al. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? *J Hepatol*. 2017; 66: 1082—95.

Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.11.016>.

7. Kumar Acharya S., Kumar Sharma P., Singh R. et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J. Hepatol.* 2007. 46: 387—94. Available at: <https://10.1016/j.jhep.2006.09.016>.

8. Li P., Liu J., Li Y. et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2020; 40 (7): 1516—28. Available at: [https://doi.org/10.1007/978-981-13-0050-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-981-13-0050-9_2).

9. World Health Organization. Hepatitis E: fact sheet. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/> (accessed 29 October 2018).

10. EFSA Panel on B. Hazards (BIOHAZ) et al. Public health risks associated with hepatitis E virus (HEV) as a food-borne pathogen. *EFSA J.* 2017; 15 (7): P. e04886. Available at: <https://10.2903/j.efsa.2017.4886>.

11. Purdy M. A., Harrison T. J., Jameel S. et al. ICTV virus taxonomy profile: hepeviridae. *J. Gen. Virol.* 2017; 98: 2645—6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29022866>.

12. Yugo D. M., Cossaboom C. M., Meng, X.-J. Naturally occurring animal models of human hepatitis E virus infection. *ILAR J.* 2014; 55, 187—99. Available at: <https://10.1093/ilar/ilu007>.

13. Nagashima Sh. Characterization of the quasi-enveloped hepatitis e virus particles released by the cellular exosomal pathway. *J. Virology.* 2017; 91 (22): e00822-17. Available at: [10.1128/JVI.00822-17](https://doi.org/10.1128/JVI.00822-17).

14. Yugo D. M., Meng X. J. Hepatitis E virus: foodborne, waterborne and zoonotic transmission. *Int. J. Environ Res. Public Health* 2013; 10 (10): 4507—33. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24071919/>.

15. Meng X. J. Zoonotic and foodborne transmission of hepatitis E virus. *Semin Liver Dis* 2013; 33: 41—9. Available at: <https://10.1055/s-0033-1338113>.

16. Brassard J., Gagne M. J., Genereux M., Cote C. Detection of human food-borne and zoonotic viruses on irrigated, field-grown strawberries. *Appl. Environ Microbiol* 2012; 78: 3763—6. Available at: <https://doi.org/10.1128/AEM.00251-12>.

17. La Rosa G., Proroga Y. T. R., Medici D. De et al. First Detection of Hepatitis E Virus in Shellfish and in Seawater from Production Areas in Southern Italy. *Food Environ Virol.* 2018; 10 (1): 127—31. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12560-017-9319-z>.

18. Aggarwal R. Goel A. Hepatitis E: Current Status in India. *Clinical Liver Disease.* 2021; 18 (3): 168—72. Available at: <https://doi.org/10.1002/cld.1146>.

19. Engle R. E., Bukh J., Alter H. J. et al. Transfusion-associated hepatitis before the screening of blood for hepatitis risk factors. *Transfusion.* 2014; 54: 2833—41. Available at: <https://doi.org/10.1111/trf.12682>.

20. Aggarwal R., Naik S. R. Epidemiology of hepatitis E: past, present and future. *Trop Gastroenterol.* 1997; 18: 49—56.

21. Davydov V.V., Zhavoronok S. V., Rogacheva T. A. et al. The prevalence of antibodies to the hepatitis E virus in the population of the regions of the Republic of Belarus. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2022; 99 (2): 160—71. Available at: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-236>. [(in Russian)]

22. Davydov V. V., Zhavoronok S. V., Zadora I. S. et al. The prevalence of antibodies to the hepatitis E virus in the blood of Belarusian donors. *Meditinskij zhurnal/* 2022; 4:

53—9. Available at: DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.53>. [(in Russian)]

23. Davydov V. V., Zhavoronok S. V., Anis'ko L. A. et al. Genetic polymorphism of hepatitis E virus in the Republic of Belarus. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya.* 2020; 9 (3): 297—305. Available at: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.9.3.029>. [(in Russian)]

24. Davydov V. V., Zhavoronok S. V., Babenko A. S., et al. Epidemic process of hepatitis E virus in an endemic region. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya.* 2021. 10 (4): 396—407. Available at: DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.10.4.027>. [(in Russian)]

25. Kamar N., Dalton H. R., Abravanel F., Izopet J. Hepatitis E Virus Infection. *Clinical Microbiology Reviews.* 2014; 27 (1): 116—38. Available at: <https://doi.org/10.1128/CMR.00057-13>.

26. Pavio N., Merbah T., Thebault A. Frequent hepatitis E virus contamination in food containing raw pork liver, France. *Emerging Infectious Diseases.* 2011; 20 (11): 1925—27. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2011.140891>.

27. Krumbholz A., Mohn U., Lange J. et al. Prevalence of hepatitis E virus-specific antibodies in humans with occupational exposure to pigs. *Med. Microbiol. Immunol.* 2012; 201 (2): 239—44. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00430-011-0210-5>.

28. Lange H., Overbo J., Borgen K. et al. Hepatitis E in Norway: seroprevalence in humans and swine. *Epidemiology & Infection.* 2017; 145 (1): 181—6. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0950268816002144>.

29. Alatorseva G. I., Sidorov A. V., Nesterenko L. N. i dr. Development of recombinant protein capsid of hepatitis E virus of the third genotype: cloning, expression, purification, evaluation of antigenic properties. *Zhurn. mikrobiol., epidem. i immunob.* 2019; 1: 10—7. Available at: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-1-10-17>. [(in Russian)]

30. Zhavoronok S. V., Zadora I. S., Davydov V. V. i dr. The use of ORF2 and ORF3 proteins to create a test system for enzyme immunoassay in viral hepatitis E. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2022, 2: 28—30. Available at: <https://www.doi.org/10.14427/jipai.2022.2.28>. [(in Russian)]

31. Salines M., Andraud M., Rose N. From the epidemiology of hepatitis E virus (HEV) within the swine reservoir to public health risk mitigation strategies: a comprehensive review. *Veterinary Research.* 2017; 48 (1): 31. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13567-017-0436-3>.

32. Chaussade H., Rigaud E., Allix A. et al. Hepatitis E virus seroprevalence and risk factors for individuals in working contact with animals. *J. Clinical Virology.* 2013; 58 (3): 504—8. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.08.030>.

33. Galiana C., Fernandez-Barredo S., Garcia A. et al. Occupational exposure to hepatitis E virus (HEV) in swine workers. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2008. 78(6): 1012—5.

34. Yugo D. M., Meng X.-J. Hepatitis E Virus: Foodborne, Waterborne and Zoonotic Transmission. *Int. J. Environ Res. Public Health.* 2013; 10 (10): 4507—33. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph10104507>.

35. World Hepatitis Day. Available at: <http://minzdrav.gov.by/ru/novoe-na-sayte/vsemirnyy-den-borby-s-gepatitom-28-iyulya/> (accessed 02/27/2023). [(in Russian)]

Поступила 23.03.2023.

Принята к печати 28.04.2023.

<sup>1</sup>Ж. М. КОЗИЧ, <sup>1</sup>В. Н. МАРТИНКОВ, <sup>1</sup>И. В. ВЕЯЛКИН, <sup>2</sup>Н. Н. КЛИМКОВИЧ

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

<sup>1</sup>РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Плазмоклеточные новообразования (ПН) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся появлением клональных плазматических клеток в костном мозге, продуцирующих моноклональный иммуноглобулин.

Имеются сведения о регионарной вариабельности заболеваемости ПН в разных странах мира. В Беларуси заболеваемость ПН изучена недостаточно.

Актуальным является изучение патогенетических аспектов ПН с использованием современных диагностических методов исследования.

**Цель исследования.** Изучить эпидемиологические, иммунохимические и этиологические характеристики пациентов с ПН Гомельского региона Республики Беларусь.

**Материал и методы.** Проведен анализ заболеваемости ПН за период с 2011 по 2020 г. с использованием данных Белорусского республиканского канцер-регистра, изучена клинико-эпидемиологическая характеристика 312 пациентов с ПН (множественная миелома, моноклональная гаммапатия неуточненного значения, солитарная плазмоцитома). В работе использованы стандартные методы исследования, иммуногистохимические, иммунологические, цитогенетические, молекулярно-генетические методы.

**Результаты.** За период с 2011—2020 г. зарегистрировано 2970 случаев ПН в Республике Беларусь и 500 случаев в Гомельской области. Статистически значимого роста или снижения заболеваемости множественной миеломой не выявлено. Грубый интенсивный показатель заболеваемости ПН составил 2,22 [1,98—2,48] на 100 000 населения в год, стандартизованный — 1,21 [1,07—1,37]. Среднегодовой темп прироста показателей (ААРС) составил 2,3 [–2,88—7,54]. Пик заболеваемости ПН приходился на возрастную группу 75—79 лет (12,2 [9,17—16,01] на 100 000 населения в год).

ПН диагностированы в возрасте старше 60 лет. Заболеваемость была выше у мужчин и увеличивалась с возрастом.

Развитие множественной миеломы связано с микроокружением костного мозга и поддерживалось выработкой IL-6. Неблагоприятный прогноз подтвержден у пациентов с хромосомными изменениями и у пациентов с диффузным и диффузным со скоплением ПК типом инфильтрации костного мозга.

**Заключение.** Статистически значимого роста или снижения заболеваемости множественной миеломы на территории Республики Беларусь за период исследования не выявлено.

Неблагоприятными прогностическими факторами развития ПН явилось обнаружение молекулярно-генетических изменений и типа инфильтрации костного мозга.

**Ключевые слова:** плазмоклеточные новообразования, множественная миелома, заболеваемость, клинические проявления.

Plasma cell neoplasms (PN) are a heterogeneous group of diseases characterized by the appearance of clonal plasma cells in the bone marrow that produce monoclonal immunoglobulin.

There is information about the regional variability in the incidence of PN in different countries of the world. In Belarus, the incidence of PN has not been studied enough.

It is relevant to study the pathogenetic aspects of PN using modern diagnostic methods.

**Objective.** to study the incidence and clinical and epidemiological characteristics of patients with PC neoplasms in residents of the Gomel region.

**Materials and methods.** An analysis of the incidence of PC neoplasms for the period from 2011 to 2020 in the territory of the Gomel region of the Republic of Belarus was carried out using the data of the Belarusian National Cancer Registry, the clinical and epidemiological characteristics of 312 patients with PC neoplasms (MM, MGUS, SP) were studied. We used standard research methods, immunohistochemical, immunological, cytogenetic, molecular genetic methods.

**Results.** For the period from 2011—2020, 2970 cases of PC neoplasms were registered in the Republic of Belarus and 500 cases in the Gomel region. No statistically significant increase or decrease in the MM incidence in the territory of the Gomel region was detected. The rough intensive incidence rate of PC neoplasms was 2,22 (1,98—2,48) per 100,000 population per year, the standardized rate was 1,21 (1,07—1,37). The average annual growth rate of AARS was 2,3 (–2,88—7,54). The peak incidence of MM was in the 75—79 age group (12,2 (9,17—16,01) per 100,000 population per year).

PC neoplasms were diagnosed in persons over the age of 60 years. The incidence was higher in men and increased with age.

The MM development was associated with the bone marrow microenvironment and was supported by the production of IL-6. An unfavorable prognosis was confirmed in patients with chromosomal changes and in patients with diffuse type of BM infiltration with accumulation of PC.

**Conclusion.** No statistically significant increase or decrease in the MM incidence in the territory of the Gomel region of the Republic of Belarus was detected during the study period.

Unfavorable prognostic factors for the development of PC neoplasms were the detection of molecular genetic changes and the type of BM infiltration.

**Key words:** plasma cell neoplasms, multiple myeloma, incidence, clinical manifestations.

HEALTHCARE. 2023; 7: 33—42.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PLASMA CELL NEOPLASMS

Zh. M. Kozich, V. N. Martinkov, I. V. Veyalkin, N. N. Klimkovich

Плазмоклеточные новообразования (ПН) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, которые характеризуются накоплением клональных плазматических клеток костного мозга, продуцирующих моноклональный иммуноглобулин (М-протеин) [1]. Классификация ПН основана на типе моноклонального белка и наличии симптомов поражения органов. Моноклональный белок чаще всего представлен IgG, IgA, IgM или очень редко встречаемым IgD. К данной патологии относят множественную миелому (ММ), тлеющую миелому (ТМ), моноклональную гаммапатию неуточненного значения (МГНЗ), а также солитарную плазмоцитому (СП), макроглобулинемию Вальденстрема, острый плазмоклеточный лейкоз и некоторые другие парапротеинемии [2]. Основные диагностические критерии ПН разработаны International Myeloma Working Group в 2016 г. [3].

Одним из наиболее распространенных ПН является ММ, которая занимает 24-е место по заболеваемости среди всей онкологической патологии и 14-е место по смертности. На долю ММ в мире по сведениям из базы данных GLOBOCAN 2018 приходится 0,9 % от общего количества всех новых опухолей и 1,1 % от всех случаев смерти от онкологических заболеваний [4]. Количество вновь диагностированных случаев и летальных исходов ММ в мире с 1990 г. по 2016 г. увеличилось более чем вдвое [5]. Заболеваемость варьирует в зависимости от региона мира. Так, например, наибольшее число случаев заболевания зафиксировано в Австралии — 5,33 на 100 000 населения (95 % ДИ (4,21—6,8)), Северной Америке — 4,8 на 100 000 населения (95 % ДИ (4,12—5,87)) и Западной Европе — 4,24 на 100 000 населения (95 % ДИ (3,51—4,9)) и самая низкая в Центральной Азии — 0,8 на 100 000 населения (95 % ДИ (0,7—0,89)) и Юго-Восточной Азии — 0,82 на 100 000 населения (95 % ДИ (0,68—1,09)). ММ чаще встречалась у мужчин, преобладали лица негроидной расы [6].

При анализе заболеваемости по Республике Беларусь за период с 1991 по 2014 г. зарегистрировано 5173 случая ММ (С90 по МКБ-10). Соотношение числа заболевших мужчин и женщин составило 0,73:1, при этом отмечался небольшой рост заболеваемости. Среднегодовой темп прироста заболеваемости ПН за 24 года составил 3,5 [2,9—4,11 %],  $p < 0,05$  [7].

В 2017 г. заболеваемость ПН (С88—С90) в Республике Беларусь в целом составила 3,3 на 100 000 населения в год и 3,2 на 100 000 населения в год для населения Гомельской области [8].

Число вновь выявленных случаев заболевания выросло с 284 в 2010 г. до 365 в 2019 г., что соответствовало грубой заболеваемости 3,0 и 3,9 на 100 000 населения в год, и стандартизованной заболеваемости 1,9 и 2,1 на 100 000 населения в год соответственно. Доля ПН в числе всех случаев заболевания — 0,7 %.

В Гомельской области заболеваемость ПН (С88—С90) увеличилась с 2,9 на 100 000 населения в год в 2014 г. до 4,4 на 100 000 населения в год в 2019 г. У мужского населения заболеваемость увеличилась с 2,4 до 5,3, у женского — с 3,2 до 3,6 на 100 000 населения в год в те же годы [9].

Причины увеличения заболеваемости ПН до сих пор не известны. Определенную роль при этом может играть общее взросление населения. К факторам, связанным с увеличением заболеваемости, можно отнести улучшение диагностики ПН.

Диагноз симптоматической ММ основан на выявлении 10 % и более клональных плазматических клеток (ПК) в костном мозге или биопсийном материале в сочетании с одним или более из CRAB-критериев (гиперкальциемия, анемия, почечная недостаточность или наличие остеодеструктивных поражений). В большинстве случаев ММ предшествует МГНЗ, ТМ или СП. В отличие от ММ при данных заболеваниях процент ПК в костном мозге не превышает 10 %, содержание патологического М-белка

в сыворотке составляет менее 30 г/л или менее 500 мг/сут в моче, отсутствуют признаки амилоидоза и CRAB-критерии [10]. МГНЗ — доброкачественное заболевание, которое в 90 % случаев предшествует ММ. МГНЗ чаще встречается у пациентов в возрасте старше 50 лет с соматической патологией — хронической болезнью почек, сердечной недостаточностью, анемией, амилоидозом и аутоиммунными заболеваниями [11]. Риск прогрессирования во ММ или другие ПН составляет 1 % в год.

Промежуточным бессимптомным звеном между симптоматической ММ и МГНЗ является ТМ. Риск прогрессии ТМ во ММ составляет 10 % в год. Заболеваемость ТМ увеличивается с возрастом. Средний возраст постановки диагноза составляет 62—67 лет [12]. В связи с тем, что у пациентов с ТМ значительно чаще развивается ММ по сравнению с пациентами с МГНЗ, они требуют более частого мониторинга.

К ПН также относится СП, которая характеризуется наличием единичного очага поражения без инфильтрации костного мозга клональными ПК или минимальным плазмоцитозом костного мозга и отсутствием других симптомов, кроме тех, которые связаны с первичным поражением. Она может проявляться либо в виде экстрамедуллярной (внекостной) плазмоцитомы, то есть в мягких тканях, либо в виде солитарной костной плазмоцитомы. Диагноз СП в настоящее время основывается на результатах биопсии ткани и гистологическом и иммуногистохимическом подтверждении наличия клональных ПК, которые обычно экспрессируют CD138 и/или CD38 [13].

К редкой форме пролиферации лимфоидных клеток относят макроглобулинемию Вальденстрема, которая проявляется наличием высокого уровня моноклонального IgM, но не трансформируется во ММ.

Развитию ММ способствуют различные этиологические факторы. Одними из основополагающих факторов риска является возраст, пол и семейный анамнез, не исключается и воздействие внешней среды. Заболевание чаще встречается в пожилом возрасте. Более 60 % диагнозов ММ устанавливаются у лиц старше 65 лет, менее 15 % — у лиц моложе 55 лет [14]. Это связано с накоплением различных генетических поломок, приводящих к развитию ММ, что является длительным процессом, а появление клинической симптоматики при отсут-

ствии других факторов риска характерно для пожилых лиц [15]. В соответствии с преимущественной распространенностью заболеваний в старших возрастных группах одной из причин неблагоприятного прогноза у пациентов является увеличение количества сопутствующих заболеваний, а также постепенное увеличение накоплений различных генетических мутаций, что в конечном итоге приводит к развитию ММ [16]. Однако в настоящее время увеличился процент заболеваемости среди лиц в возрасте от 30 до 50 лет, у которых заболевание протекает злокачественно, с прогрессированием в течение 2—3 лет [17]. При этом мужчины болеют в 1,5 раза чаще, чем женщины. Согласно результатам исследования GLOBOCAN 2018, риск смерти составил 0,15 % у мужчин и 0,10 % у женщин. К основным факторам повышенного риска заболевания среди мужчин относят особенности связанного со здоровьем поведения, такие как потребление алкоголя, курение и наличие ожирения, однако их самостоятельная этиологическая роль не доказана [18].

В последние десятилетия значительно улучшилась выживаемость и качество жизни пациентов с ММ благодаря применению аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), современной химиотерапии с использованием новых препаратов [19].

В последние десятилетия разработаны различные прогностические системы, позволяющие выделять группы риска прогрессии.

Однако все существующие прогностические системы имеют ограничения, наиболее важными из которых является невозможность идентифицировать пациентов с одинаковыми признаками заболевания и одной группы риска, но имеющих разные сроки и интенсивность прогрессирования. Известные факторы, связанные с прогрессией МГНЗ, ТМ или СП и исходами ММ, не всегда позволяют точно стратифицировать пациентов по группам риска. Влияние таких факторов, как генетические изменения, особенности микроокружения, цитокиновый профиль в настоящее время служат предметом исследования.

Изучение заболеваемости и распространенности ПН является важным для организации оказания медицинской помощи пациентам и принятия управленческих решений. Как показал анализ источников литературы, особенно заболеваемости и прогрессии ММ и других

ПН в Республике Беларусь недостаточно изучены.

Цель — изучить эпидемиологические и клинико-лабораторные характеристики ПН у пациентов Гомельского региона Беларуси.

### Материал и методы

В работе использованы данные Белорусского республиканского канцер-регистра для анализа первичной заболеваемости ММ (С90.0), СП (С90.2), ПЛ (С90.1) за период с 2011 по 2020 г. Проанализированы впервые выявленные случаи заболевания ММ, ПЛ и СП. Эпидемиологический анализ заболеваемости проводился путем определения грубых интенсивных (CR), повозрастных (AsR) и стандартизованных по возрасту (ASR) показателей, а также среднегодовых темпов прироста показателей (AAPC). Стандартизацию по возрасту проводили прямым методом с использованием World Standard [20]. Оценку показателей осуществляли с использованием величины 95 % доверительного интервала (95 % ДИ).

Сравнение показателей заболеваемости выполняли с использованием t-критерия Стьюдента. Динамику показателей заболеваемости анализировали путем сравнения среднегодовых темпов прироста.

В группу исследования включены 312 пациентов с ПН Гомельского региона Беларуси, из них выделены три группы: пациенты с МГНЗ (n=156), ММ (n=112) и с СП (n=27). Диагностические критерии для МГНЗ и ММ основаны на конвенции Международной рабочей группы по миеломе. Диагноз СП подтвержден гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) методами. В исследование включены пациенты без острой инфекционной патологии на момент постановки диагноза. Пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты прошли клинико-лабораторное обследование, включая гемограмму, биохимический анализ крови, исследование белков сыворотки крови, иммуноглобулинов и  $\beta$ 2-микроглобулина. Исследование IL-6 в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов ИФА-БЕСТ (Россия). Проведена аспирационная биопсия и трепанобиопсия костного мозга для цитологического и гистопатологического исследования, включая иммунофенотипическую (ИФТ) и ИГХ-оценку клональности.

Хромосомные aberrации детектированы методом флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). Визуализирующие методы исследования включали низкодозовое КТ всего тела и диффузионно-взвешенное МРТ всего тела.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.1. При описании количественных признаков указывали медиану (25-й и 75-й процентиля). Различия в уровнях анализируемых показателей между группами определяли с использованием критерия Манна — Уитни. Сравнение частот изучаемых признаков выполняли с применением критерия хи-квадрат Пирсона. В качестве уровня статистической значимости выбрано значение  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

За период с 2011 по 2020 г. в Республике Беларусь зарегистрированы 2970 пациентов с ПН — 1279 (43,1 %) мужчин и 1691 (56,9 %) женщина. Грубый интенсивный показатель первичной заболеваемости ПН за рассматриваемый период составил 3,14 [3,02—3,25] на 100 000 населения. В структуре заболеваемости ПН первое место занимала ММ — 2720 случаев, из них 1153 (42,4 %) мужчин и 1567 (57,6 %) женщин. Грубый показатель заболеваемости ММ составил 2,87 [2,77—2,98] на 100 000 населения.

На рис. 1 приведена динамика грубых показателей заболеваемости ММ за период с 2011 по 2020 г.

Количество ежегодно регистрируемых первичных пациентов с ММ за указанный период находилось в пределах 218—315, что соответствовало заболеваемости от 2,30 [2,01—2,63] до 3,33 [2,97—3,72] на 100 000 населения.

Заболеваемость женского населения за период с 2011 по 2020 г. составила 3,09 [2,94—3,25] и была выше, чем мужского — 2,62 [2,47—2,77] на 100 000 населения (различия статистически не значимы). На рис. 1 заметен подъем заболеваемости среди женщин в 2016 г. — до 3,82 [3,3—4,4], тогда как максимальная заболеваемость у мужчин зарегистрирована в 2019 г. — 3,2 [2,69—3,77] на 100 000 населения.

За рассматриваемый период статистически значимого роста или снижения заболеваемости ММ (мужчины, женщины и оба пола) на территории Беларуси не выявлено. Среднегодовой

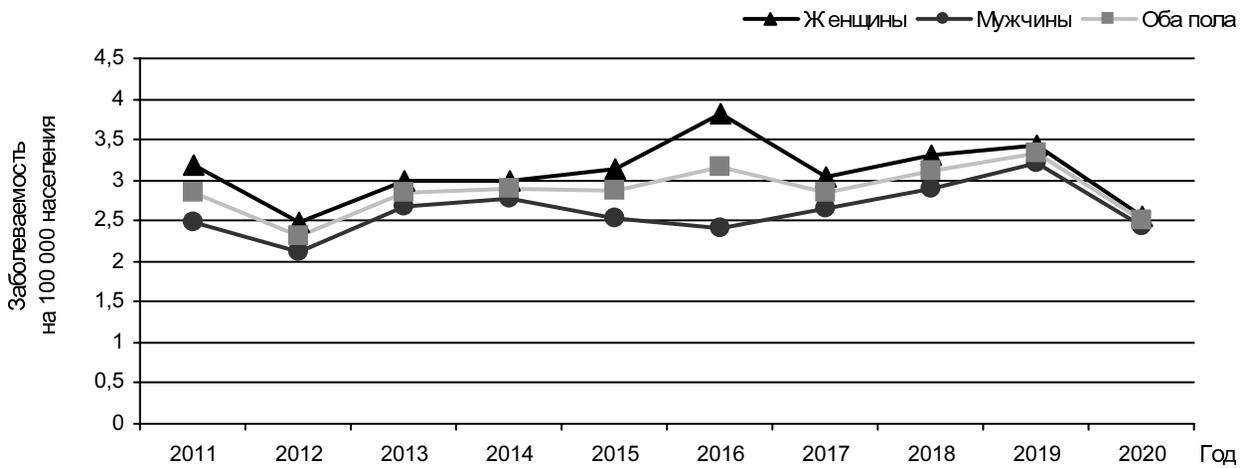


Рис. 1. Динамика заболеваемости ММ в Республике Беларусь в 2011—2020 гг. (грубый интенсивный показатель)

темп прироста ААРС составил 1,2 [–1,47—3,83] %.

На рис. 2 приведена динамика стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости ММ (ASR) с 2011 по 2020 г., она приблизи-

тельно совпадает с динамикой грубых показателей.

При анализе повозрастных показателей заболеваемости ММ за изучаемый период установлено, что заболеваемость женского населения

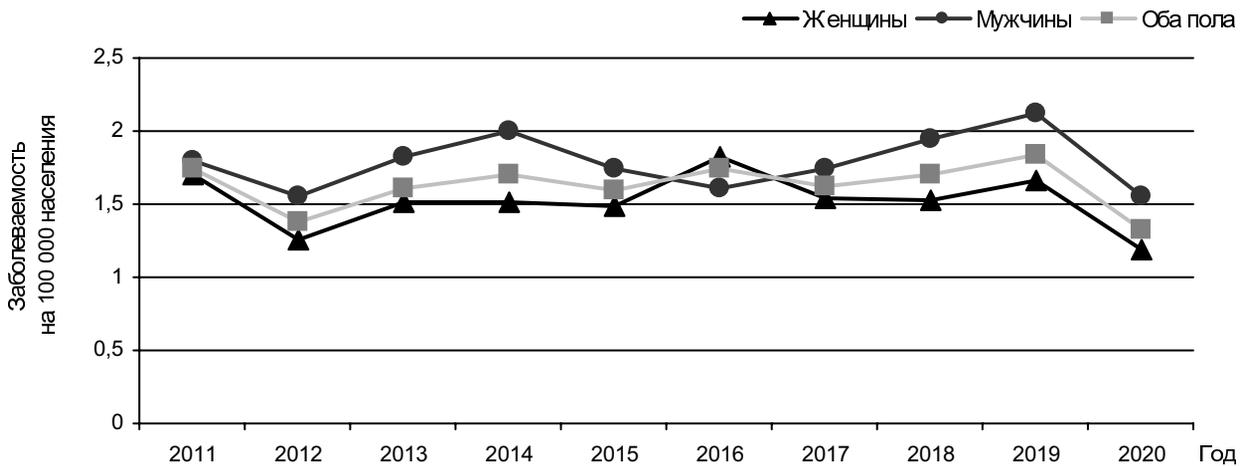


Рис. 2. Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости (ASR) ММ в Республике Беларусь в 2011—2020 гг.

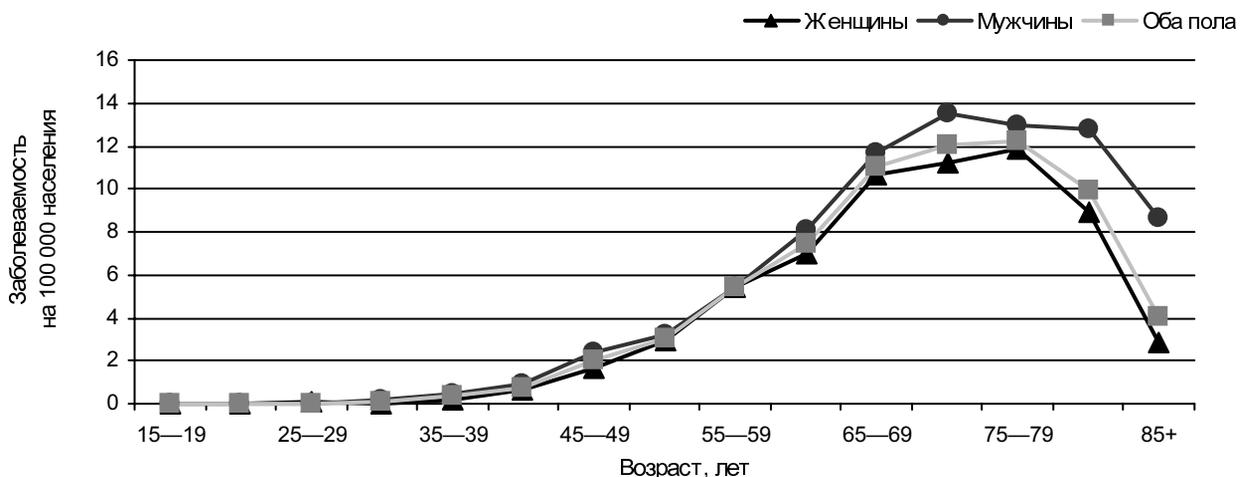


Рис. 3. Повозрастные показатели заболеваемости ММ в Республике Беларусь в 2011—2020 гг.

постепенно увеличивалась с возрастом и достигла максимальных значений в группах 65—69 лет, 70—74 лет и 75—79 лет, где она составила соответственно 10,7 [9,44—11,99], 11,2 [9,84—12,77] и 11,9 [10,43—13,5] на 100 000 населения в год.

Заболеваемость мужского населения также увеличивалась с возрастом, максимальные значения отмечались в группах 70—74 года, 75—79 лет и 80—84 года, где она составила соответственно 13,5 [11,42—15,83], 13,0 [10,65—15,61] и 12,8 [9,9—16,22] на 100 000 населения в год.

Для обоих полов заболеваемость достигала наибольших значений в группах 65—69 лет, 70—74 года и 75—79 лет и была равна соответственно 11,0 [10,07—12,09], 12,0 [10,85—13,28] и 12,2 [10,96—13,56] на 100 000 населения в год с последующим снижением в старших возрастных группах.

За наблюдаемый период выявлены 19 пациентов с ПН (11 пациентов мужского пола и 8 женского). Заболеваемость (CR) была равна 0,02 [0,01—0,04], для мужчин — 0,02 [0,01—0,04] и для женщин — 0,02 [0,01—0,03] на 100 000 населения. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости ПН составил 0,01 [0,01—0,02], для мужчин — 0,02 [0,01—0,04] и для женщин — 0,01 [0—0,03] на 100 000 населения.

Зарегистрирован 231 случай СП в Гомельской области в 2011—2020 гг. (115 пациентов мужского пола и 116 женского). Заболеваемость (CR) была равна 0,24 [0,21—0,28], у мужчин —

0,26 [0,22—0,31] и у женщин — 0,23 [0,19—0,27] на 100 000 населения. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости СП составил 0,15 [0,13—0,17], у мужчин — 0,18 [0,15—0,23] и у женщин — 0,12 [0,1—0,16] на 100 000 населения.

Помимо эпидемиологических показателей, изучены клиничко-лабораторные данные 312 пациентов с впервые выявленными ПН (ММ, МГНЗ, СП) за период с ноября 2018 г. по январь 2022 г. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Среди пациентов ПН в изучаемых группах чаще встречались лица мужского пола, что согласуется с мировыми данными. Группы не имели статистически значимых различий по возрасту на момент постановки диагноза, медиана возраста при ММ составила 64,0 [56,0 до 69,0] года (25—75 %), при МГНЗ — 61,0 [53,0 и 66,0] года (25—75 %), у пациентов с СП — 61,0 [54,0—68,0] года (25—75 %),  $p=0,086$ . Моноклональный белок в группах исследования чаще представлен IgG и легкими цепями иммуноглобулинов.

За последнее десятилетие значительно улучшилась выживаемость пациентов с ММ благодаря внедрению новых терапевтических агентов. Однако пациенты с худшим прогнозом уже на первичной стадии диагностики отличались наличием прогностически неблагоприятных факторов, к которым можно отнести экстрамедуллярные поражения, молекулярно-генетические изменения. Так, пациенты с ПН при наличии данных факторов чаще рецидивировали. В нашем исследовании за время наблюдения

Таблица 1

## Клиничко-лабораторная характеристика пациентов

Показатель	МГНЗ (n=172)	ММ (n=113)	СП (n=27)
Пол:			
мужчины	61 (35,47 %)	52 (46 %)	13 (48,15 %)
женщины	111 (64,53 %)	61 (54 %)	14 (51,85 %)
IgG	82 (47,67 %)	61 (53,98 %)	6 (22,2 %)
IgA	13 (7,56 %)	22 (19,47 %)	3 (11,1 %)
IgM	10 (5,81 %)	2 (1,77 %)	2 (7,4 %)
Присутствие легких цепей к,λ	47 (27,33 %)	22 (19,47 %)	6 (22,2 %)
Несекретирующая форма	0	5 (4,42 %)	7 (25,9 %)
Сочетание двух иммуноглобулинов (биклональные)	20 (11,63 %)	1 (0,8 %)	3 (11,1 %)
M-градиент $\geq 15$ г/л	27 (15,7 %)	57 (50,44 %)	0
$\beta 2$ -микроглобулин $> 3$ мг/л	66 (38,37 %)	85 (75,22 %)	4 (16 %)
Уровень IL-6 в сыворотке, пг/мл	3,7 [2,5—6,2]	5,4 [2,9—10,5]	3,4 [2,2—7,4]
Анемический синдром (Hb $<$ 100 г/л)	12 (6,98 %)	41 (36,28 %)	0
Наличие остеодеструктивных проявлений или диффузного поражения костной ткани	14 (8,97 %)	83 (74,11 %)	27 (100 %)
ЛДГ, $>280$ ЕД/л	10 (5,81 %)	11 (9,73 %)	2 (7,4 %)

### Хромосомные aberrации, выявленные у пациентов с ПН

Таблица 2

Показатель	МГНЗ	ММ	СП
t (4; 14)	1 (0,8 %)	4 (7,4 %)	0
Трисомия 16	1 (0,8 %)	3 (5,6 %)	0
Трисомия 14	0	1 (1,85 %)	0
Делеция 13q	1 (0,8 %)	7 (12,9 %)	0
Полипloidия	0	1 (1,85 %)	0
t (14; 16)	2 (1,6 %)	2 (3,7 %)	0
Делеция 17	0	1 (1,85 %)	0
Множественные нарушения	1 (0,8 %)	0	0

трансформация МГНЗ до ММ зафиксирована в 6 (6,67 %) случаях, СП до ММ в 9 (47,37 %). Прогрессия ММ определена в 25 (24,75 %) случаях.

Цитогенетические и молекулярно-генетические исследования проведены у 54 пациентов ММ и у 124 пациентов с МГНЗ. Изменения обнаружены у 25 (14 %) пациентов (6 пациентов с МГНГ, 19 пациентов с ММ).

Рецидив заболевания развился у 9 пациентов с ММ из 19 с цитогенетическими изменениями. Самым неблагоприятным было присутствие делеции 13q и t(4;14), что согласуется с данными литературы [21]. Эти трое пациентов оказались резистентными к лечению с применением бортезомибсодержащих курсов химиотерапии. Прогрессия ММ у 1 из пациентов развилась в течение 3 мес, у 2 других — в течение 1-го года лечения. У пациента с полипloidией течение ММ сопровождалось наличием массивных скоплений ПК по данным ИГХ (90 % клональных CD138+ клеток), отсутствием секреции иммуноглобулинов и остеодеструктивных поражений. В течение 2 лет у данного пациента развилась прогрессия заболевания.

Среди пациентов с МГНЗ хромосомные изменения t(14;16)(q32;q23), t(4;14)(p16;q32) выявлены в 7 случаях, у них ежегодно увеличивался процент клональных ПК. У 1 пациентки за

время наблюдения заболевание трансформировалось в неходжкинскую лимфому (НХЛ). Пациенты с МГНЗ с выявленными транслокациями находятся под более пристальным наблюдением, учитывая высокий риск и возможность трансформации во ММ или другие заболевания лимфоидной пролиферации.

Молекулярно-генетические изменения выявлены только у пациентов с ММ. Мутация *BRAF* обнаружена у 1 пациента с ММ, мутации *KRAS* — у 3 пациентов с ММ, мутация *TP53* — у 1 пациента с ММ. Резистентность к терапии с бортезомибсодержащими курсами (не достигнута ремиссия после 4 курсов VCD (бортезомиб, дексаметазон, циклофосфан)) возникла у 2 пациентов. У пациентки с сочетанием мутации *KRAS* и перестройки t(4;14) развился рецидив в течение 3 мес с быстрой прогрессией заболевания, проявлявшейся множественными плазмоцитомами и приведшей к летальному исходу.

Среди пациентов с МГНЗ и СП в данной работе не выявлены молекулярно-генетические изменения (возможно из-за относительно небольшого количества опухолевых плазматических клеток в костном мозге).

Результаты проведенного исследования согласуются с данными литературы о том, что присутствие цитогенетических и молекулярно-генетических изменений является фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с ПН и позволяет относить данных пациентов к группе высокого риска, для которой требуется индивидуальный подход к наблюдению и лечению [22].

Поражение костей скелета является одним из типичных клинических проявлений ПН, характерных преимущественно для ММ и СП (табл. 3).

При СП поражения костей скелета чаще локализовались в периферических костях скелета и телах позвонков. Прогрессия заболевания

Таблица 3

### Распределение пациентов с СП и ММ в зависимости от анатомической локализации очага поражения костей скелета по данным КТ или МРТ

Локализация очага	СП (n=27)	ММ (n=112)
Кости черепа	5 (18,5 %)	4 (3,6 %)
Кости скелета (ребро, бедренная и плечевая кости)	7 (25,9 %)	21 (18,8 %)
Тела позвонков	8 (29,6 %)	18 (16 %)
Подвздошная кость	7 (25,9 %)	15 (13,4 %)
Множественные поражения скелета с наличием плазмоцитом	0	43 (38,4 %)
Отсутствие очагов поражения	0	11 (9,8 %)

в течение периода наблюдения развилась у пациентов с СП, у которых при аспирационной биопсии в костном мозге обнаружили опухолевые плазматические клетки или плазматические клетки с aberrантным фенотипом и/или определили М-протеин в сыворотке крови.

По данным ИГХ-исследования костного мозга, у 9 пациентов с СП на момент постановки диагноза отмечали увеличение клональных плазматических клеток от единичных клональных CD138+ клеток до 20 %, расположенных в виде скоплений. В данной группе пациентов в течение периода наблюдения выявлена прогрессия заболевания до ММ.

При ММ характерны множественные поражения костей скелета с наличием плазмоцитом, которые обнаруживали в 38,4 % случаев.

У пациентов с МГНЗ остеодеструктивных поражений костей скелета по КТ не выявлено, однако по данным диффузно-взвешенного МРТ всего тела у 6 (3,5 %) пациентов выявлена диффузная перестройка костной ткани, что является неблагоприятным прогностическим признаком.

При анализе результатов гистологического исследования трепанобиоптатов костного мозга показаны значимые статистические различия в расположении опухолевых плазматических клеток в группах с ММ, МГНЗ и СП ( $p < 0,001$ ) (табл. 4).

У пациентов с ММ преобладало диффузное и диффузное со скоплениями расположение опухолевых CD138+ клеток, количество которых варьировало от 5 до 90 % и сопровождалось редукцией жировой ткани и угнетением нормального гемопоэза. У пациентов с ММ с диффузным расположением CD138+ ПК и ко-

личеством CD138+ клеток более 10 % в 82,9 % случаях рентгенологическими методами выявлен остеодеструктивный синдром.

В отличие от ММ при МГНЗ и СП у пациентов чаще встречались единичные опухолевые ПК или опухолевые ПК, расположенные очагами, в большинстве случаев с сохранением нормального кровотока.

У пациентов с МГНЗ и СП количество CD138+ ПК при ИГХ-исследовании значительно превышало уровень CD138+ при ИФТ-исследовании костного мозга ( $p < 0,001$ ).

Фибротические изменения в костном мозге при МГНЗ чаще обнаруживали у пациентов с продукцией легких цепей лямбда, превышением уровня IL-6 и снижением количества мегакариоцитов в костном мозге ( $p < 0,001$ ).

У 8 пациентов с СП за период наблюдения развилась прогрессия заболевания, из них по данным ИГХ у 2 пациентов определено диффузное со скоплениями расположение ПК и у 6 пациентов — диффузное расположение ПК, что подтверждает целесообразность выполнения трепанобиопсии у пациентов СП с целью выявления пациентов группы высокого риска.

По данным литературы, IL-6 является маркером остеолитических процессов, усиливает резорбцию костной ткани и стимулирует рост опухолевых ПК [23]. В данной работе проводилось сравнение уровней IL-6 при различных ПН. На момент постановки диагноза у пациентов с ММ определен в 1,5 раза более высокий уровень IL-6 по сравнению с таковым у пациентов с МГНЗ ( $p = 0,022$ ) и в 1,6 раза более высокий в сравнении с пациентами с СП ( $p > 0,05$ ) (табл. 5).

Таблица 4

#### Расположение опухолевых плазматических клеток при гистологическом исследовании костного мозга

Расположение CD138+ ПК	МГНЗ	ММ	СП
Отсутствие клональных ПК	50 % (78/161)	0 % (2/115)	30 % (9/26)
Единичные CD138+ ПК или очаговое	10 % (16/161)	0 % (2/115)	20 % (4/26)
Диффузное	20 % (36/161)	30 % (29/115)	30 % (8/26)
Диффузное и скопления	10 % (20/161)	70 % (82/115)	10 % (2/26)

Таблица 5

#### Уровень IL-6 у пациентов с ПН

Показатель	МГНЗ	ММ	СП
IL-6, пг/мл	3,7 [2,5—6,2]	5,4 [2,9—10,5]*	3,4 [2,2—7,4]

\* $< 0,05$ .

При первичном обследовании пациентов с СП с последующей прогрессией выявлены различия уровней IL-6 в зависимости от концентрации  $\beta$ 2-микроглобулина в сыворотке крови. При концентрации  $\beta$ 2-микроглобулина более 3 г/л содержание IL-6 было значимо больше ( $p=0,02$ ), что возможно отражает активность опухолевого процесса при первичной диагностике.

Таким образом, в последнее десятилетие значительно углубились представления о патогенезе ПН, усовершенствовались подходы к диагностике и лечению. Новые данные, полученные при изучении клинико-лабораторных показателей, позволяют повысить точность прогнозирования течения заболеваний, а изучение эпидемиологических характеристик важно для проведения профилактических мероприятий и организации диагностики и лечения ПН.

По данным Белорусского республиканского канцер-регистра первичной заболеваемости ММ (С90.0), СП (С90.2), ПЛ (С90.1) по МКБ 10, грубый интенсивный показатель заболеваемости ПН за период с 2011 по 2020 г. составил 2,22 [1,98—2,48] на 100 000 населения в год, стандартизованный — 1,21 [1,07—1,37]. За период с 2011 по 2020 г. статистически значимого роста или снижения заболеваемости ММ (мужчины, женщины и оба пола) на территории Гомельской области не выявлено. Среднегодовой темп прироста ААРС составил 2,3 [–2,88—7,54]. Пик заболеваемости ММ приходился на возрастную группу 75—79 лет и составил 12,2 [9,17—16,01] на 100 000 населения в год.

Проведенное исследование показало, что у большинства (56 %) пациентов с ПН заболевание диагностировано в возрасте старше 60 лет. Заболеваемость чаще встречалась у мужчин, чем у женщин и увеличивалась с возрастом. Тенденции к увеличению или снижению заболеваемости за период исследования не выявлены. Развитие ММ связано с типом инфильтрации костного мозга и поддерживалось выработкой IL-6 как фактора роста, способствующего развитию остеодеструктивного синдрома. Неблагоприятный прогноз подтвержден у пациентов с хромосомными aberrациями, генетическими мутациями и зависел от типа инфильтрации костного мозга.

Изучение клинико-лабораторных характеристик ПН представляет интерес, так как они оказывают влияние на результаты лечения

и соответственно на качество жизни пациентов. Эпидемиологические данные должны учитываться при организации наблюдения и лечения данной категории пациентов.

#### Контактная информация:

Козич Жанна Михайловна — к. м. н., врач-гематолог гематологического отделения для взрослых. РНПЦ радиационной медицины и экологии человека. Ул. Ильича, 290, 246040, г. Гомель.  
Сл. тел. +375 (232) 38-97-51.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Ж. М. К., Н. Н. К.  
Сбор и обработка материала: Ж. М. К., М. В. Л.,  
Статистическая обработка данных: В. Н. М., И. В. В.  
Написание текста: Ж. М. К., В. Н. М., И. В. В.  
Редактирование: Н. Н. К.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Boccadoro M., Pileri A. Plasma cell dyscrasias: classification, clinical and laboratory characteristics, and differential diagnosis. *Baillieres. Clin. Haematol.* 1995; 8 (4): 705—19.
2. Mateos M.-V., Landgren O. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Diagnosis and Epidemiology. *Cancer Treat. Res.* 2016; 169: 3—12.
3. Rajkumar S. V. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. book. Am. Soc. Clin. Oncol. Annu. Meet.* 2016; 35: e418—23.
4. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394—424.
5. Zhou L., Yu Q., Wei G. et al. Measuring the global, regional, and national burden of multiple myeloma from 1990 to 2019. *BMC Cancer.* 2021; 21 (1): 606.
6. Cowan A. J., Ch. Allen, Barac A. et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol.* 2018; 4 (9): 1221—7.
7. Чешик А. А. Анализ заболеваемости множественной миеломой в Республике Беларусь. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2016; 25 (4): 54—8.
8. Океанов А. Е. и др. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2008—2017) = Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus (2008—2017). Минск: РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова; 2018. 284 с.
9. Океанов А. Е. и др. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцеррегистра за 2010—2019 гг. Минск: РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова; 2020. 298 с.
10. Kyle R. A., Therneau T. M., Rajkumar S. V. et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (8): 564—9.
11. Atkin C., Reddy-Kolanu V., Drayson M. T. et al. The prevalence and significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance in acute medical admissions. *Br. J. Haematol.* 2020; 189 (6): 1127—35.
12. Ravindran A., Bartley A. C., Holton S. J. et al. Prevalence, incidence and survival of smoldering multiple myeloma in the United States. *Blood Cancer J.* 2016; 6 (10): e486.
13. Caers J., Paiva B., Zamagni E. et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary

plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *J. Hematol. Oncol.* 2018; 11 (1): 10.

14. Howlader N., Noone A. M., Krapcho M. et al. SEER cancer statistics review, 1975—2016. National Cancer Institute. *The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program*. Bethesda, MD, 2020. Available at: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/) (accessed 11.01.2023).

15. Landgren O., Weiss B. M. Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia.* 2009; 23 (10): 1691—7.

16. Saxe D., Seo E.-Ju., Beaulieu M. et al. Bergeron Recent advances in cytogenetic characterization of multiple myeloma. *Int. J. Lab. Hematol.* 2019; 41 (1): 5—14.

17. Ruan G., Goyal G., Hashmi Sh. K. et al. Trends in Multiple Myeloma Incidence in the United States (US): Demographic and Geographic Considerations and Focus on Young Adults. *Blood.* 2018; 132, Suppl. 1: 5575.

18. Padala S. A., Barsouk A., Barsouk A. et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med. Sci.* 2021; 9 (1): 3.

19. Kumar S. K., Rajkumar S. V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008; 111 (5): 2516—20.

20. Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 Countries (1950—1957). Sendai: Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine, 1960.

21. Robiou du Pont S., Cleyne A., Fontan Ch. et al. Genomics of Multiple Myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (9): 963—7.

22. Bolli N., Biancon G., Moarii M. et al. Analysis of the genomic landscape of multiple myeloma highlights novel prognostic markers and disease subgroups. *Leukemia.* 2018; 32 (12): 2604—16.

23. Akhmetzyanova I., Aaron T., Galbo Ph. et al. Tissue-resident macrophages promote early dissemination of multiple myeloma via IL-6 and TNF $\alpha$ . *Blood Adv.* 2021; 5 (18): 3592—608.

## REFERENCES

1. Boccadoro M., Pileri A. Plasma cell dyscrasias: classification, clinical and laboratory characteristics, and differential diagnosis. *Baillieres. Clin. Haematol.* 1995; 8 (4): 705—19.

2. Mateos M.-V., Landgren O. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Diagnosis and Epidemiology. *Cancer Treat. Res.* 2016; 169: 3—12.

3. Rajkumar S. V. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. book. Am. Soc. Clin. Oncol. Annu. Meet.* 2016; 35: e418—23.

4. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394—424.

5. Zhou L., Yu Q., Wei G. et al. Measuring the global, regional, and national burden of multiple myeloma from 1990 to 2019. *BMC Cancer.* 2021; 21 (1): 606.

6. Cowan A. J., Ch. Allen, Barac A. et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol.* 2018; 4 (9): 1221—7.

7. Cheshik A. A. Multiple myeloma incidence rates in the Republic of Belarus. *Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health».* 2016. 25 (4): 54—8. [(in Russian)]

8. Okeanov A. E. et al. Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus (2008—2017). Minsk: RNPC onkologii i medicinskoj radiologii im. N. N. Aleksandrova, 2018. 284 p. [(in Russian)]

9. Okeanov A. E. et al. Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of data of the Belarusian cancer register for 2010—2019. Minsk: RNPC onkologii i medicinskoj radiologii im. N. N. Aleksandrova, 2020. 298 p. [(in Russian)]

10. Kyle R. A., Therneau T. M., Rajkumar S. V. et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (8): 564—9.

11. Atkin C., Reddy-Kolanu V., Drayson M. T. et al. The prevalence and significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance in acute medical admissions. *Br. J. Haematol.* 2020; 189 (6): 1127—35.

12. Ravindran A., Bartley A. C., Holton S. J. et al. Prevalence, incidence and survival of smoldering multiple myeloma in the United States. *Blood Cancer J.* 2016; 6 (10): e486.

13. Caers J., Paiva B., Zamagni E. et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *J. Hematol. Oncol.* 2018; 11 (1): 10.

14. Howlader N., Noone A. M., Krapcho M. et al. SEER cancer statistics review, 1975—2016. National Cancer Institute. *The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program*. Bethesda, MD, 2020. Available at: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/) (accessed 11.01.2023).

15. Landgren O., Weiss B. M. Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia.* 2009; 23 (10): 1691—7.

16. Saxe D., Seo E.-Ju., Beaulieu M. et al. Bergeron Recent advances in cytogenetic characterization of multiple myeloma. *Int. J. Lab. Hematol.* 2019; 41 (1): 5—14.

17. Ruan G., Goyal G., Hashmi Sh. K. et al. Trends in Multiple Myeloma Incidence in the United States (US): Demographic and Geographic Considerations and Focus on Young Adults. *Blood.* 2018; 132, Suppl. 1: 5575.

18. Padala S. A., Barsouk A., Barsouk A. et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med. Sci.* 2021; 9 (1): 3.

19. Kumar S. K., Rajkumar S. V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008; 111 (5): 2516—20.

20. Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 Countries (1950—1957). Sendai: Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine, 1960.

21. Robiou du Pont S., Cleyne A., Fontan Ch. et al. Genomics of Multiple Myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (9): 963—7.

22. Bolli N., Biancon G., Moarii M. et al. Analysis of the genomic landscape of multiple myeloma highlights novel prognostic markers and disease subgroups. *Leukemia.* 2018; 32 (12): 2604—16.

23. Akhmetzyanova I., Aaron T., Galbo Ph. et al. Tissue-resident macrophages promote early dissemination of multiple myeloma via IL-6 and TNF $\alpha$ . *Blood Adv.* 2021; 5 (18): 3592—608.

Поступила 17.02.2023.

Принята к печати 31.03.2023.

Е. В. НИКОЛАЕНКО, Н. В. ЕЛИЗАРОВА, Л. Ф. РОЗДЯЛОВСКАЯ, С. И. СЫЧИК, Н. С. КОЧЕРГИНА

## ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ПЕРСОНАЛА МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Научно-практический центр гигиены, Минск, Беларусь

Представлены результаты научного анализа уровней доз профессионального облучения персонала радиологических отделений и изотопных лабораторий медицинских учреждений Республики Беларусь за 3-летний период (2019—2021 гг.) в сравнении с данными зарубежных публикаций о фактических дозах облучения медицинского персонала. Показано, что в изучаемый период значение годовой эффективной дозы (ГЭД) профессионального облучения для 94 % этого персонала не превышало 2 мЗв/год, то есть 10 % от норматива предела годовой эффективной дозы профессионального облучения (20 мЗв), при этом годовые эффективные дозы облучения более половины работников были ниже 1 мЗв/год. Наиболее высокие ГЭД (от 5 до 7 мЗв/год) ожидаемо были зарегистрированы у персонала, работающего в рентгенооперационных (радиационные онкологи, ангиологи, операционные медсестры) и младшего медицинского и технического персонала отделений ядерной медицины. Установлено, что дозиметрический контроль эквивалентных доз облучения хрусталиков глаз и конечностей не охватывает большей части наиболее облучаемого медицинского персонала, и результаты контроля, по мнению авторов, не являются достаточными для оценки уровня его облучения и радиационной защиты. С учетом анализа данных литературы сделан вывод о необходимости принятия государственным санитарным надзором дополнительных мер для обеспечения дозиметрического контроля эквивалентных доз облучения медицинских работников в должном объеме, что позволит избежать возможности неоправданного профессионального облучения и будет способствовать оптимизации радиационной защиты в медицинских учреждениях Республики Беларусь.

**Ключевые слова:** профессиональное облучение, эффективная доза, эквивалентная доза, индивидуальный дозиметрический контроль.

The study presents results of a scientific analysis of occupational exposure dose levels for personnel of radiological departments and isotope laboratories of medical institutions of the Republic of Belarus for a 3-year period (2019—2021) with considering data on the actual exposure doses of medical personnel from foreign publications. It is shown that in the study period the value of the annual effective dose of occupational exposure for 94 % of these personnel did not exceed 2 mSv/year, i. e. 10 % of the established dose limit for occupational exposure (20 mSv), and more than half of workers had annual effective doses below 1 mSv/year. The highest effective doses (from 5 to 7 mSv/year) were expectedly registered among personnel working in X-ray operating rooms (radiation oncologists, angiologists, operating room nurses) and junior medical and technical personnel of nuclear medicine departments. According to the authors, dosimetry monitoring of equivalent exposure doses to the lenses and extremities does not cover most of the most exposed medical personnel, and the monitoring results are not sufficient to assess the level of their exposure and radiation protection. With account to data from literature sources, it was concluded that the state sanitary supervision has to take additional measures to ensure proper dosimetric control of equivalent exposure doses of medical workers, which will allow to avoid the possibility of unjustified occupational exposure and will facilitate optimizing radiation protection of the specified personnel groups in medical institutions.

**Key words:** occupational exposure, effective dose, equivalent dose, individual monitoring

HEALTHCARE. 2023; 7: 43—48.

ASSESSMENT OF THE RESULTS OF INDIVIDUAL MONITORING OF PERSONNEL OF MEDICAL INSTITUTIONS

A. V. Nikalayenka, N. V. Yelizarava, L. F. Rozdyalouskaya, S. I. Sychyk, N. S. Kacharhina

Активное развитие методов лучевой диагностики и терапии и расширяющееся использование источников ионизирующего излучения в медицине приводят к тому, что все большее число медицинских работников подвергаются профессиональному облучению. Внедряемые в медицинскую практику передовые высокоинформативные методы диагностики и лечения являются высокодозовыми и могут привести к более высоким по сравнению с ранее наблюдаемыми дозам облучения медицинского персонала, в связи с чем в ряде случаев требует-

ся контролировать не только эффективные, но и эквивалентные дозы облучения работников на соответствие нормативным значениям доз профессионального облучения, установленным гигиеническим нормативом «Критерии оценки радиационного воздействия», утвержденным постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 37 от 25 января 2021 г. [1].

В аспекте соблюдения требований к защите персонала следует особо обратить внимание на тот факт, что в соответствии с рекомендациями Международной комиссии по радиационной

защите (МКРЗ) в Республике Беларусь установлен новый международный норматив предела годовой эквивалентной дозы облучения хрусталика глаза (ГЭДХГ) 20 мЗв/год, усредненный за 5 последовательных лет (100 мЗв за 5 лет, и 50 мЗв за любой отдельный год), который в 7,5 раза ниже ранее действующего значения (150 мЗв/год), а пороговое значение поглощенной дозы для образования радиационно-индуцированной катаракты хрусталика глаза было снижено МКРЗ в 10 раз. Отсюда следует, что для предупреждения риска возникновения радиационно-индуцированной катаракты медицинским работникам определенного профиля могут потребоваться дополнительные меры защиты и обязательный контроль дозы облучения хрусталика глаза ( $H_p^{(3)}$ ).

К наиболее облучаемым медицинским работникам относится персонал, выполняющий медицинские процедуры и операции под контролем рентгеновского излучения в непосредственной близости к источнику ионизирующего излучения, в частности, персонал рентгенохирургических бригад и специалисты, задействованные в малоинвазивной хирургии и контрастных исследованиях сердечно-сосудистой системы. Для обеспечения радиационной безопасности этих специалистов, наряду с эффективной дозой облучения на все тело, необходимо учитывать эквивалентные дозы наиболее облучаемых органов и тканей, которые, по данным литературы, в зависимости от условий проведения процедуры, расположения защитных устройств по отношению к медицинскому персоналу и оборудованности рентгенооперационной, варьируют в широких пределах: голова — 0,003—0,450 мЗв, область таза — 0,0001—0,032 мЗв, кисти рук — 0,048—1,300 мЗв за процедуру [2].

Другой группой медицинского персонала, требующей повышенного внимания к контролю соблюдения установленных нормативов доз облучения, согласно опубликованным данным зарубежных исследователей, являются работники подразделений ядерной медицины (радиоизотопных лабораторий), проводящие работы с радиофармпрепаратами (РФП): радиохимики и технологи, осуществляющие изготовление и фасовку РФП, медицинские сестры, выполняющие элюирование генераторов радионуклидов, изготовление, фасовку и введение РФП пациентам [3—5].

Цель работы — проанализировать результаты индивидуального дозиметрического контро-

ля (ИДК) наиболее облучаемой части медицинского персонала, оценить уровни облучения медицинских работников различного профиля, выявить возможные недостатки в системе контроля доз облучения отдельных профессиональных групп.

### Материал и методы

Для исследования использованы данные по индивидуальным дозам профессионального облучения медицинских работников, участвующих в выполнении современных радиологических диагностических процедур (КТ, ПЭТ-КТ), интервенционной радиологии (ангиографии) и работников отделений ядерной медицины (изотопных лабораторий), предоставленные государственным дозиметрическим регистром, областными и Минским городским центрами гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья (ЦГЭиОЗ) по запросу республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены». Проанализированы данные от 132 учреждений здравоохранения во всех областях Республики Беларусь и в г. Минске за 3-летний период (2019—2021 гг.). Выполнен сравнительный анализ полученных данных об индивидуальных эквивалентных дозах профессионального облучения (хрусталика глаза и конечностей) с результатами, опубликованными зарубежными авторами в реферативных источниках литературы.

### Результаты и обсуждение

Результаты оценки доз облучения по отдельным группам профессий в 2019—2021 гг. представлены табл. 1 и на рис. 1—3. В изучаемый период для более половины медицинского персонала ГЭД была ниже 1 мЗв/год, то есть норматива предела дозы облучения, установленно для населения. Для 94 % медицинских работников значение ГЭД было менее 2 мЗв/год, что не превышает 10 % от норматива предела дозы облучения для профессионального облучения (см. рис. 1).

Средняя ГЭД в диапазоне от 1 до 2 мЗв наиболее характерна для рентген-лаборантов (36 %) и врачей (28 %), из которых более половины — это врачи-рентгенологи. Далее по численности в этой группе находятся санитарки (18 %) и медицинские сестры (10 %) (см. рис. 2, а).

В группе работников с ГЭД, превышающими 3 мЗв (рис. 2, б), лидируют врачи (35 %)

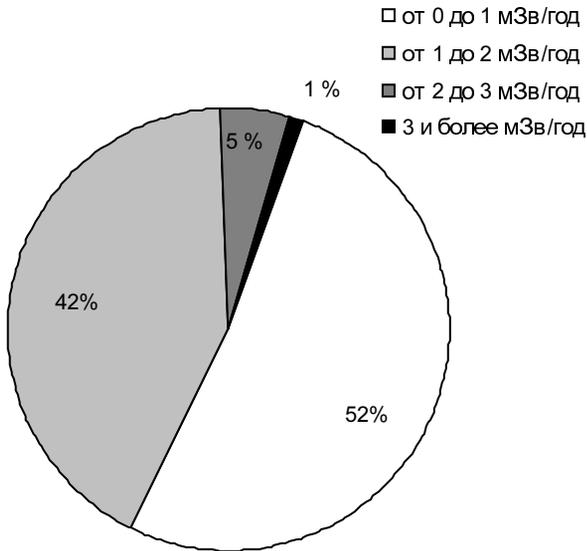


Рис. 1. Распределение численности медицинского персонала по интервалам значений ГЭД

и медицинские сестры, доля которых в составе данной группы в 2 раза выше, чем в группе с дозовым интервалом от 1 до 2 мЗв/год. Около 12 % численности группы этого диапазона составляют работники инженерного профиля.

Наиболее высокие значения ГЭД зарегистрированы среди следующих групп персонала: врач-рентгенолог — 6,98 мЗв/год, медсестра радиоизотопной лаборатории — 5,66 мЗв/год, рентген-лаборант — 5,01 мЗв/год и инженер обслуживания и ремонта — 4,89 мЗв/год (см. рис. 3). Все максимальные значения ГЭД значительно ниже норматива предела годовой эффективной дозы профессионального облучения, установленного гигиеническим нормативом [1].

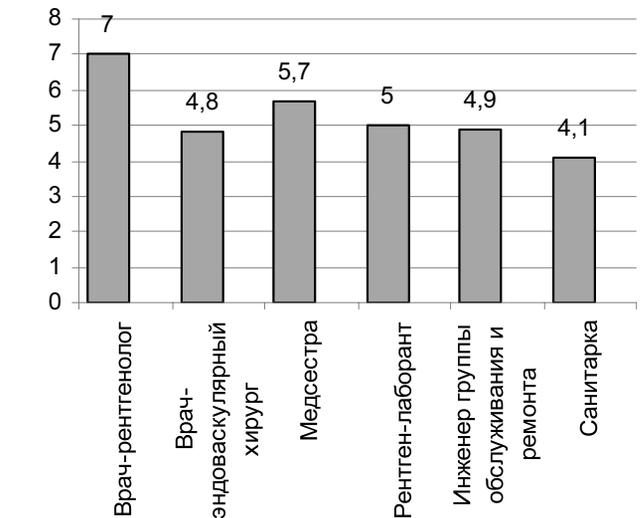
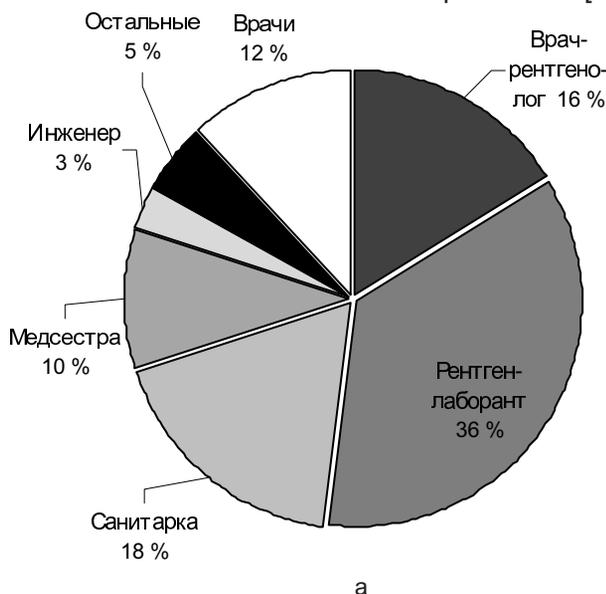


Рис. 3. Максимальные значения индивидуальных ГЭД медицинского персонала с учетом занимаемой должности

В период с 2019 по 2021 г. в госдозреестре имеются данные о ГЭДХГ для 83 человек, все из медицинских учреждений Могилевской области. Наиболее высокие значения ГЭДХГ зарегистрированы у работников Могилевского онкологического диспансера: 5,09 мЗв/год — инженер по обслуживанию ускорителя электронов, 4,13 мЗв/год — радиационный онколог, около 3 мЗв/год — санитарка, медицинская сестра, инженер. Все зарегистрированные ГЭДХГ значительно ниже норматива ГЭДХГ для профессионального облучения (20 мЗв/год).

ИДК персонала в медицинских учреждениях пяти областей Республики Беларусь не включает контроль ГЭДХГ. в том числе в персонала наибольшего

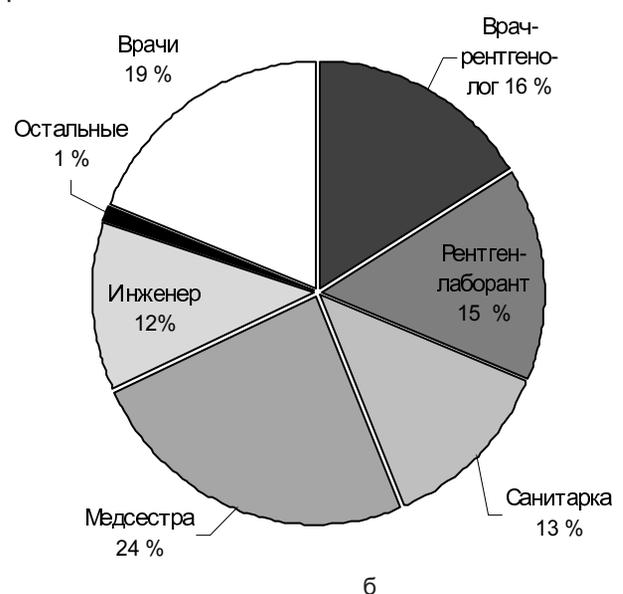


Рис. 2. Распределение численности персонала по должностям в зависимости от диапазона значений ГЭД: а — от 1 до 2 мЗв; б — 3 мЗв и более

## ГЭД (мЗв/год) персонала радиологических отделений и изотопных лабораторий Республики Беларусь в 2019—2021 гг.

Должность	Наименьшая	Средняя	Предельная
Врачи и лаборанты			
Врач-рентгенолог	0,05	0,99	6,98
Врач-эндоваскулярный хирург	0,04	1,07	4,80
Врач-радиационный онколог	0,27	1,16	2,4
Врач РКД	0,08	1,09	3,06
Врач-эндоскопист	0,12	0,89	1,36
Врач лучевой диагностики	0,38	1	1,92
Врач торакальный хирург	0,49	1,17	2,34
Рентген-лаборант рентгенэндоваскулярной хирургии (РЭВХ)	0,06	1,05	3,04
Медицинские сестры			
Медсестра РЭВХ	0,09	1,08	4,78
Медсестра	0,02	1,14	3,61
Санитары			
Санитарка	0,05	1,06	4,12
Санитарка РЭВХ	0,21	1,02	3,27
Технический персонал			
Инженер группы обслуживания и ремонта	0,51	2,18	4,89
Дозиметрист	1,16	1,49	2,14
Техник-дозиметрист	0,20	0,95	2,32
Медицинский физик	0,22	0,89	2,01
в том числе персонал радиоизотопной лаборатории			
Врач радионуклидной диагностики	0,56	1,26	2,14
Медсестра	0,14	1,51	5,66
Рентген-лаборант	0,54	1,41	5,01
Лаборант	1,18	1,43	1,80
Инженер	0,11	1,47	3,53
Санитарка	0,17	1,27	3,30
Медицинский физик	0,35	0,59	0,87
Техник-дозиметрист	0,63	0,97	1,31

риска (персонал рентгенооперационных и радиоизотопных лабораторий), и нецелесообразность его контроля не обоснована результатами соответствующих исследований рабочих мест.

В то же время вероятность получения персоналом рентгенохирургических бригад, ангиологами и техническими работниками изотопных лабораторий значительных доз облучения хрусталика глаза следует из анализа данных по дозиметрии медицинских работников, опубликованных в зарубежных научных источниках [3—9]. Примеры типичных доз облучения хрусталика глаза врача при интервенционных вмешательствах (табл. 2), показывают, что в отсутствие средств защиты ГЭДХГ ангиохирурга может превышать норматив в несколько раз, и таким образом, защитные средства и условия труда для безопасности ангиохирургов играют ключевую роль.

Соблюдение норматива ГЭД облучения конечностей (кистей рук, стоп) в медицинских учреждениях Республики Беларусь изучалось посредством анализа данных госдозрегистра

по эквивалентным дозам облучения кистей рук, которые в период с 2019 по 2021 г. имеются для 175 работников медицинских учреждений трех областей: Гомельской, Минской и Могилевской. Установлено, что даже наиболее высокие значения дозы облучения рук, зарегистрированные у врача-рентгенолога (35,0 мЗв/год) и медсестры радиоизотопной лаборатории (10,0 мЗв/год), не превышали 7 % от норматива дозы облучения конечностей для профессионального облучения (500 мЗв) [1]. Однако данный вывод относится не более чем к 10 % работающего с ИИИ медицинского персонала, для подавляющей его части, включая персонал наибольшего риска, дозиметрия конечностей в Республике Беларусь не проводится.

Для сравнительной оценки проанализированы результаты исследований доз облучения конечностей медицинского персонала, опубликованные в разных странах (табл. 3). Зарубежные данные указывают на то, что дозы облучения кистей рук врачей-ангиологов и персонала ядерной медицины могут значительно превышать эффективные

Таблица 2

## Примеры типичных доз облучения хрусталика глаза при интервенционных вмешательствах [7]

Наименование вмешательства	Доза облучения за 1 процедуру, мЗв	Годовая доза облучения при условии выполнения 70 процедур в год, мЗв	Комментарий по условиям измерений
Подвздошная ангиопластика	0,25—2,22/0,015—0,066	17,5—155,4/1,1—4,6	Без защиты / с защитой
Нейроэмболизация (голова, позвоночник)	1,38—11,20/0,083—0,329	96,6—784,0/5,8—23,0	Без защиты / с защитой
Легочная ангиография	0,19—1,49/0,011—0,045	13,3—104,3/0,8—3,2	Без защиты / с защитой
Чресшейное внутрипеченочное портосистемное шунтирование	0,41—3,72/0,025—0,112	28,7—260,4/1,8—7,8	Без защиты / с защитой
Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография	0,094—0,34	6,6—23,8	Трубка под столом
Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография	2,8	196,0	Трубка над столом

Таблица 3

## Эквивалентные дозы облучения (мЗв) кистей рук медицинского персонала по данным литературных источников

Доза облучения рук врачей-ангиологов при выполнении ангиокардиографических исследований			Доза облучения рук персонала в ядерной медицине	
за 1 исследование	годовая, при условии выполнения 200 процедур в год	источник литературы	годовая	источник литературы, страна
0,36	72	[10]	444	Литва [14]
0,30—0,54	60—108	[11]	234	Саудовская Аравия [15]
0,68	136	[12]	266	Сербия [16]
1,10	220	[13]	90	Швеция [17]

дозы облучения на все тело в связи с чем, по общему мнению зарубежных исследователей, контроль доз облучения конечностей у персонала рентгенохирургических бригад и работников ядерной медицины должен быть обязательным требованием радиационной защиты.

Установлено, что имеющиеся дозиметрические данные об облучении хрусталика глаза и конечностей медицинского персонала, работающего с ИИИ в Республике Беларусь, не являются достаточными для оценки уровня радиационной защиты наиболее облучаемых групп персонала. В связи с этим актуальным для государственного санитарного надзора является принятие мер, направленных на установление соответствия номенклатуры параметров ИДК условиям облучения медицинских работников на рабочем месте и подтверждением того, что их радиационная защита обеспечена должным образом. Включение в систему ИДК медицинских учреждений обоснованного контроля эквивалентных доз облучения, особенно для персонала, работающего в рентгенооперационных (ангиологи, хирурги, анестезиологи, радиационные онкологи, операционные медсестры, санитарки и др.), и младшего медицинского и технического персонала отделений ядер-

ной медицины, позволит оптимизировать меры радиационной защиты и избежать неоправданного дополнительного облучения медицинских работников, а также будет способствовать целенаправленному решению других вопросов обеспечения радиационной защиты в медицинских учреждениях Республики Беларусь.

**Контактная информация:**

Николаенко Елена Владимировна — к. м. н., зав. лабораторией радиационной безопасности, Научно-практический центр гигиены. Ул. Академическая, 8, 220012, г. Минск. Сл. тел. +375 17 357-13-92.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Е. В. Н., С. И. С.  
Сбор материала: Е. В. Н.  
Статистическая обработка материала: Н. С. К.  
Написание статьи: Л. Ф. Р.  
Редактирование: Л. Ф. Р., Е. В. Н.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Критерии оценки радиационного воздействия [Электронный ресурс]: гигиен. норматив: утв. Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 25.01.2021 г. № 37 (в редакции постановления Совета Министров Республики Беларусь от 29 ноября 2022 г. № 829). КонсультантПлюс. Беларусь / ООО «Юр-Спектр», Нац. Центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2022.
2. Уйба В. В., Самойлов А. С., Ильин Л. А., Коренков И. П. Радиационная безопасность персонала медицинских

- и промышленных учреждений (1945—2016 гг.). Гигиена и санитария. 2017; 96 (9): 801—8.
3. Шлеенкова Е. Н., Бажин С. Ю., Кайдановский Г. Н. и др. О необходимости проведения регулярного контроля доз облучения хрусталиков глаз у персонала, занятого на работах с использованием радиофармацевтических препаратов. Радиационная гигиена. 2021; 14 (3): 101—11.
4. Dabin J., Kopec R., Struelens L. et al. Eye lens doses in nuclear medicine: a multicentric study in Belgium and Poland. *Radiation Protection Dosimetry*. 2016; 170 (1—4): 297—301.
5. Summers E. C., Brown Ja. L. E., Bownes P. J., Anderson Sh. E. Eye doses to staff in a nuclear medicine department. *Nuclear Medicine Communications*. 2012; 33 (5): 476—80.
6. Кайдановский Г. Н., Шлеенкова Е. Н. О проблемах контроля доз облучения хрусталика глаза. Радиационная гигиена. 2016; 9 (3): 75—80.
7. Иванов С. И., Логинова С. В., Акопова Н. А. и др. Проблемы дозиметрии хрусталика глаза. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2014; 59 (4): 67—72.
8. Кузин В. И. Ангиография: радиационно-гигиеническая характеристика условий труда персонала. Радиационная гигиена. 2009; 2 (1): 52—8.
9. Bellamy M. B., Miodownik D., Quinn B., Dauer L. Occupational eye lens dose over six years in the staff of a us high-volume cancer center. *Radiation Protection Dosimetry*. 2020; 192 (3): 321—7.
10. McParland B. J., Nosil J., Burry B. A survey of the radiation exposures received by the staff at two cardiac catheterization laboratories. *Br. J. Radiol.* 1990; 63: 885—8.
11. Steffenino G., Rossetti V., Ribichini F. et al. Staff dose reduction during coronary angiography using low framing speed. *Br. J. Radiol.* 1996; 69 (825): 860. Available at: <https://doi.org/10.1259/0007-1285-69-825-860>.
12. Medeiros R. D., Mennussi R. A. Evaluation of the X-ray exposure dosage during coronary cineangiography. *Arg. Bras. Cardiol.* 1990; 55 (1): 31—3.
13. Karppinen J., Parvianen T., Servomaa A. et al. Radiation risk and exposure of radiologists and patients during coronary angiography and percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Radiation Protection Dosimetry*. 1995; 57 (1—4): 481—5.
14. Adliene D., Grieciene B., Skovorodko K. et al. Occupational radiation exposure of health professionals and cancer risk assessment for Lithuanian nuclear medicine workers. *Environmental Research*. 2020; 183: 109144.
15. Khouqeer G. A. Assessment of extremity occupational exposure at a nuclear medicine department. *J. Radiation Research and Applied Sciences*. 2022; 15 (1): 257—61.
16. Kaljevic J., Stankovic K., Stankovic J. et al. Hand dose evaluation of occupationally exposed staff in nuclear medicine. *Radiation Protection Dosimetry*. 2016; 170 (1—4): 292—6.
17. Leide-Svegborn S. External radiation exposure of personnel in nuclear medicine from 18F, 99mTc and 131I with special reference to fingers, eyes and thyroid. *Radiation Protection Dosimetry*. 2012; 149(2): 196—206
- 2021 No. 37 (as amended by the Decree of the Council of Ministers of the Republic of Belarus dated November 29, 2022 No. 829). ConsultantPlus. Belarus / YurSpektr LLC, Nat. Center for Legal Information. Rep. Belarus. Minsk, 2022. [(in Russian)]
2. Uiba V. V., Samoylov A. S., Ilin L. A., Korenkov I. P. Radiation safety of the personnel of medical and industrial establishments (1945-2016). *Hygiene and Sanitation*. 2017; 96 (9): 801—8. [(in Russian)]
3. Shleenkova E. N., Bazhin S. Yu., Kaidanovsky G. N. et al. About the requirements of regular monitoring of doses for the eye lens of the staff working with radiopharmaceuticals. *Radiatsionnaya Gygiena*. 2021; 14 (3): 101—11. [(in Russian)]
4. Dabin J., Kopec R., Struelens L. et al. Eye lens doses in nuclear medicine: a multicentric study in Belgium and Poland. *Radiation Protection Dosimetry*. 2016; 170 (1—4): 297—301.
5. Summers E. C., Brown Ja. L. E., Bownes P. J., Anderson Sh. E. Eye doses to staff in a nuclear medicine department. *Nuclear Medicine Communications*. 2012; 33 (5): 476—80.
6. Kaydanovsky G. N., Shleenkova E. N. On problems of the lens of the eye radiation dose monitoring. *Radiatsionnaya Gygiena*. 2016; 9 (3): 75—80. [(in Russian)]
7. Ivanov S. I., Loginova S. V., Akopova N. A. et al. Problems of eye lens dosimetry. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*. 2014; 59 (4): 67—72. [(in Russian)]
8. Kuzin V. I. Angiography: radiation-hygienic characteristics of the staff working conditions. *Radiatsionnaya Gygiena*. 2009; 2 (1): 52—8. [(in Russian)]
9. Bellamy M. B., Miodownik D., Quinn B., Dauer L. Occupational eye lens dose over six years in the staff of a us high-volume cancer center. *Radiation Protection Dosimetry*. 2020; 192 (3): 321—7.
10. McParland B. J., Nosil J., Burry B. A survey of the radiation exposures received by the staff at two cardiac catheterization laboratories. *Br. J. Radiol.* 1990; 63: 885—8.
11. Steffenino G., Rossetti V., Ribichini F. et al. Staff dose reduction during coronary angiography using low framing speed. *Br. J. Radiol.* 1996; 69 (825): 860—4.
12. Medeiros R. D., Mennussi R. A. Evaluation of the X-ray exposure dosage during coronary cineangiography. *Arg. Bras. Cardiol.* 1990; 55(1): 31—3.
13. Karppinen J., Parvianen T., Servomaa A. et al. Radiation risk and exposure of radiologists and patients during coronary angiography and percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Radiation Protection Dosimetry*. 1995; 57 (1—4): 481—5.
14. Adliene D., Grieciene B., Skovorodko K. et al. Occupational radiation exposure of health professionals and cancer risk assessment for Lithuanian nuclear medicine workers. *Environmental Research*. 2020; 183: 109144.
15. Khouqeer G. A. Assessment of extremity occupational exposure at a nuclear medicine department. *J. Radiation Research and Applied Sciences*. 2022; 15 (1): 257—61.
16. Kaljevic J., Stankovic K., Stankovic J. et al. Hand dose evaluation of occupationally exposed staff in nuclear medicine. *Radiation Protection Dosimetry*. 2016; 170 (1—4): 292—6.
17. Leide-Svegborn S. External radiation exposure of personnel in nuclear medicine from 18F, 99mTc and 131I with special reference to fingers, eyes and thyroid. *Radiation Protection Dosimetry*. 2012; 149(2): 196—206.

## REFERENCES

1. Criteria for assessing radiation exposure: [Electronic resource] hygiene. standard: approved. Decree of the Council of Ministers of the Republic of Belarus dated January 25,

2021 No. 37 (as amended by the Decree of the Council of Ministers of the Republic of Belarus dated November 29, 2022 No. 829). ConsultantPlus. Belarus / YurSpektr LLC, Nat. Center for Legal Information. Rep. Belarus. Minsk, 2022. [(in Russian)]

Поступила 17.03.2023.

Принята к печати 28.04.2023.



Т. В. МОХОРТ

## ФИНАЛ САХАРНОГО ДИАБЕТА ИЛИ ЧТО МЫ НЕ ЗНАЕМ ОБ ЭТОЙ БОЛЕЗНИ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Смерть — это величайшая иллюзия человечества.  
Когда мы живем — ее еще нет, когда мы умерли —  
ее уже нет.

СОКРАТ

*Факты, подтверждающие избыточную смертность при сахарном диабете, являются аксиомой диабетологии. Наряду с сердечно-сосудистой патологией и хроническими осложнениями диабета в структуре причин смерти у пациентов с сахарным диабетом рассматриваются преддиабет, ожирение, инфекции, онкологические заболевания, гиперурикемия, использование некоторых лекарственных средств. Обосновывается необходимость внесения коррективов в стандартные подходы к ведению пациентов с диабетом.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ожирение, преддиабет, рак, гиперурикемия.

*The facts confirming excess mortality in diabetes mellitus are an axiom of diabetology. Along with cardiovascular pathology and chronic complications of diabetes, prediabetes, obesity, infections, cancer, hyperuricemia, and the use of certain medications are considered in the structure of causes of death in patients with diabetes mellitus. The necessity of making adjustments to standard approaches to the management of patients with diabetes is substantiated.*

**Key words:** diabetes mellitus, obesity, prediabetes, cancer, hyperuricemia.

HEALTHCARE. 2023; 7: 49—57.

THE FINAL OF DIABETES MELLITUS OR WHAT WE DON'T KNOW ABOUT THIS DISEASE

T. V. Mokhort

Связь между сахарным диабетом (СД) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), рост распространенности СД 2-го типа за последние десятилетия оказывают огромное влияние на глобальное здравоохранение. Аксиомы диабетологии, подтвержденные Всемирной организацией здравоохранения, гласят, что СД является основной причиной слепоты, почечной недостаточности, сердечных приступов, инсульта и ампутации нижних конечностей. При этом показатели смертности среди пациентов с СД выше, чем в основной популяции [1]. Считается, что интенсивный контроль гликемии снижает риск сосудистых осложнений, а следовательно, и риск смерти, связанной с СД. Исследования тенденций смертности от сосудистых осложнений СД по результатам оценки 7 108 145 случаев смерти от СД в период 2000—2016 гг. из 108 стран с кодированием осложнений продемонстрировали, что из них 1 904 787 (26,8 %) случаев были связаны с сосудистыми осложнениями в поврежденных органах, включая почки — 1 355 085 (71,1 %) случаев, периферическое кровообращение — 515 293 (27,1 %) случая, периферические нер-

вы — 28 697 (1,5 %) случаев и глаза — 5751 (0,3 %) случай. В целом, стандартизированная по возрасту доля смертности от сосудистых осложнений составила 267,8 (95 % ДИ (267,5—268,1)) случая на 1000 смертей и увеличилась на 37,9 %. Этот рост преимущественно обусловлен увеличением частоты почечных осложнений на 159,8 % ( $p < 0,05$ ). [2]. Тем не менее данные о смертности в когорте лиц с ожирением и преддиабетом в США за 5-летний период (2007—2020 гг.) свидетельствуют о том, что преддиабет способствует увеличению смертности у взрослых с ожирением. На рис. 1 приведены данные о распространенности смертности среди взрослых с преддиабетом и ожирением и только ожирением, подтверждающие негативное влияние преддиабета на смертность [3].

В период с 2000 по 2019 г. несмотря на прогресс в технологиях лечения уровень смертности от СД увеличился на 3 %. В 2019 г. СД и заболевания почек, вызванные СД, стали причиной 2 млн смертей. Международная федерация диабета сообщила о 6,7 млн смертей во всем мире среди взрослых с СД в 2021 г., что составляет 12,2 % от всех смертей в мире [4].

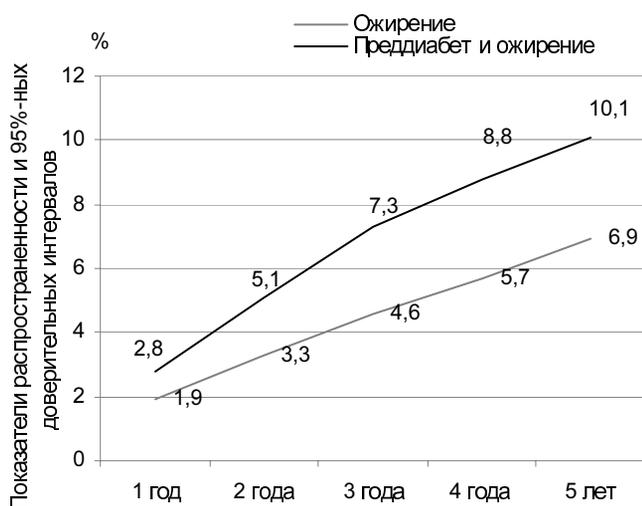


Рис. 1. Смертность среди взрослых с преддиабетом и ожирением и только с ожирением

Анализ показателей стандартизированной по возрасту смертности от СД в США свидетельствует о их снижении с 2007 по 2014 г. и последующей стабилизации [5]. Несмотря на это, рост заболеваемости СД приводит к продолжающемуся увеличению числа людей с кардиометаболическими нарушениями во всем мире, сводя на нет прогресс, достигнутый во многих странах. В США в 2019 г. 26,6 % зарегистрированных смертей приходилось на людей с СД. При учете различий в смертности общей популяции и когорты СД показано, что эти показатели приближаются к 40 000 избыточных смертей в исследуемой популяции [6].

Интересным фактом является анализ смертности при СД в зависимости от пола пациентов. В 2000—2019 гг. несмотря на доказанное относительное снижение смертности у мужчин с СД на 43 %, у женщин не наблюдалось аналогичного снижения. Более того, зарегистрировано удвоение разницы в показателях смертности у женщин с СД и без него. Полученные различия связаны с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин [1]. Дальнейшие исследования оценки влияния половых различий на уровень смертности за 10-летний период подтвердили выявленный феномен. В исследовании, проведенное в регионе Солфорд (Англия), включены 9558 человек. Зарегистрированы 2909 смертей против ожидаемого (расчетного) 1851 с увеличением показателя смертности у женщин на 18 % в различных возрастных группах [7]. Проанализирован уровень смертности при СД в зависимо-

сти от вида используемых глюкозоснижающих лекарственных средств. Результаты свидетельствуют, что максимальные показатели смертности зарегистрированы в группе пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины и инсулинотерапию, а минимальные — в группе пациентов, принимающих ингибиторы натриевого котранспортера 2 (среди них женщин было меньше, чем мужчин). Аналогичные результаты получены в других исследованиях. Систематический обзор 35 проспективных исследований показал, что у пациентов с СД 2-го типа смертность от всех причин и ишемической болезни сердца выше у женщин на 17 и 97 % соответственно [8]. Этот эффект также наблюдался при СД 1-го типа, при котором смертность у женщин была на 37 % выше, чем у мужчин [9]. В недавнем метаанализе показано, что СД также связан с увеличением смертности от всех причин; относительный риск составил 1,59 у мужчин и 2,00 у женщин [10].

Данные Национальной системы статистики жизнедеятельности США продемонстрировали рост смертности от СД во время пандемии коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) в большинстве штатов [11]. Доказано, что СД 1-го и 2-го типов является фактором, утяжеляющим течение COVID-19 и повышающим риск негативного исхода заболевания с доказательствами влияния отсутствия метаболического контроля [12, 13].

По данным официальной статистики Республики Беларусь, в 2019 г. ожидаемая продолжительность жизни при рождении для обоих полов составила 74,5 года, у мужчин — 69,3 года, у женщин — 79,4. Динамика показателей смертности пациентов с СД, по данным Национального регистра «Сахарный диабет», приведена на рис. 2. Продолжительность жизни с СД 2-го типа для обоих полов составила в 2022 г. 74,2 года, а для СД 1-го типа — 57,3 года (рис. 3). Эти факты вселяют оптимизм, поскольку доказывают эффективность системы диспансеризации данной категории пациентов. Анализ структуры причин смерти свидетельствует о доминировании среди причин смерти при СД хронической сердечной недостаточности, крайне низкой доле умерших от хронической болезни почек и отсутствии верифицированных данных по онкологическим заболеваниям, диабетическому кетоацидозу,

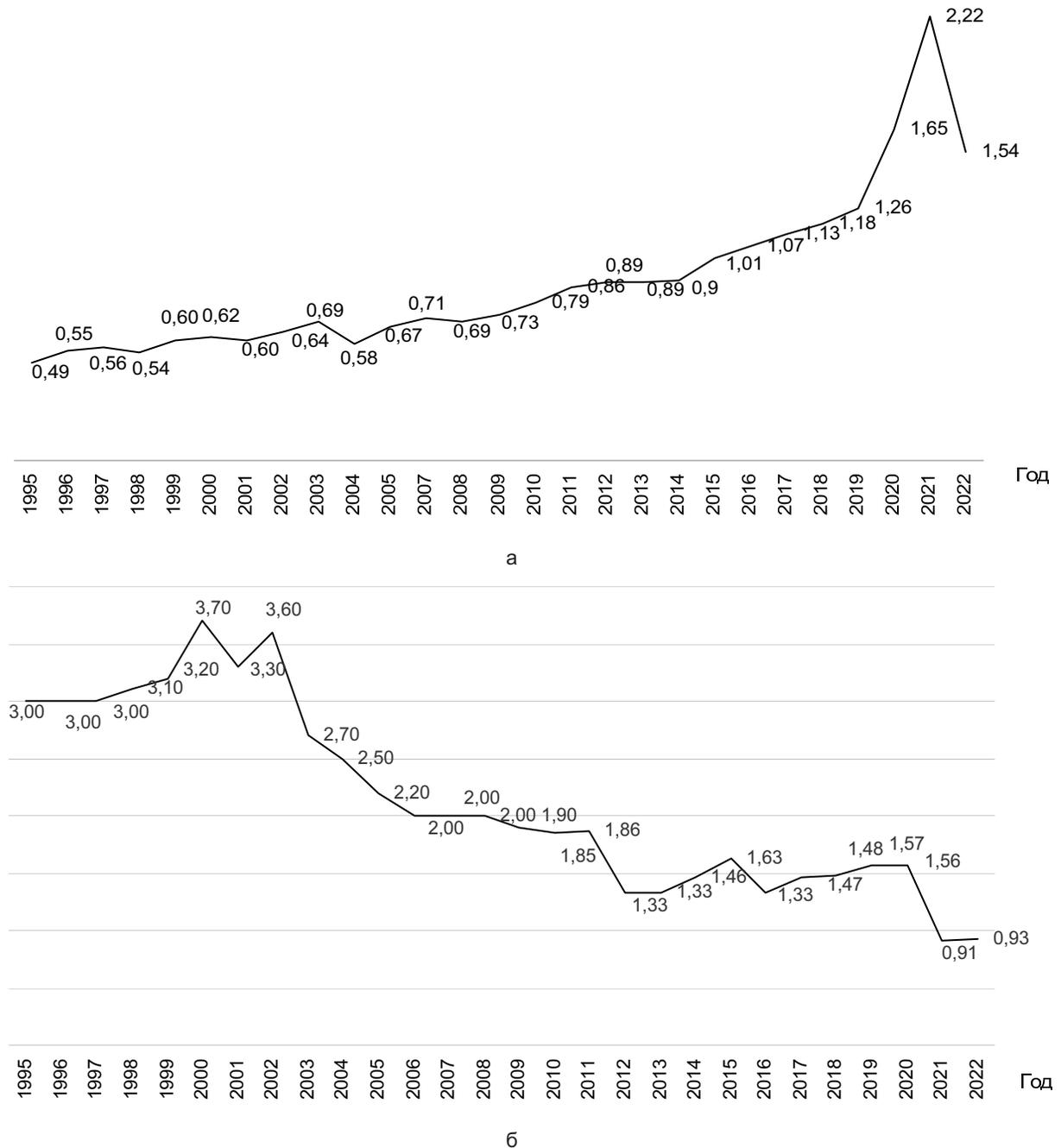


Рис. 2. Смертность пациентов с СД (на 100 000 населения):  
а — общая смертность; б — смертность от основных причин, связанных с СД

гипогликемическим комам, которые включены в «прочие проявления» (рис. 4).

Сопоставление приведенных данных по СД 1-го типа с результатами показателей связанной с СД 1-го типа смертности из 37 стран свидетельствуют о негативном влиянии СД 1-го типа на продолжительность жизни. Оставшаяся ожидаемая продолжительность жизни 10-летнего ребенка с диагнозом СД 1-го типа в 2021 г. варьировалась в среднем от 13 лет

в странах с низким уровнем дохода до 65 лет в странах с высоким уровнем дохода [14].

Смертность от диабетического кетоацидоза колеблется в диапазоне 0,2—2,0 %, увеличиваясь с возрастом и достигая 20 % у пожилых с коморбидной патологией [15]. По результатам исследования, опубликованного в 2021 г. и касающегося смертности от диабетического кетоацидоза из 175 больниц, расположенных в 17 различных штатах США, доля внутригоспитальных

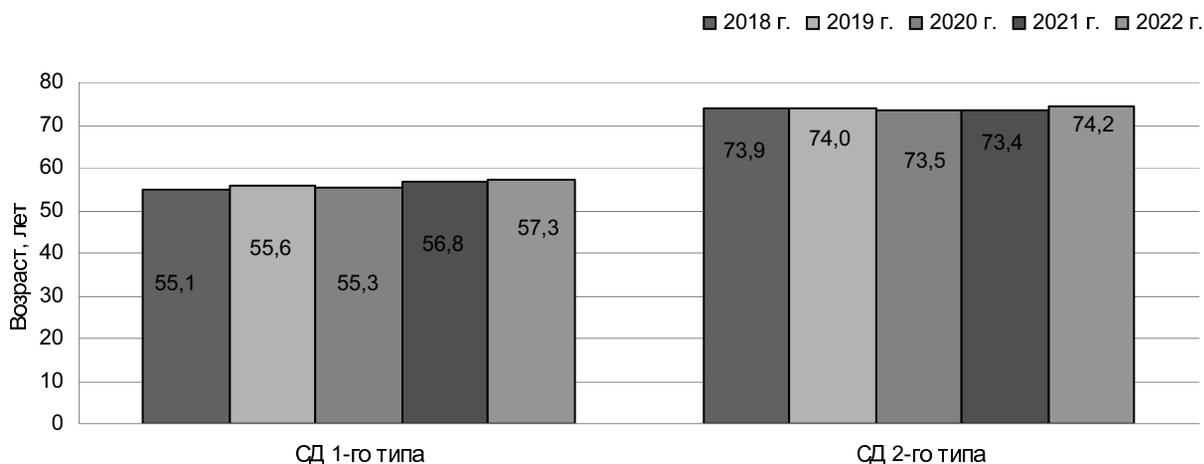


Рис. 3. Средняя продолжительность жизни пациентов с СД в Республике Беларусь в 2018—2022 гг. (по данным регистра СД): а — СД 1-го типа; б — СД 2-го типа

смертей при наличии COVID-19 существенно превышала показатели пациентов без СД и достигала 45 % у пациентов старше 65 лет [16].

СД является одним из наиболее распространенных кардиометаболических расстройств на планете, а также определяет риски развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и преждевременной смерти при обоих типах заболевания. Люди с СД 1-го и 2-го типов — два очень разных фенотипа в отношении возраста начала и продолжительности заболевания и пожизненной гликемической нагрузки. Люди с СД 1-го типа, как правило, имеют раннее начало, длительную гипергликемию и частое развитие ангиопатий. Аналогичные влияния прослеживаются у лиц молодого и среднего возраста с ожирением, ранним развитием СД 2-го типа и накоплением неблагоприятных кардиометаболических факторов риска с молодого возраста. Напротив, у пожилых людей с поздним началом СД при адекватном лечении прогноз ССЗ может не силь-

но измениться, за исключением преклонного возраста, когда абсолютный риск развития ССЗ и смерти, связанной с ними, очень высок. Повышенный риск смертности при СД в значительной степени зависит от наличия других факторов, таких как общие факторы сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение), а также факторы, которые более специфичны для СД (HbA1c и альбуминурия) и некорректируемых факторов риска (возраст, пол, длительность СД) и тип диабета. Сравнение между лицами с СД 1-го и 2-го типов в отношении выживания при этих заболеваниях свидетельствует о снижении выживаемости при СД 2-го типа (рис. 5). Приведенные факты определяют актуальность усилий на протяжении всей жизни по достижению контроля гликемии и других мер по модификации образа жизни [17].

Несмотря на то что общие коэффициенты смертности населения падают, а продолжительность

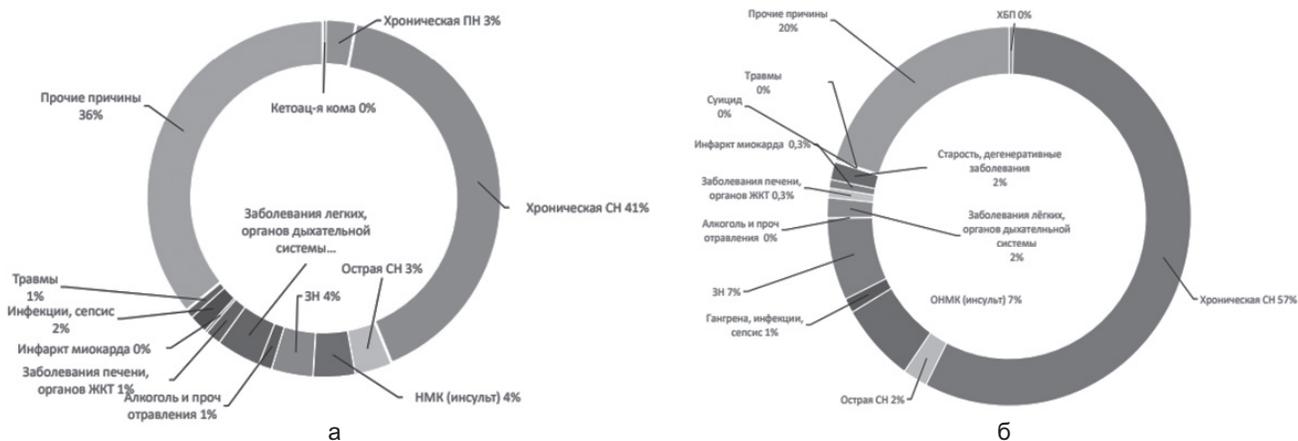


Рис. 4. Причины смерти пациентов с СД в Республике Беларусь, по данным национального регистра за 2021 г.: а — СД 1-го типа; б — СД 2-го типа

жизни растет более 30 лет, СД остается значительным фактором риска преждевременной смерти [6]. В исследовании A. Heald и соавт. на основании оценки 527 общих практик сделали вывод, что доля всех

смертей от СД значительно выше в возрасте 65—79 лет, а инвестиции в борьбу с СД и использование современных глюкозоснижающих препаратов позволяют удерживать позиции в отношении укорачивающих жизнь последствий СД [18].

Подтверждением потенциального влияния управления диабетом на изменение структуры причин смерти является исследование J. Pearson-Stuttard и соавт. [19]. В этом эпидемиологическом анализе (313 907 человек с СД в Clinical Practice Research Datalink), проведенном в 2001—2018 гг., общая смертность снизилась на 32 % у мужчин и на 31 % у женщин с СД. Показатели смертности от конкретных причин уменьшились в 10 из 12 групп причин, за исключением деменции и заболеваний печени, которые увеличились в обеих группах населения, что привело к диверсификации причин смерти и переходу от сосудистых заболеваний к раку как основной причине смерти, связанной с СД (рис. 6) [19].

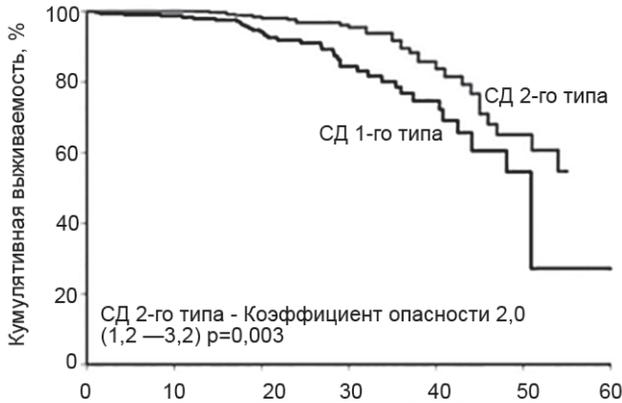


Рис. 5. Кривая выживаемости Каплана — Мейера для лиц с СД 2-го типа с длительностью заболевания 15—30 лет (n=354) и СД 1-го типа с аналогичной длительностью заболевания (n=470)

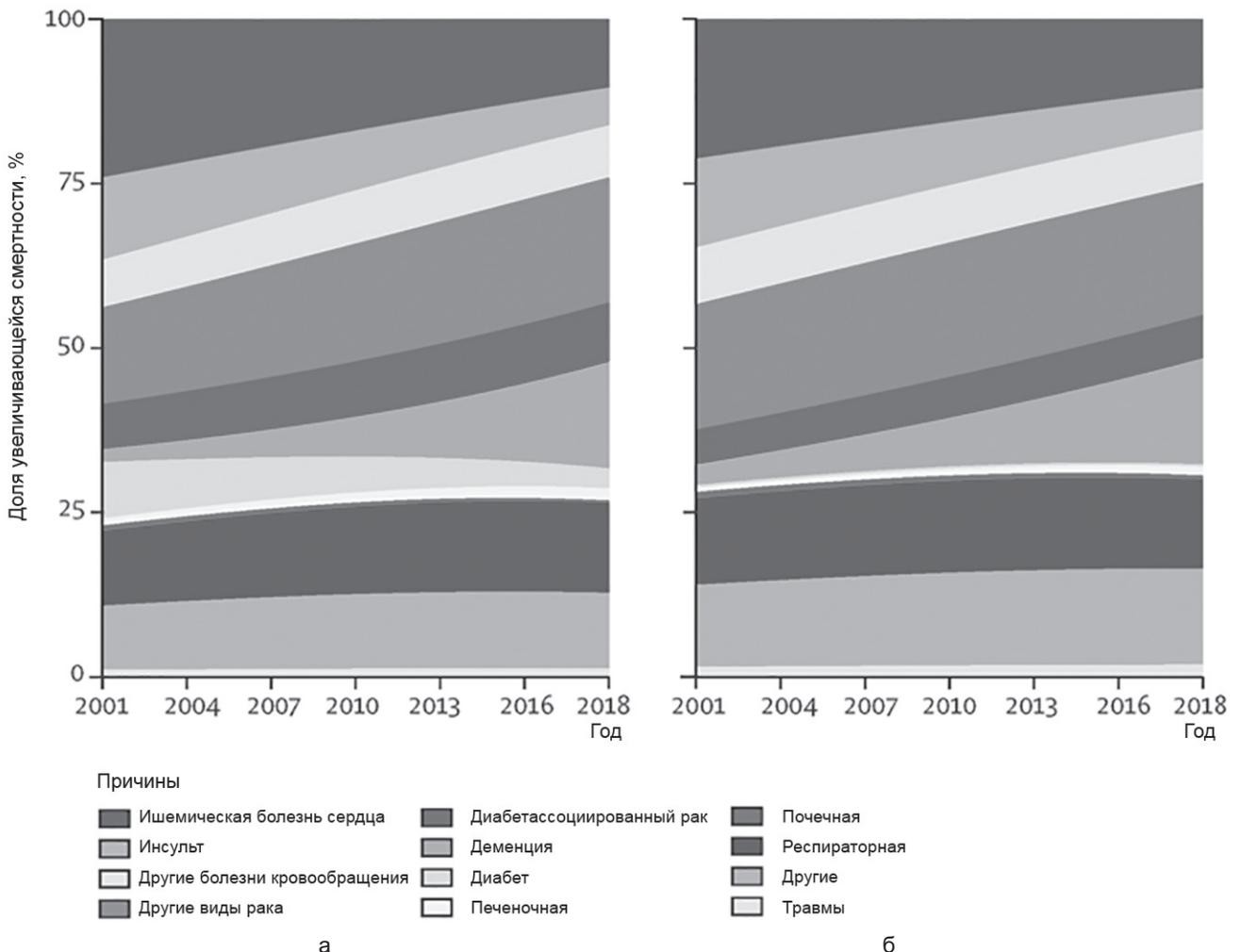


Рис. 6. Показатели смертности от конкретных причин: диверсификация причин смерти: а — лица с диабетом; б — лица без диабета

Эти результаты получили подтверждение в более позднем исследовании, в котором проанализированы и описаны долгосрочные тенденции показателей смертности от рака у 137 804 пациентов с СД 2-го типа в возрасте  $\geq 35$  лет от всех видов рака и от конкретных видов рака в течение 8,4 года в период с 1998 по 2018 г. Определено, что показатели смертности от всех причин снизились во всех возрастных группах, наряду со смертностью от рака лиц в возрасте 55 и 65 лет, но увеличились у 75- и 85-летних. Смертность у пациентов с СД от рака толстой кишки, поджелудочной железы, печени и эндометрия была более чем в 2 раза выше, чем у лиц, соответствующих возрасту и полу в общей популяции. Во всех стратифицированных подгруппах наблюдались тенденции к повышению показателей смертности от рака (в белой этнической принадлежности, у бывших/нынешних курильщиков, при ожирении). Также выявлено, что заболеваемость раком молочной железы у молодых женщин с СД 2-го типа увеличивается на 4,1 % в год, что позволяет отнести данных женщин к группе высокого риска и рекомендовать проходить скрининг в более молодом возрасте [20]. Очевидно, что эти результаты определяют актуальность мер по выявлению рака наряду с профилактикой ССЗ, которая до последних лет является приоритетной.

СД 2-го типа — заболевание, патогенетической основой которого является инсулинорезистентность, развивающаяся вследствие формирования висцерального ожирения. Национальный институт рака (США) сообщает о связи 13 локализаций рака (толстой и прямой кишки, яичников, эндометрия, молочной железы, почки, печени, поджелудочной железы, желудка, желчного пузыря, щитовидной железы, пищевода, множественной миеломы, менингиомы) с избыточной массой тела и ожирением [21, 22]. В ретроспективном исследовании когорты из 6481 пациента проанализирована связь индекса массы тела и развития рака молочной железы и риск развития второго рака. Доказано повышение риска рака любой из названных локализаций на 7 % на каждые 5 кг/м<sup>2</sup> массы тела, а для эстрогензависимого рака молочной железы этот риск возрастает до 15 % [23]. Также зарегистрировано значимое повышение риска вторичных видов рака, связанное с увеличением ИМТ. Эти результаты имеют важ-

ные последствия для общественного здравоохранения, учитывая распространенность избыточного веса и ожирения у лиц, перенесших рак молочной железы, и подчеркивают необходимость эффективных стратегий профилактики.

Схематичное представление связи ожирения и рака обусловлено тем, что инсулинорезистентность является триггером продукции ростовых факторов и активности клеточного деления, что в условиях активации факторов воспаления и мутаций белков ( $\beta$ -Catenin, APC, Axin и WISP-3) инициирует активацию сигнальных путей (PI3K, MAPK, IKK, STAT3 и др.), ингибирование mTOR, вызывает развитие опухолей указанных локализаций. Дислипидемия и повышение неэстерифицированных жирных кислот, характерные для СД 2-го типа и ожирения, могут косвенно действовать как сигнальные молекулы, участвующие в активации внутриклеточных сигнальных путей, таких как Akt/mTOR и Akt/киназа  $\beta$ 3-гликогенсинтазы. Повышенные уровни неэстерифицированных жирных кислот отвечают за образование керамидов, что придает раковым клеткам множественную лекарственную устойчивость к цитотоксическим противоопухолевым агентам и определяет худший прогноз при лечении [24]. Также ожирение стимулирует проявления оксидативного стресса с повышением активности провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  и др.) и увеличением активных форм кислорода, которые способны активировать мутагенез. Ожирение определяет активацию конверсии андрогенов в эстрогены, способствуя гиперэстрогении. Также при ожирении отмечается репрограммирование адипоцитокинов, в частности, развивается гиперлептинемия и избыток ретиноидсвязывающего белка 4 (RBP4), резистина, висфатина, оказывающих стимулирующее влияние на рост и снижение адипонектина, обладающего ингибирующим влиянием. Микроорганизмы, колонизирующие желудочно-кишечный тракт (кишечная микробиота), потенциально являются источником локализованных эпигенетических изменений, что приводит к активации канцерогенеза путем изменения экспрессии важнейших генов, контролирующих пролиферацию, выживание и миграцию клеток. И, наконец, развитие гастроэзофагальной рефлюксной болезни является фактором, предрасполагающим к развитию рака пищевода [25—27].

Ожирение как основная составляющая метаболического синдрома определяет другие потенциальные влияния на исходы заболевания, в том числе гиперурикемии. В течение многих лет гиперурикемию связывали с эффектом резистентности к инсулину, снижающим выделение мочевой кислоты с мочой. В последние годы было обнаружено, что гиперурикемия может опосредовать развитие жировой дистрофии печени и дислипидемии посредством активации митохондриального окислительного стресса и нарушения инсулинозависимой стимуляции выработки оксида азота в эндотелиальных клетках [28]. В последние годы появились данные, показывающие связь гиперурикемии и смертности при СД 2-го типа. В проспективном когортном исследовании NHANES (1999—2018 гг.) среди 7101 пациента с периодом наблюдения 7,1 года показано увеличение смертности при гиперурикемии на 28 %, кардиоваскулярной смертности — на 41 %. При повышении на 1 мг/дл сывороточного уровня мочевой кислоты отмечено увеличение общей смертности на 7 % и кардиоваскулярной — на 10 %. Параллельно в метаанализе 13 исследований, включающих 51 368 пациентов, получены аналогичные результаты, свидетельствующие о том, что повышение сывороточного уровня мочевой кислоты сопровождается увеличением общей смертности на 8 % и кардиоваскулярной — на 5 % соответственно [29].

Наряду с метаболическими факторами, оказывающими влияние на смертность при СД, проводятся исследования по оценке лекарственных влияний. Многочисленные публикации касаются пользы современных глюкозоснижающих препаратов, которые доказательно рекомендованы в качестве первой линии терапии при наличии атеросклеротического кардиоваскулярного заболевания, хронической болезни почек и сердечной недостаточности (агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и ингибиторов натриевого котранспорта глюкозы 2) [30, 31]. Обсуждаются и другие лекарственные влияния. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются широко используемыми лекарственными средствами при лечении заболеваний, связанных с избыточной желудочной секрецией (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия и язвенная болезнь желудка). Ранее сообщалось, что их использование связано с рядом неблагоприятных исходов для

здоровья, включая переломы, почечные исходы (острое повреждение почек и хроническое заболевание почек), кишечные инфекции (в первую очередь *Clostridium difficile*), СД 2-го типа и смертность [32—35]. В ряде обсервационных исследований показано, что применение ИПП связано с повышенным риском повторных госпитализаций по причине ССЗ и смертностью среди пациентов с предшествующими ССЗ из-за лекарственного взаимодействия между ИПП и клопидогрелом через конкуренцию за один и тот же метаболический путь (цитохром P450) [36, 37]. У пациентов с СД 2-го типа распространенность применения ИПП в 3 раза больше, а риск развития ССЗ и преждевременной смерти в 2—4 раза выше, чем у населения в целом, что явилось обоснованием для оценки связи использования ИПП и смертности при СД. Изучались связи использования ИПП с рисками развития ИБС, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта и смертности от всех причин у 19 229 взрослых с СД 2-го типа. По данным британского биобанка за период наблюдения в среднем 10,9—11,2 года, показано, что применение ИПП ассоциировано с более высоким риском развития ИБС (отношение рисков (ОР)=1,27), инфаркта миокарда (ОР=1,34), сердечной недостаточности (ОР=1,35) и смертностью от всех причин (ОР=1,30). Не отмечено связи между использованием ИПП и инсультом (ОР=1,11) [38]. Приведенные результаты свидетельствуют о том, что преимущества и риски применения ИПП у пациентов с СД 2-го типа должны быть тщательно сбалансированы, а мониторинг нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы во время терапии ИПП должен быть усилен.

СД является фактором, определяющим более тяжелое течение различных групп заболеваний, среди которых значимое место занимают инфекции. Грипп является распространенным, поддающимся профилактике инфекционным заболеванием, связанным с высокой смертностью и заболеваемостью среди уязвимых групп населения. Обнаружено, что вакцинация против гриппа у людей с СД значительно сокращает количество госпитализаций, связанных с гриппом и диабетом, особенно у пациентов с ССЗ [39]. Вакцинация против гриппа ассоциировалась с более низким риском смертности от всех причин, смертности от ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений [40].

Аналогичные данные получены при оценке результатов вакцинации против пневмококковой пневмонии, которая является распространенным заболеванием, сопровождающимся повышенным риском развития бактериемической формы пневмококковой инфекции и высоким риском внутрибольничной бактериемии с уровнем смертности, достигающим 50 % [41]. Гепатит В также ассоциирован с более высокими показателями заболеваемости при СД, что связывают с контактом с инфицированной кровью или неправильным использованием устройств для контроля уровня глюкозы или инфицированных игл. Перечень инфекций, которые подлежат предупреждению посредством вакцинации, включает наряду с гриппом, пневмококковой пневмонией и гепатитом В, COVID-19, *Herpes zoster*, столбняк, дифтерию, коклюш, вирус папилломы человека [42]. При активной компании в поддержку вакцинации против COVID-19 в Республике Беларусь другие аспекты вакцинопрофилактики не являются приоритетными и распространенными, что может быть фактором, определяющим смертность от «прочих причин» в структуре смертности, по данным Национального регистра СД.

Несмотря на оптимистичные данные о продолжительности жизни и смертности пациентов с СД в Республике Беларусь по данным национального регистра, программа демографической безопасности предусматривает дальнейшее снижение преждевременной смертности и стабилизацию инвалидности населения, наступивших по причине неинфекционных заболеваний, включая СД.

Данные литературы диктуют необходимость внесения коррективов в стандартные подходы к ведению пациентов с СД.

Сохраняется актуальность выявления преддиабета (нарушенной толерантности к глюкозе и/или нарушений гликемии натощак).

Наряду с сохраняющейся актуальностью метаболической компенсации СД и мультифакториального подхода, направленного на нормализацию массы тела, артериального давления, дислипидемии и депривации курения, важно понимать другие риски, сопряженные с другими заболеваниями и состояниями.

Повышенный риск развития онкологической патологии при ожирении и СД 2-го типа диктует необходимость пересмотра подходов к ведению скрининговых мероприятий в более мо-

лодом возрасте (в первую очередь это касается рака молочной железы). Клинические и профилактические подходы должны отражать эту тенденцию, чтобы снизить избыточный риск смертности у лиц с СД.

Важно понимать негативные влияния гиперурикемии, а также преимущества и риски применения ИПП у пациентов с СД 2-го типа, и помнить про мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы у этой категории пациентов.

Вакцинопрофилактика должна занять значимое место при динамическом наблюдении за пациентами с СД.

#### Контактная информация:

Мохорт Татьяна Вячеславовна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии.

Белорусский государственный медицинский университет.

Пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 292-04-87.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gregg E. W., Gu Q., Cheng Y. J. et al. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 149—155
2. Ling W., Huang Y., Huang Y. M. et al. Global trend of diabetes mortality attributed to vascular complications, 2000—2016. *Cardiovasc. Diabetol.* 2020; 19 (182). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01159-5>.
3. Ford J. H., Lage M. J., Boye K. S. Five-year morbidity and mortality rates in a U.S. population with obesity with and without prediabetes. *J. Diabetes & Complications.* 2023; 37 (5): 108454. Available at: DOI: 10.1016/j.jdiacom.2023.108454.
4. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. Available at: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org) (accessed 14 February 2022).
5. Kim D., Li A. A., Cholankeril G., et al. Trends in overall, cardiovascular and cancer-related mortality among individuals with diabetes reported on death certificates in the United States between 2007 and 2017. *Diabetologia.* 2019; 62 (7):1185—94
6. Heald A., Stedman M., Robinson A. et al. Mortality Rate Associated with Diabetes: outcomes from a general practice level analysis in England using the royal college of general practitioners (RCGP) database indicate stability over a 15 year period. *Diabetes Ther.* 2022; 13 (3): 505—16.
7. Heald A. H., Stedman M., Laing I. et al. Type 2 diabetes and mortality in females versus males in England: the Salford diabetes cohort. *Cardiovasc. Endocrinol. Metab.* 2023; 12(1): e0276. doi: 10.1097/XCE.0000000000000276.
8. Xu G., You D., Wong L. et al. Risk of all-cause and CHD mortality in women versus men with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol.* 2019; 180: 243—55.
9. Huxley R. R., Peters S. A., Mishra G. D., Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 198—206.
10. Prospective Studies C & Asia Pacific Cohort Studies C. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and

other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 538—46.

11. Ran J., Zhao S., Han L. et al. Increase in diabetes mortality associated with COVID-19. *Pandemic in the U. S. Diabetes Care.* 2021; 44(7): e146—e147.

12. Barron E., Bakhai C., Kar P. et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(10): 813—22.

13. Zhu L., She Z. G., Cheng X. et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell. Metab.* 2020; 31(6): 1068—77.

14. Gregory G. A., Robinson T. I. G., Linklater S. E. et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10 (10): 741—60. Available at: doi: 10.1016/S2213-8587(22)00218-2.

15. Guisado-Vasco P., Cano-Megias M., Carrasco-de la Fuente M. et al. Clinical features, mortality, hospital admission, and length of stay of a cohort of adult patients with diabetic ketoacidosis attending the emergency room of a tertiary hospital in Spain. *Endocrinol. Nutr.* 2015; 62 (6): 277—84.

16. Pasquel F. J., Messler J., Booth R. et al. Characteristics of and mortality associated with diabetic ketoacidosis among US patients hospitalized with or without COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021; 4 (3): e211091.

17. Rosengren A., Dikaiou P. Cardiovascular outcomes in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2023; 66 (3): 425—37.

18. Heald A., Stedman M., Robinson A. et al. Mortality rate associated with diabetes: outcomes from a general practice level analysis in England using the royal college of general practitioners (RCGP) database indicate stability over a 15 year period. *Diabetes Ther.* 2022; 13(3): 505—16.

19. Pearson-Stuttard J., Bennett J., Cheng Y. J. et al. Trends in predominant causes of death in individuals with and without diabetes in England from 2001 to 2018: an epidemiological analysis of linked primary care records. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9(3): 165—73.

20. Ling S., Zaccardi F., Issa E. et al. Inequalities in cancer mortality trends in people with type 2 diabetes: 20 year population-based study in England. *Diabetologia.* 2023; 66 (4): 657—73.

21. Cancer.gov. Available at: cancer.gov/obesity-fact-sheet.

22. Liu E., Suthahar N., Paniagua S. et al. Association of cardiometabolic disease with cancer in the community. *J. Am. Coll. Cardio. CardioOnc.* 2022; 4 (1) 69—81.

23. Feigelson H. S., Bodelon C., Powers J. D. et al. Body mass index and risk of second cancer among women with breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2021; 113 (9): 1156—60.

24. Liu Y. Y., Han T. Y., Giuliano A. E., Cabot M. C. Ceramide glycosylation potentiates cellular multidrug resistance. *FASEB J.* 2001; 15: 719—30.

25. Yin N., Wang D., Zhang H. et al. Molecular mechanisms involved in the growth stimulation of breast cancer cells by leptin. *Cancer Research.* 2004; 64: 5870—5.

26. Kim D. S., Scherer P. E. Obesity, diabetes, and increased cancer progression. *Diabetes Metab. J.* 2021; 45 (6): 799—812.

27. Hesson L. B. Gut microbiota and obesity-related gastrointestinal cancer: a focus on epigenetics *Transl. Gastrointest. Cancer.* 2013; 2 (4): 204—10.

28. King C., Lanaspá M. A., Jensen T. et al. Uric acid as a cause of the metabolic syndrome. *Contrib. Nephrol.* 2018; 192: 88—102.

29. Li B., Chen L., Hu X. et al. Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular mortality in diabetes. *Diabetes Care.* 2023; 46(2): 425—33.

30. Nauck M. A., Quast D. R., Wefers J., Meier J. J. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes — state-of-the-art. *Mol. Metab.* 2021; 46: 101102. Available at: doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102.

31. Giugliano D., Maiorino M. I., Bellastella G. et al. Preexisting cardiovascular disease, and risk of major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials and intensive glucose control trials. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8(12): e012356.

32. Ngamruengphong S., Leontiadis G. I., Radhi S. et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106 (7): 1209—18.

33. Klatte D. C. F., Gasparini A., Xu H. et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease. *Gastroenterology.* 2017; 153 (3): 702—10.

34. Aseeri M., Schroeder T., Kramer J. et al. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103 (9): 2308—13.

35. Yuan J., He Q., Nguyen L. H. et al. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies. *Gut.* 2021; 70 (6): 1070—7.

36. van Boxel O. S., van Oijen M. G., Hagenaars M. P. et al. Cardiovascular and gastrointestinal outcomes in clopidogrel users on proton pump inhibitors: results of a large Dutch cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105 (11): 2430—6.

37. Wang Y. F., Chen Y. T., Luo J. C. et al. Proton-pump inhibitor use and the risk of first-time ischemic stroke in the general population: A nationwide population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 112 (7): 1084—93.

38. Geng T., Chen J. X., Zhou Y. F. et al. Proton pump inhibitor use and risks of cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes, JCEM, 2022; dgac750.

39. Goeijenbier M., van Sloten T. T., Slobbe L. et al. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review. *Vaccine.* 2017; 35 (38): 5095—101.

40. Yedlapati S. H., Khan S. U., Talluri S. et al. Effects of influenza vaccine on mortality and cardiovascular outcomes in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Heart. Assoc.* 2021; 10(6): e019636.

41. Smith S. A., Poland G. A. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2000; 23(1): 95—108.

42. ElSayed N. A., Aleppo G., Aroda V. R. et al. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023; 46 (Suppl. 1): S49—S67.

Поступила 18.04.2023.

Принята к печати 30.05.2023.



Ю. Е. РАЗВОДОВСКИЙ, А. В. ШУРИБЕРКО

## КОНКОРДАНТНОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ ФОСФАТИДИЛЭТАНОЛА В КРОВИ И РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТА AUDIT

Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно, Беларусь

**Цель исследования.** Оценить concorдантность концентрации фосфатидилэтанол (ФЭ) в крови и результатов теста AUDIT (Alcohol Disorders Identification Test).

**Материал и методы.** Определена концентрация ФЭ в 136 образцах крови мужчин и 298 образцах крови женщин в возрасте 18—65 лет. Кровь получена из лаборатории медицинского консультативного центра, куда она поступила для рутинного биохимического анализа. Непосредственно перед забором крови клиентам предлагали заполнить опросник AUDIT, разработанный экспертами ВОЗ для ранней диагностики связанных с алкоголем проблем. Определение концентрации ФЭ осуществляли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA 10.0.

**Результаты.** Дискриминация по уровню потребления алкоголя с использованием концентрации ФЭ показала, что удельный вес абстинентов (практически не употребляющие алкоголь) среди мужчин и женщин составил 20,59 и 41,94 % соответственно, удельный вес умеренно пьющих — 63,11 и 54,01 % соответственно, удельный вес злоупотребляющих алкоголем — 16,3 и 4,05 % соответственно. Распределение по уровню потребления алкоголя согласно общему баллу теста AUDIT среди мужчин и женщин оказалось следующим: абстиненты — 17,86 и 26,92 % соответственно, умеренно пьющие — 69,64 и 69,71 % соответственно; злоупотребляющие алкоголем — 12,5 и 3,37 % соответственно. Корреляционный анализ не выявил связи между концентрацией ФЭ и результатами теста AUDIT.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о низкой concorдантности между концентрацией ФЭ в крови и самоотчетами потребления алкоголя. Определение концентрации ФЭ в крови является более объективным и надежным способом диагностики злоупотребления алкоголем, нежели применение инструментов скрининга.

**Ключевые слова:** фосфатидилэтанол, AUDIT, потребление алкоголя.

**Objective.** Assess the concordance between the concentration of phosphatidylethanol (PhE) in the blood and the results of the AUDIT (Alcohol Disorders Identification Test).

**Materials and methods.** The concentration of PhE was determined in 136 blood samples of men and 298 blood samples of women aged 18—65 years. The blood was obtained from the laboratory of the medical advisory center, where it was submitted for routine biochemical analysis. Immediately before blood sampling, clients were asked to complete the AUDIT questionnaire, developed by WHO experts for the early diagnosis of alcohol-related problems. Determination of the concentration of PhE was carried out using the method of high performance liquid chromatography — tandem mass spectrometry (HPLC — MS). Statistical data processing was carried out using the STATISTICA 10.0 program.

**Results.** Discrimination according to the level of alcohol consumption using the concentration of PhE showed that the proportion of abstinent (practically not drinking alcohol) among men and women was 20,59 % and 41,94 %, respectively; the proportion of moderate drinkers is 63,11 % and 54,01 %, respectively; the proportion of those who abuse alcohol is 16,3 % and 4,05 %, respectively. The distribution of alcohol consumption according to the total score of the AUDIT test among men and women was as follows: abstinent 17,86 % and 26,92 %, respectively; moderate drinkers — 69,64 % and 69,71 % respectively; alcohol abusers — 12,5 % and 3,37 %, respectively. Correlation analysis did not reveal a relationship between the concentration of PhE and the results of the AUDIT test.

**Conclusion.** The data obtained indicate a low concordance between the concentration of PhE in the blood and self-reported alcohol consumption. Determining the concentration of PhE in the blood is a more objective and reliable way to diagnose alcohol abuse than the use of screening tools.

**Key words:** phosphatidylethanol, AUDIT, alcohol consumption.

HEALTHCARE. 2023; 7: 58—62.

CONCORDANCE OF BLOOD PHOSPHATIDYLETHANOL AND AUDIT TEST RESULTS

Razvodovsky Y. E., Schuriberco A. V.

Беларусь относится к странам с большим потреблением алкоголя и связанных с ним проблем [1]. Согласно докладу ВОЗ «Алкоголь

и здоровье», опубликованному в 2018 г., распространенность тяжелого эпизодического потребления алкоголя среди мужчин и женщин

составила соответственно 40,5 и 12,2 % [1]. В этой связи очевидна актуальность реализации комплекса мероприятий в рамках государственной программы предупреждения и преодоления пьянства и алкоголизма.

Важной стратегией государственной антиалкогольной политики является ранняя диагностика злоупотребления алкоголем. В настоящее время с этой целью широко используются специальные опросники, преимуществами которых является простота в применении, низкая затратность и быстрое получение результатов [2]. Золотым стандартом опросника считается тест AUDIT, разработанный экспертами ВОЗ для скрининга распространенности связанных с алкоголем проблем среди лиц, обратившихся за помощью к специалистам первичного медицинского звена [3].

Существенным недостатком самоотчетов, ограничивающим их использование, является низкая валидность в силу недостаточной искренности респондентов [3]. Проблема низкой надежности результатов самоотчетов потребления алкоголя особенно актуальна для стран бывшего Советского Союза [1]. Для оценки надежности самоотчетов потребления алкоголя часто используется прямой биохимический маркер злоупотребления алкоголем фосфатидилэтанола (ФЭ), который обладает высокой чувствительностью и специфичностью [4].

Данные литературы относительно согласованности результатов оценки уровня связанных с алкоголем проблем с помощью ФЭ и инструментов скрининга достаточно противоречивы. Результаты исследования, в котором приняли участие пациенты с острой патологией, находившиеся на лечении в клиниках Москвы, показали, что 33,5 % мужчин и 6,5 % женщин находятся в зоне риска развития связанных с алкоголем проблем согласно тесту AUDIT, при этом у 23,2 % мужчин и 6,3 % женщин уровень ФЭ в крови превышал порог дискриминации между умеренным потреблением и злоупотреблением алкоголем [5]. Концентрация ФЭ в крови тесно коррелировала с результатами самоотчетов потребления алкоголя [11]. В более поздней аналогичной работе установлено, что 66,7 % мужчин и 17,4 % женщин злоупотребляют алкоголем согласно тесту AUDIT-QF, в то время как 48,9 % мужчин и 35,6 % женщин были ФЭ-позитивными [6]. Обнаружена слабая положительная связь между концентрацией ФЭ и количеством баллов согласно тесту [6].

В исследовании с участием молодых ВИЧ-инфицированных женщин, проведенном в Санкт-Петербурге, показана слабая корреляция между концентрацией ФЭ и количеством порций алкоголя, выпитых в течение последних 30 дней согласно самоотчетам [7]. Результаты исследования, в котором приняли участие мужчины с алкогольным поражением печени, показали отсутствие связи между уровнем ФЭ в крови и результатами теста AUDIT [8]. Несмотря на актуальность проблемы, изучение валидности теста AUDIT с помощью современных биохимических маркеров в Беларуси ранее не проводили.

Целью настоящей работы была оценка корреляции концентрации ФЭ в крови и результатов оценки уровня связанных с алкоголем проблем с помощью теста AUDIT.

### Материал и методы

Определена концентрация ФЭ в 136 образцах крови мужчин и 298 образцах крови женщин в возрасте 18—65 лет. Кровь получена из лаборатории медицинского консультативного центра, куда она поступила для рутинного биохимического анализа. Непосредственно перед забором крови клиентам предлагали заполнить опросник AUDIT, состоящий из 10 вопросов. Вопросы 1—3 характеризуют частоту и дозу выпитого алкоголя; вопросы 4—6 диагностируют синдромы алкогольной зависимости (4-й вопрос — утрату контроля за количеством выпиваемого алкоголя; 6-й вопрос — наличие у респондента алкогольного абстинентного синдрома). Вопросы 7—10 выявляют различного рода проблемы, появившиеся у человека в результате злоупотребления алкоголем. Общее количество баллов (5 и более) для женщин и (8 и более) для мужчин свидетельствует о высокой вероятности существования связанных с употреблением алкоголя проблем [3].

Определение концентрации ФЭ осуществляли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ — МС) [9]. Дискриминацию по уровню потребления алкоголя осуществляли согласно следующим пороговым уровням концентрации ФЭ: абстиненты — <0,05 мкмоль/л (36,26 нмоль/мл), умеренно пьющие — 36,27 (217,54 нмоль/мл), злоупотребляющие алкоголем — >0,3 мкмоль/л (217,55 нмоль/мл).

Статистическую обработку данных (описательная статистика, корреляционный анализ Спирмана, дисперсионный анализ) проводили с помощью программы STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Для проверки статистических гипотез о виде распределения применен критерий Шапиро — Уилка. Для описания числовых значений выборочных данных при нормальном распределении использовали выборочное среднее и выборочное стандартное отклонения. Количественные признаки с асимметричным распределением описывали с помощью медианы и процентилей. Анализ различий между независимыми группами проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующей оценкой с помощью критерия Краскела — Уоллиса.

### Результаты и обсуждение

Средняя концентрация ФЭ в крови мужчин составила  $136,42 \pm 19,07$  нмоль/мл, минимальная — 6,28 нмоль/мл, максимальная — 1238,78, медиана выборки — 42,27 [–23,19—146,72] нмоль/мл. Дискриминация по уровню потребления алкоголя с использованием пороговых концентраций ФЭ показала, что удельный вес абстинентов составил 20,59 %; удельный вес умеренно пьющих — 63,11 %; удельный вес злоупотребляющих алкоголем — 16,3 % (табл. 1).

Средняя концентрация ФЭ в крови женщин

составила  $53,9 \pm 6,0$  нмоль/мл; минимальная — 2,91 нмоль/мл; максимальная — 704,33 нмоль/мл; медиана выборки — 24,32 [–16,99—44,07] нмоль/мл. Дискриминация по уровню потребления алкоголя показала, что удельный вес абстинентов составил 41,94 %; удельный вес умеренно пьющих — 54,01 %; удельный вес злоупотребляющих алкоголем — 4,05 % (табл. 2). Гендерный градиент составил: средняя концентрация ФЭ — 2,5, медиана концентрации ФЭ — 1,7, удельный вес злоупотребляющих алкоголем — 4,0.

Средний балл теста AUDIT у мужчин составил  $3,79 \pm 0,33$ , медиана выборки — 3,0 (1/6). Средний балл теста AUDIT у женщин составил  $1,56 \pm 0,12$ , медиана выборки — 1,0 (1/2). Распределение мужчин и женщин по уровню потребления алкоголя согласно общему баллу теста AUDIT оказалось следующим: абстиненты — 17,86 и 26,92 % соответственно, умеренно пьющие — 69,64 и 69,71 % соответственно; злоупотребляющие алкоголем — 12,5 и 3,37 % соответственно (табл. 3). Гендерный градиент результатов теста AUDIT составил: средний балл — 2,4, медиана среднего балла — 3,0, удельный вес злоупотребляющих алкоголем — 3,7. Корреляционный анализ не выявил связи между концентрацией ФЭ в крови и отдельными вопросами, а также общей суммой баллов теста AUDIT (табл. 4).

Таблица 1

#### Дискриминация по уровню потребления алкоголя у мужчин на основании пороговых концентраций ФЭ, нмоль/мл

Группа	Мужчины, %	Среднее	Ст. ошибка	Медиана	Q25	Q75
Абстиненты	20,59	15,67	0,74	16,31	13,43	18,60
Умеренно пьющие	63,11	69,57	5,72	45,70	28,25	97,23
Злоупотребляющие	16,30	546,13	63,54	437,19	307,10	695,56

Таблица 2

#### Дискриминация по уровню потребления алкоголя у женщин на основании пороговых концентраций ФЭ, нмоль/мл

Группа	Женщины, %	Среднее	Ст. ошибка	Медиана	Q25	Q75
Абстиненты	41,94	14,74	0,41	15,41	12,69	18,29
Умеренно пьющие	54,01	50,94	3,06	32,58	26,16	57,73
Злоупотребляющие	4,05	494,08	54,08	562,48	317,11	650,75

Таблица 3

#### Результаты оценки распространенности связанных с алкоголем проблем с помощью теста AUDIT

Группа	Злоупотребляющие алкоголем, %	Средний балл	Ст. ошибка	Медиана	Q25	Q75
Мужчины	12,5	3,79	0,33	3,00	1,00	6,00
Женщины	3,37	1,56	0,12	1,00	1,00	2,00

Таблица 4

**Результаты корреляционного анализа (независимая переменная — концентрация ФЭ, зависимые переменные — отдельные вопросы и сумма баллов теста AUDIT)**

Показатель	Мужчины		Женщины	
	r	p	r	p
Частота употребления алкоголя	0,07	0,634	0,12	0,532
Количество стандартных доз алкоголя в течение одной выпивки	0,05	0,543	0,03	0,765
Утрата количественного контроля	0,01	0,072	0,04	0,721
Алкогольный абстинентный синдром	0,05	0,243	0,05	0,564
Сумма баллов теста AUDIT	0,08	0,653	0,04	0,856

Полученные данные говорят о том, что удельный вес абстинентов, также как и удельный вес злоупотребляющих алкоголем, оцененный с использованием биохимического маркера оказался выше, чем оцененный на основании результатов самоотчетов. Удельный вес абстинентов, оцененный с помощью биохимического маркера, вероятнее всего, завышен, поскольку в настоящее время отсутствует консенсус относительно порога концентрации ФЭ для дискриминации между абстинентами и умеренно пьющими.

Более высокий уровень потребления алкоголя мужчинами обуславливает существование гендерного градиента уровня связанных с алкоголем проблем, величина которого подвержена кросс-секционной вариабельностью [1]. В Беларуси гендерный градиент заболеваемости алкогольной зависимостью и алкогольными психозами составляет 1:4 [2]. Дискриминация по уровню потребления алкоголя с использованием концентрации ФЭ и теста AUDIT показала, что гендерный градиент злоупотребляющих алкоголем соответствует гендерному градиенту эпидемиологических параметров алкогольной зависимости и алкогольных психозов в общей популяции. Достаточно высокий удельный вес злоупотребляющих алкоголем мужчин подчеркивает актуальность проведения мероприятий в рамках государственной антиалкогольной политики.

Известно, что в силу физиологических особенностей (влияние половых гормонов на активность алкогольметаболизирующих ферментов) женщины менее устойчивы по отношению к токсическим эффектам алкоголя по сравнению с мужчинами [10]. Описан так называемый телескопический эффект, который заключается в более высоком уровне алкогольных проблем у женщин при более низком уровне потребления алкоголя [11]. Телескопический эффект проявляется более быстрым развитием у женщин алкогольной зависимости с появлением его

тяжелых осложнений [10]. В ходе настоящего исследования установлено, что гендерный градиент средней концентрации ФЭ и среднего балла теста AUDIT значительно ниже гендерного градиента удельного веса злоупотребляющих алкоголем, что косвенно подтверждает существование телескопического эффекта.

Полученные данные согласуются с результатами исследований, проведенных в России, в которых была показана низкая конкордантность между концентрацией ФЭ в крови и самоотчетами потребления алкоголя [7, 8]. Слабая согласованность между результатами оценки распространенности злоупотребления алкоголем с помощью биохимических маркеров и опросников обусловлена склонностью населения бывших советских республик к занижению уровня связанных с алкоголем проблем в самоотчетах [2].

Таким образом, следует обсудить правомерность экстраполяции результатов настоящего исследования на общую популяцию. Относительно низкая распространенность злоупотребления алкоголем по сравнению с результатами предыдущих работ в какой-то степени может объясняться спецификой контингента, принимавшего участие в исследовании [5, 6, 12]. По всей видимости, большинство клиентов медицинского консультативного центра в силу имеющихся у них заболеваний ограничивали употребление алкоголя. Поэтому экстраполировать полученные данные на общую популяцию можно лишь с достаточной степенью условности.

**В ы в о д ы**

1. Показано отсутствие конкордантности между концентрацией ФЭ в крови и результатами теста AUDIT, что свидетельствует о низкой валидности данного инструмента скрининга злоупотребления алкоголем.

2. Определение концентрации ФЭ в крови является более объективным и надежным

способом диагностики злоупотребления алкоголем, нежели использование опросников и самоотчетов.

3. Гендерный градиент средней концентрации ФЭ и среднего балла теста AUDIT значительно ниже гендерного градиента удельного веса злоупотребляющих алкоголем, что косвенно подтверждает существование телескопического эффекта.

4. Комбинированное применение самоотчетов и биохимических маркеров в диагностике связанных с алкоголем проблем является целесообразным при условии отсутствия диссимуляции вследствие социальной стигматизации злоупотребления алкоголем.

#### Контактная информация:

Разводовский Юрий Евгеньевич — к. б. н., заведующий отделом медико-биологических проблем алкоголизма.

Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси.

Пл. Тызенгауза, 7, 230009, г. Гродно.

Сл. тел. +375 29 943-56-30.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Ю. Е. Р.

Сбор материала: Ю. Е. Р.

Определение ФЭ в крови: А. В. Ш.

Статистическая обработка материала: А. В. Ш.

Написание статьи: Ю. Е. Р.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Global Status Report on Alcohol and Health*. WHO. Switzerland. 2018, 450 p.
2. Разводовский Ю. Е., Орехов С. Д. Скрининг распространенности алкогольных проблем с помощью теста AUDIT. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2004; 4 (8): 28—31.
3. Babor T., Higgins-Biddle J., Saunders J. *The alcohol use disorders identification test*. World Health Organization Department of Mental Health and Substance Abuse. Guidelines for Use in Primary Care. Geneva. 2001, 63 p.
4. Razvodovsky Y. E. Phosphatidylethanol as a marker of alcohol abuse. *Int. Arch. Subst. Abuse Rehabil.* 2022; 4 (1): 1—5.
5. Kabashi S., Vindenes V., Bryun E. A. et al. Harmful alcohol use among acutely ill hospitalized medical patients in Oslo and Moscow: A cross-sectional study. *Drug Alcohol Depend.* 2019; 204: 107588.
6. Jorgenrud B., Kabashi S., Nadezhdin A. et al. The association between the alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) and self-reported alcohol consumption among Russian and Norwegian Medical Patients. *Alcohol Alcohol.* 2021; 56 (6): 726—36.
7. Littlefield A. K., Brown J. L., Di Clemente R. J. et al. Phosphatidylethanol (PEth) as a biomarker of alcohol consumption in HIV-infected young Russian women: comparison to self-report assessments of alcohol use. *AIDS Behav.* 2017; 21 (7): 1938—49.
8. Иконникова К. А., Ерощенко Н. Н., Клименко Т. В. и др. Сравнение результатов теста AUDIT и лабораторного контроля фосфатидилэтанола в крови с целью определения характера потребления алкоголя у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии. *Российский психиатрический журнал*. 2022; 1: 73—80.
9. Шуриберко А. В., Разводовский Ю. Е. Метод определения фосфатидилэтанола в крови. *Академический журнал Западной Сибири*. 2022; 18 (4): 36—42.
10. Nolen-Hoeksema S. Gender differences in risk factors and consequences for alcohol use and problems. *Clin. Psychol. Rev.* 2004; 24: 981—1010.
11. Разводовский Ю. Е. Алкоголизация женщин как атрибут современного общества. *Собриология*. 2018; 2: 67—70.
12. Разводовский Ю. Е. Биохимические маркеры алкогольной зависимости. *Наркология*. 2020; 19 (1): 85—92.

## REFERENCES

1. *Global Status Report on Alcohol and Health*. WHO. Switzerland. 2018, 450 p.
2. Razvodovsky Y. E., Orekhov S. D. Screening for the prevalence of alcohol problems with the AUDIT test. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2004; 4 (8): 28—31. [(in Russian)]
3. Babor T., Higgins-Biddle J., Saunders J. *The alcohol use disorders identification test*. World Health Organization Department of Mental Health and Substance Abuse. Guidelines for Use in Primary Care. Geneva. 2001, 63 p.
4. Razvodovsky Y. E. Phosphatidylethanol as a marker of alcohol abuse. *Int. Arch. Subst. Abuse Rehabil.* 2022; 4 (1): 1—5.
5. Kabashi S., Vindenes V., Bryun E. A. et al. Harmful alcohol use among acutely ill hospitalized medical patients in Oslo and Moscow: A cross-sectional study. *Drug Alcohol Depend.* 2019; 204: 107588.
6. Jorgenrud B., Kabashi S., Nadezhdin A., et al. The association between the alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) and self-reported alcohol consumption among Russian and Norwegian Medical Patients. *Alcohol Alcohol.* 2021; 56 (6): 726—36.
7. Littlefield A. K., Brown J. L., Di Clemente R. J., et al. Phosphatidylethanol (PEth) as a biomarker of alcohol consumption in HIV-infected young Russian women: comparison to self-report assessments of alcohol use. *AIDS Behav.* 2017; 21 (7): 1938—49.
8. Ikonnikova K. A., Eroshchenko N. N., Klimenko T. V. i dr. Comparison of the results of the AUDIT test and laboratory control of phosphatidylethanol in the blood in order to determine the nature of alcohol consumption in patients with alcoholic cirrhosis of the liver. *Rossiyskiy psikhiatricheskij zhurnal*. 2022; 1: 73—80.
9. Shuriberko A. V., Razvodovsky Y. E. Method for the determination of phosphatidylethanol in the blood. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri*. 2022; 18 (4): 36—42. [(in Russian)]
10. Nolen-Hoeksema S. Gender differences in risk factors and consequences for alcohol use and problems. *Clin. Psychol. Rev.* 2004; 24: 981—1010.
11. Razvodovsky Y. E. Alcoholization of women as an attribute of modern society. *Sobriologiya*. 2018; 2: 67—70. [(in Russian)]
12. Razvodovsky Y. E. Biochemical markers of alcohol dependence. *Narkologija*. 2020; 19 (1): 85—92. [(in Russian)]

Поступила 21.02.2023.

Принята к печати 31.03.2023.

<sup>1,2</sup>П. А. СТОЛЯРОВА, <sup>2</sup>Т. А. ИМШЕНЕЦКАЯ, <sup>2,3</sup>Д. Е. АБЕЛЬСКИЙ

## КАРТИРОВАНИЕ ЭПИТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ В НОРМЕ И ПРИ КЕРАТОКОНУСЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ

10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь  
Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь  
ООО «МедВайз» — Центр микрохирургии глаза «ВОКА», Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Установить особенности распределения эпителия роговицы в норме и при кератоконусе посредством картирования эпителия роговицы при помощи оптической когерентной томографии.

**Материал и методы.** Исследование включало 212 глаз (126 человек): 1-я группа (основная) — 176 глаз пациентов (107 человек) с установленным диагнозом кератоконус I—III степени (по Амслеру) и 2-я группа (контрольная) — 36 глаз добровольцев (19 человек) без офтальмологической патологии.

Пациентам выполняли комплексное офтальмологическое обследование, а также оптическую когерентную томографию роговицы с картированием эпителиального слоя на приборе SOCT Copernicus REVO Optopol.

**Результаты.** Установлены статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по всем показателям толщины эпителия между двумя группами, кроме показателя центральной толщины эпителия ( $p = 0,09$ ). Выявлено увеличение толщины эпителия по направлению от верхнего к нижнему сектору в норме и обратное распределение толщины эпителия при кератоконусе. Отмечено истончение эпителия и увеличение разницы в его толщине между секторами роговицы по мере увеличения степени кератоконуса.

**Заключение.** Оптическая когерентная томография является современным, высокоточным и доступным методом измерения толщины эпителия роговицы.

Полученные данные согласуются с данными литературы о толщине эпителия, измеренной при помощи конфокальной микроскопии и высокочастотной ультразвуковой эхобиометрии. Установлено, что для кератоконуса характерно общее истончение эпителиального слоя роговицы в центре и нижнем секторе, в точке минимальной пахиметрии роговицы, а также увеличение толщины эпителия в верхних отделах.

Способность эпителия к ремоделированию подтверждается достоверным снижением толщины эпителия в проекции вершины конуса роговицы. Постепенное увеличение кривизны и нерегулярности роговичной поверхности по мере увеличения степени кератоконуса приводят к значительному перераспределению эпителия, что обеспечивает его компенсаторную функцию.

**Ключевые слова:** оптическая когерентная томография, роговица, эпителий, кератоконус.

**Objective.** To establish the distribution of the corneal epithelium specifics in health and in keratoconus using optical coherence tomography corneal epithelium mapping.

**Materials and methods.** The study included 212 eyes (126 adults), two groups: research — 176 eyes of patients (107 adults) with keratoconus grade 1—3 (Amsler classification), control — 36 eyes of volunteers (19 adults) without ocular pathology. A comprehensive ophthalmological examination was performed, as well as corneal optical coherence tomography with epithelial layer mapping on SOCT Copernicus REVO Optopol device.

The epithelium thickness profiles were compared in the central, upper and lower sectors, at the point of corneal thickness minimum, as well as an indicator of the epithelium thickness difference between upper and lower sectors.

**Results.** Statistically significant differences ( $p < 0,05$ ) were found for all epithelial thickness indicators between two groups, except for the central epithelial thickness ( $p = 0,09$ ). An increase epithelial thickness from upper to lower sectors was established in the healthy corneas, and the reverse distribution epithelial thickness in keratoconus. Thinning and increased difference in epithelial thickness between corneal sectors were noted as the degree of keratoconus increased.

**Conclusions.** Optical coherence tomography is a modern, highly accurate, and affordable method for measuring the thickness of the corneal epithelium.

Our data are consistent with literature data on epithelium thickness measured using confocal microscopy and high-frequency ultrasound echobiometry. It has been established that keratoconus is characterized by a general thinning of the corneal epithelial layer in the center and lower sector, as well as at the point of minimal corneal pachymetry, and an increase in the epithelial thickness in the upper sectors.

The ability of the epithelium to remodel is confirmed by a significant decrease in the epithelial thickness in the corneal cone apex projection. The gradual increase in the curvature and irregularity of the corneal surface as the degree of keratoconus increases leads to a significant redistribution of the epithelium which provides its compensatory function.

**Key word:** optical coherence tomography, cornea, epithelium, keratoconus.

HEALTHCARE. 2023; 7: 63—68.

MAPPING OF THE CORNEAL EPITHELIUM IN HEALTH AND IN KERATOCONUS USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

L. A. Stolyarova, T. A. Imshanetskaya, D. E. Abelski

Изучение кератоконуса не теряет своей актуальности на протяжении двух веков — с момента первого упоминания британским врачом Дж. Ноттингемом в 1854 г. указанной патологии в научном труде «Практические наблюдения за конической роговицей» [1].

Учитывая прогрессирующий характер кератоконуса, усилия ученых и врачей-практиков в мире направлены на его раннее выявление, которое позволяет своевременно начать и наиболее эффективно провести лечение, и соответственно обеспечить длительное сохранение высоких зрительных функций и достойного уровня качества жизни, снизить количество необходимых пересадок роговицы и выход пациентов с кератоконусом на инвалидность [2—4].

Эпителий — наружный клеточный слой роговицы человека, который защищает глаз и находится в непосредственном контакте с внешней средой. Он играет важную роль в поддержании высоких оптических свойств роговицы. Эпителий является активно изменяющимся слоем, поскольку обладает высокой скоростью клеточного деления и благодаря своей способности к ремоделированию поддерживает оптические свойства роговицы, стремится компенсировать все неровности нижележащих слоев роговицы, как возникшие после травм и воспалений, так и после кераторефракционных операций, а также минимизировать изменения поверхности роговицы при кератоконусе [5—9].

Точное, достоверное и воспроизводимое измерение толщины эпителия роговицы позволяет оценить его влияние на ее рефракционную силу, особенно на силу и ось астигматизма, помогает объяснить возможный регресс после кераторефракционных операций [6].

Данные картирования эпителия роговицы при помощи оптической когерентной томографии (ОКТ-картирование) позволяют выявить начальные изменения при кератоконусе еще до того, как эти изменения начнут определяться на кератотопографии [4, 7, 8].

Ранее проведенный I. Jalbert и соавт. гистологический анализ роговиц с кератоконусом показал, что зона максимального истончения эпителия соответствовала участку роговицы с наибольшей кривизной [9]. В указанной зоне наблюдали вакуольную дистрофию и некробиоз отдельных клеток, нарушение целостности базальной мембраны эпителия, неравномерное утолщение боуменовой мембраны, а местами

и ее отсутствие, которое приводит к контакту эпителия и стромы роговицы; в глубжележащей строме — разрывы десцеметовой мембраны и участки потери кератоцитов. Истончение эпителиального слоя роговицы в вышеуказанной зоне обусловлено апоптозом клеток-кератоцитов [10].

Оценка толщины и состояние эпителия роговицы в клинической практике может быть выполнена при биомикроскопии во время осмотра в щелевой лампе, при проведении конфокальной микроскопии, с помощью высокочастотной ультразвуковой биомикроскопии, а также ОКТ.

Биомикроскопия роговицы на щелевой лампе дает ориентировочную и субъективную оценку состояния эпителия, а среди объективных методов исследования наиболее доступным в клинической практике является ОКТ роговицы. В ранее опубликованной работе продемонстрировано высокое качество воспроизводимости и точность исследования роговицы посредством ОКТ в норме и при кератоконусе [11]. В данном исследовании рассматривалось ОКТ-картирование эпителиального слоя роговицы.

Цель исследования — установить особенности распределения эпителия роговицы в норме и при кератоконусе посредством картирования эпителия роговицы при помощи ОКТ.

### Материал и методы

Исследование включало 212 глаз (126 человек), распределенных в две группы: 1-я (основная) группа — 176 глаз (107 человек) с установленным диагнозом кератоконуса I—III степени (по классификации Амслера) и 2-я (контрольная) группа — 36 глаз добровольцев (19 человек) без офтальмологической патологии.

Критериями исключения для обеих групп было наличие любых изменений роговицы, не связанных с кератоконусом, а также инфекционные, воспалительные или аллергические заболевания переднего отрезка глаза, предшествующие хирургические вмешательства на глазном яблоке или придаточном аппарате глаза в анамнезе, а также любые другие заболевания или травмы роговицы.

Пациентам в ходе проведения исследования выполняли комплексное офтальмологическое обследование (визометрия, авторефрактометрия, пневмотонометрия, биомикроскопия

переднего отрезка глаза, непрямая офтальмоскопия глазного дна с бесконтактной линзой 90D, кератотопография на комбинированной топографической системе TOMEY TMS-5 (TOMEY, Япония), а также трехкратное ОКТ-картирование эпителиального слоя на приборе SOCT Copernicus REVO 80 (Optopol, Польша).

По результатам ОКТ-картирования сравнивали показатели толщины эпителия в центральной зоне (диаметром 2 мм), в верхнем (верх.) и нижнем (низ.) секторах (2—5 мм от центральной зоны роговицы), в точке минимальной толщины роговицы (мин.), а также показатель разницы между толщиной эпителия в верхнем и нижнем секторах (Р. верх.-низ.). Минимальную пахиметрию роговицы определяли автоматически, значение толщины эпителия в данной точке определялось оператором. ОКТ роговицы выполняли по протоколу Anterior Radial Wide с дополнительной насадкой-линзой L-CAM, область сканирования — 6×6 мм, (8 меридиональных В-сканов из 2560 А-сканов). Осевое разрешение SOCT Copernicus REVO 80 — 5 мкм. Карта профиля эпителия роговицы получена путем интерполяции профилей толщины эпителия из каждого меридионального поперечного сечения.

Для определения зависимости показателей использовали критерий Манна — Уитни, порогом статистической значимости считали  $p < 0,05$ . Данные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение (SD) с 95 % доверительным интервалом.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью прикладного пакета программ Microsoft Excel 2013 и STATISTICA 10.

### Результаты и обсуждение

В 1-й группе (176 глаз): 30 женщин и 77 мужчин, средний возраст  $28,96 \pm 7,37$  года, острота зрения без коррекции (ОЗ)  $0,38 \pm 0,34$ ; максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ)  $0,71 \pm 0,28$ ; во 2-й группе (36 глаз): 7 женщин и 12 мужчин, средней возраст

$30,02 \pm 4,49$  года, ОЗ  $= 0,98 \pm 0,04$ , МКОЗ  $= 0,99 \pm 0,01$ . Пациенты 1-й и 2-й групп не различались по возрасту ( $p = 0,079$ ) и полу ( $p = 0,89$ ), но статистически значимо отличались по всем другим исследуемым показателям.

В табл. 1 представлены полученные в ходе исследования значения толщины эпителиального слоя роговицы в исследуемых зонах.

При сравнении 1-й и 2-й группы установлены статистически достоверные различия по всем изучаемым показателям толщины эпителиального слоя ( $p < 0,05$ ), кроме толщины эпителия в центре ( $p = 0,096$ ).

Наблюдалось стандартное распределение эпителиального слоя роговицы у здоровых добровольцев, а именно увеличение толщины эпителия с  $57,63 \pm 4,15$  мкм в верхнем секторе до  $60,64 \pm 6,68$  мкм в нижнем. В группе пациентов с кератоконусом отмечалось обратное распределение эпителия, которое не соответствовало распределению эпителия в нормальных роговицах, наибольшие значения толщины эпителия были в верхнем секторе —  $62,11 \pm 5,0$  мкм, далее они уменьшались к центру —  $56,24 \pm 6,16$  мкм и были наименьшими в нижнем секторе —  $55,71 \pm 3,55$  мкм. Если распределение эпителия в норме в основном связано с особенностями компрессии верхнего века и моргательными движениями, то при кератоконусе данная зависимость нарушается ввиду способности эпителия к ремоделированию, а именно способности перераспределяться на участках роговицы с наибольшей кривизной и наименьшей толщиной, которые часто расположены именно в нижних отделах роговицы.

На рисунке (2-я стр. обложки) представлены стандартные карты эпителиального слоя роговицы в 1-й и 2-й группах.

Для более детального изучения толщины эпителия при кератоконусе 1-я группа разделена в зависимости от степени кератоконуса на 3 подгруппы: 1-я (81 глаз), 2-я (74 глаза) и 3-я (21 глаз) в соответствии со степенями кератоконуса. Основные значения толщины эпителия

Таблица 1

Толщина эпителиального слоя роговицы (мкм) в исследуемых зонах

Исследуемая зона	1-я группа	2-я группа	p
Центральная	$56,24 \pm 6,16$	$58,02 \pm 4,26$	0,096
Верхний сектор	$62,11 \pm 5,0$	$57,63 \pm 4,15$	$< 0,05$
Нижний сектор	$55,71 \pm 3,55$	$60,64 \pm 6,68$	$< 0,05$
Мин. толщина	$46,81 \pm 7,16$	$54,05 \pm 4,44$	$< 0,05$
Р. верх.-низ.	$6,45 \pm 5,40$	$3,72 \pm 4,07$	$< 0,05$

роговицы во 2-й группе и подгруппах пациентов с кератоконусом представлены в табл. 2.

При сравнении показателей толщины эпителия во 2-й группе с показателями в подгруппах, соответствующих степеням кератоконуса, только значение толщины эпителия в центре между нормой и I степенью кератоконуса не имело статистически достоверных различий ( $p=0,57$ ), по всем остальным изучаемым показателям различия были статистически достоверными во всех группах по сравнению с нормой ( $p<0,05$ ).

В исследуемых подгруппах отмечали уменьшение толщины эпителия в центре и в нижнем секторе по мере увеличения тяжести кератоконуса. Наибольшее истончение наблюдали в точке наименьшей толщины роговицы: от  $50,07\pm 5,54$  мкм при I степени кератоконуса до  $36,47\pm 6,23$  мкм при III степени; данная зона соответствует «вершине» кератоконуса — участку роговицы с наибольшими значениями кератометрии. И напротив, выявлено увеличение толщины эпителия в верхнем секторе и увеличение значения разницы между верхним и нижним секторами до  $14,62\pm 3,58$  мкм при III степени (по сравнению с  $4\pm 2,54$  мкм при I степени). Постепенное увеличение общей кривизны роговичной поверхности с переходом в следующую степень заболевания приводит к уменьшению центральной толщины эпителия, а нарастание нерегулярности и локальной эктазии вызывает значительное перераспределение эпителия и, как следствие, увеличение разницы между верхним и нижним отделами, значительное снижение толщины эпителия в зоне минимальной пахиметрии.

Полученные данные согласуются с результатами более ранних работ по исследованию толщины эпителия роговицы. Например, в исследованиях, где измерение выполняли при помощи конфокальной микроскопии, средние значения толщины в центре при норме были от 46 до 50,6 мкм [9, 12]. В работах D. Reinstein

и соавт., в которых измерение проводили при помощи высокочастотной ультразвуковой биомикроскопии, значение толщины эпителия в центральной зоне роговицы для нормы составила  $53,4\pm 4,6$  мкм, а при кератоконусе —  $45,7\pm 5,9$  мкм [8, 6, 13, 14]. В этих исследованиях также показано, что эпителий роговицы был более толстым снизу, чем сверху в нормальных роговицах. Однако и метод конфокальной микроскопии и метод высокочастотной ультразвуковой биометрии являются иммерсионными и исключают из измерения толщину прекорнеальной слезной пленки, чем можно объяснить относительно меньшие значения толщины эпителия в данных наблюдениях. Также следует учитывать, что вышеуказанные методы не имеют широкого применения в клинической практике, так как приборы для их проведения являются узкоспециализированными и дорогостоящими, а их выполнение требует определенной подготовки и времени для выполнения.

В работе для измерения толщины эпителиального слоя применяли ОКТ — бесконтактный метод визуализации роговицы с высоким аксиальным разрешением в 5 мкм, и высокой скоростью сканирования, что дает возможность быстро получать изображения высокого качества, а также создавать автоматическое картирование толщины эпителия роговицы. Оптические когерентные томографы широко применяются в практической офтальмологии и, как правило, являются универсальными приборами для сканирования переднего и заднего отрезков глаза.

В исследованиях, где для измерения толщины роговичного эпителия использовалась спектральная ОКТ, показаны значительные различия в профилях толщины центрального и регионарного эпителия между нормой и глазами с первичными и вторичными эктазиями: толщина центрального эпителия в норме в этих исследованиях была в диапазоне от 52 до

Таблица 2

**Толщина эпителия (мкм) в изучаемых зонах роговицы во 2-й группе в зависимости от степени кератоконуса**

Зона	2-я группа	Степень кератоконуса		
		I	II	III
Центральная	$58,02\pm 4,26$	$58,59\pm 5,16$	$55,94\pm 5,43$	$48,24\pm 5,27$
Верхний сектор	$57,63\pm 4,15$	$60,88\pm 4,04$	$61,70\pm 5,06$	$68,38\pm 3,54$
Нижний сектор	$60,64\pm 6,68$	$56,88\pm 4,25$	$54,98\pm 2,59$	$53,76\pm 1,54$
Мин. толщина	$54,05\pm 4,44$	$50,07\pm 5,54$	$46,16\pm 5,97$	$36,47\pm 6,23$
Р. верх.-низ.	$3,72\pm 4,07$	$4\pm 2,54$	$6,89\pm 5,77$	$14,62\pm 3,58$

59,9 мкм, а при кератоконусе — от 48,2±4,1 до 51,9±5,3 мкм, что согласуется с нашими результатами [5, 15—17].

Таким образом, в проведенном исследовании впервые в Республике Беларусь представлены данные о значениях толщины эпителия роговицы у здоровых людей и у пациентов с кератоконусом.

ОКТ является современным, высокоточным и доступным методом измерения толщины эпителиального слоя роговицы. Полученные данные согласуются с данными литературы о толщине эпителия, измеренной при помощи конфокальной микроскопии и высокочастотной ультразвуковой эхобиометрии.

Установлено, что для кератоконуса характерно общее истончение эпителиального слоя роговицы в центре и нижнем секторе, в точке минимальной пахиметрии роговицы, а также увеличение толщины эпителия в верхних отделах относительно нормы.

Способность эпителия к ремоделированию подтверждается достоверным снижением толщины эпителия в проекции вершины конуса роговицы. Постепенное увеличение кривизны и нерегулярности роговичной поверхности по мере увеличения степени кератоконуса приводят к значительному перераспределению эпителия, что обеспечивает его компенсаторную функцию.

Изучение особенностей строения эпителиального слоя роговицы в норме и при различных заболеваниях, а также его изменений после хирургических вмешательств является важным и перспективным направлением современной офтальмологии. Данные, получаемые при оценке толщины и состояния эпителия роговицы, позволяют расширить возможности ранней диагностики различной офтальмопатологии, повышают точность планирования и прогнозирования результатов хирургии переднего отрезка глаза.

#### Контактная информация:

Столярова Любовь Александровна — врач-офтальмолог офтальмологического консультативно-диагностического отделения.

10-я городская клиническая больница.

Ул. Уборевича, 73, 220096, г. Минск.

Сл. тел: +375 17 340-02-51.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л. А. С., Д. Е. А.

Сбор информации и обработка материалов: Л. А. С.

Статистическая обработка данных: Л. А. С.

Написание текста: Л. А. С.

Редактирование текста: Т. А. И., Д. Е. А.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Nottingham J. *Practical observations on conical cornea: and on the short sight, and other defects of vision connected with it.* London: J. Churchill, 1854.
2. Randleman J. B., Dupps W. J. Jr., Santhiago M. R. et al. *Screening for Keratoconus and Related Ectatic Corneal Disorders.* *Cornea.* 2015; 34 (8): e20—2.
3. Bae G. H., Kim J. R., Kim C. H. et al. *Corneal topographic and tomographic analysis of fellow eyes in unilateral keratoconus patients using Pentacam.* *Am. J. Ophthalmol.* 2014; 157 (1): 103—9.
4. Kanellopoulos A. J., Asimellis G. *In vivo three-dimensional corneal epithelium imaging in normal eyes by anterior-segment optical coherence tomography: a clinical reference study.* *Cornea.* 2013; 32 (11): 1493—8.
5. Rocha K. M., Perez-Straziota C. E., Stulting R. D., Randleman J. B. *SD-OCT analysis of regional epithelial thickness profiles in keratoconus, postoperative corneal ectasia, and normal eyes.* *J. Refract. Surg.* 2013; 29 (3): 173—9.
6. Reinstein D. Z., Archer T. J., Gobbe M. *Stability of LASIK in topographically suspect keratoconus confirmed non-keratoconic by Artemis VHF digital ultrasound epithelial thickness mapping: 1-year follow-up.* *J. Refract. Surg.* 2009; 25 (7): 569—77.
7. Kymionis G. D., Portaliou D. M., Kounis G. A. et al. *Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus.* *Am. J. Ophthalmol.* 2011; 152 (5): 748—55.
8. Reinstein D. Z., Gobbe M., Archer T. J. et al. *Epithelial, stromal, and total corneal thickness in keratoconus: three-dimensional display with Artemis very-high frequency digital ultrasound.* *J. Refract. Surg.* 2010; 26 (4): 259—71.
9. Jalbert I., Stapleton F., Papas E. et al. *In vivo confocal microscopy of the human cornea.* *Br. J. Ophthalmol.* 2003; 87 (2): 225—36.
10. Wang Y. M., Ng T. K., Choy K. W. et al. *Histological and microRNA signatures of corneal epithelium in keratoconus.* *J. Refract. Surg.* 2018; 34 (3): 201—11.
11. Столярова Л. А., Имшенецкая Т. А., Абельский Д. Е., Заборовский И. Г. *Пахиметрия роговицы у пациентов с кератоконусом.* *Здравоохранение.* 2021; 7: 55—9.
12. Li H. F., Petroll W. M., Moller-Pedersen T. et al. *Epithelial and corneal thickness measurements by in vivo confocal microscopy through focusing (CMTF).* *Curr. Eye Res.* 1997; 16 (3): 214—21.
13. Reinstein D. Z., Gobbe M., Archer T. J., Couch D. *Epithelial thickness profile as a method to evaluate the effectiveness of collagen cross-linking treatment after corneal ectasia.* *J. Refract. Surg.* 2011; 27 (5): 356—63.
14. Reinstein D. Z., Archer T. J., Gobbe M. et al. *Epithelial thickness in the normal cornea: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound.* *J. Refract. Surg.* 2008; 24 (6): 571—81.
15. Sin S., Simpson T. L. *The repeatability of corneal and corneal epithelial thickness measurements using optical coherence tomography.* *Optom. Vis. Sci.* 2006; 83 (6): 360—5.
16. Prakash G., Agarwal A., Mazhari A. I. et al. *Reliability and reproducibility of assessment of corneal epithelial thickness by fourier domain optical coherence tomography.* *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53 (6): 2580—5.

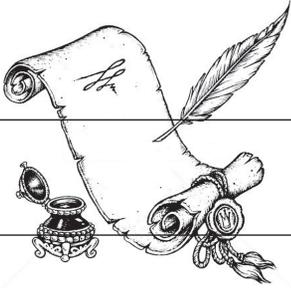
17. Li Y., Tan O., Brass R. et al. Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconic eyes. *Ophthalmology*. 2012; 119 (12): 2425—33.

## REFERENCES

1. Nottingham J. *Practical observations on conical cornea: and on the short sight, and other defects of vision connected with it*. London: J. Churchill, 1854.
2. Randleman J. B., Dupps W. J. Jr., Santhiago M. R. et al. Screening for Keratoconus and Related Ectatic Corneal Disorders. *Cornea*. 2015; 34 (8): e20—2.
3. Bae G. H., Kim J. R., Kim C. H. et al. Corneal topographic and tomographic analysis of fellow eyes in unilateral keratoconus patients using Pentacam. *Am. J. Ophthalmol*. 2014; 157 (1): 103—9.
4. Kanellopoulos A. J., Asimellis G. In vivo three-dimensional corneal epithelium imaging in normal eyes by anterior-segment optical coherence tomography: a clinical reference study. *Cornea*. 2013; 32 (11): 1493—8.
5. Rocha K. M., Perez-Straziota C. E., Stulting R. D., Randleman J. B. SD-OCT analysis of regional epithelial thickness profiles in keratoconus, postoperative corneal ectasia, and normal eyes. *J. Refract. Surg.* 2013; 29 (3): 173—9.
6. Reinstein D. Z., Archer T. J., Gobbe M. Stability of LASIK in topographically suspect keratoconus confirmed non-keratoconic by Artemis VHF digital ultrasound epithelial thickness mapping: 1-year follow-up. *J. Refract. Surg.* 2009; 25 (7): 569—77.
7. Kymionis G. D., Portaliou D. M., Kounis G. A. et al. Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy followed by corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 2011; 152 (5): 748—55.
8. Reinstein D. Z., Gobbe M., Archer T. J. et al. Epithelial, stromal, and total corneal thickness in keratoconus: three-dimensional display with Artemis very-high frequency digital ultrasound. *J. Refract. Surg.* 2010; 26 (4): 259—71.
9. Jalbert I., Stapleton F., Papas E. et al. In vivo confocal microscopy of the human cornea. *Br. J. Ophthalmol.* 2003; 87 (2): 225/36.
10. Wang Y. M., Ng T. K., Choy K. W. et al. Histological and microRNA signatures of corneal epithelium in keratoconus. *J. Refract. Surg.* 2018; 34 (3): 201—11.
11. Stolyarova L. A., Imshenetskaya T. A., Abelsky D. E., Zaborovsky I. G. Corneal pachymetry in patients with keratoconus. *Zdravookhranenie*. 2021; 7: 55—9. [(in Russian)]
12. Li H. F., Petroll W. M., Moller-Pedersen T. et al. Epithelial and corneal thickness measurements by in vivo confocal microscopy through focusing (CMTF). *Curr. Eye Res.* 1997; 16 (3): 214—21.
13. Reinstein D. Z., Gobbe M., Archer T. J., Couch D. Epithelial thickness profile as a method to evaluate the effectiveness of collagen cross-linking treatment after corneal ectasia. *J. Refract. Surg.* 2011; 27 (5): 356—63.
14. Reinstein D. Z., Archer T. J., Gobbe M. et al. Epithelial thickness in the normal cornea: three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J. Refract. Surg.* 2008; 24 (6): 571—81.
15. Sin S., Simpson T. L. The repeatability of corneal and corneal epithelial thickness measurements using optical coherence tomography. *Optom. Vis. Sci.* 2006; 83 (6): 360/5.
16. Prakash G., Agarwal A., Mazhari A. I. et al. Reliability and reproducibility of assessment of corneal epithelial thickness by fourier domain optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53 (6): 2580—5.
17. Li Y., Tan O., Brass R. et al. Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconic eyes. *Ophthalmology*. 2012; 119 (12): 2425—33.

Поступила 23.02.2023.

Принята к печати 28.04.2023.



М. М. ДИТЕРИХС

## ДУША ХИРУРГА (из записок старого врача)

### IV.

Операция решена. Нужно ее произвести. Операция трудная, грозящая опасностью... Хирург направляется к лечебному учреждению и чем больше приближается к нему, тем все настойчивее и упорнее чувствует какую-то неясную истому, неотвязчивое не то утомление, не то желание покоя. Это чувство, как бы усталости, может быть, объясняется тем, что, в сущности, хирург уже пережил эту предстоящую операцию, в мыслях своих он произвел ее уже во всех подробностях и передумал со всеми возможными осложнениями. Когда накануне вечером он ложился в постель усталый, истомленный работой и заботами предшествовавшего дня, то до тех пор, пока не пришел сон он с отчетливой ясностью дум бессонницы обдумывал предстоящую работу, переживал операцию следующего дня, перебирая поочередно каждый из этапов, каждое из возможных осложнений и теперь... он как бы устал от нее.

Но вот и операционная. Перешагнув порог ее, хирург стал другим. Усталости, истомы, как не бывало, и только забота о том, все ли готово, все ли в порядке, занимает его мысль. Затем идет мойка рук — этот едва ли не главнейший фактор успеха последующего течения раны. Щепетильность в этом отношении доходит иногда до смешного. Я знаю близко одного хирурга, который, работая по несколько лет с одними и теми же ассистентами, ни разу не забывает сказать: «Господа, руки мойте на prim'у».

Prima, prima intentio, т.е. первичное, гладкое, ничем не нарушаемое заживление раны — вот идеал стремления современного хирурга, предмет его гордости и превосходства над предшественниками, не имевшими счастья жить в благодатную эпоху асептики. Не получить prim'ы там, где-то было вполне возможно — это *testimonium raupertatis* его организаторских способностей, наглядное свидетельство его недостаточной вдумчивости. Ведь эта желанная prima является результатом напряжения и старания всего персонала операционной от служителя, стерилизовавшего материал и инструменты, фельдшерицы или сестры, вдевавшей нити в иглы, до него самого и его ассистентов-врачей. Малейшая ошибка в системе, минимальная оплошность кого-либо из участников операции и prim'ы уж нет: рана вместо того, чтобы зажить в 6—8 дней, потребует для своего заживания недель и даже месяцев. Весь персонал операцион-

ной должен проникнуться важностью дела, которому он служит: только сознательность, совершенно ясное и точное понимание возможных источников заражения раны и вошедшие в плоть и кровь каждого стремление сделать свое может быть и маленькое дело абсолютно тщательно, по выработанным правилам, может обеспечить хирурга от неудач. Тут недостаточно его собственной доброй воли — тут нужен большой труд воспитания помощников, здесь необходимо духовное единение, основанное на взаимном понимании, доверии и уважении. Но важнее всего, конечно, пример. Если, предположим, низший и средний персонал видит, что хирург оперирует, не снимая с пальца обручального кольца, или что вымытыми для операции руками он поправляет очки, то ясно, что ни о какой асептике со стороны помощников не может быть и речи — все будет делаться спустя рукава, так как главного стимула — убеждения в крайней безысходной необходимости абсолютной чистоты не будет. К величайшему счастью среди современных хирургов подобные примеры встречаются лишь, как большая редкость, и то почти, исключительно среди многочисленных ветеранов, начавших свою оперативную деятельность еще в доасептическое время и уцелевших лишь как пережиток старины. Еще большее счастье составляет то обстоятельство, что в общем животный организм довольно сильно противостоит заражению, и часто даже явные, бесспорные погрешности в смысле асептики исправляются силами самозащиты клеток, тканей и органов.

Но вот руки вымыты. Если нужно, надеты перчатки, колпаки и маски... Хирург входит в операционную. На столе лежит в дивном и мирном сне наркотизированный больной. Дыхание его спокойно, пульс бьется медленно и полно. Тщательный туалет операционного поля, ограничение его стерильными салфетками, еще один взгляд вокруг — все ли в порядке, все ли на местах, и быстрое, уверенное движение ножом начинает операцию. Все вокруг сосредоточило свое внимание, тишина, абсолютное молчание... Лишь изредка позвякивание сменяющихся один за другим стальных, блестящих инструментов, да редкие, ясные, короткие команды: «вытереть, захватить, лигатуру, компресс» ... Вот дошли до места поражения; все притаили дыхание и ждут решения оператора. Поисследовав, он делится в самых кратких словах своим диагнозом и планом дальнейшего со своими

помощниками... и опять начинается мерная, вдумчивая, сознательная работа.

Вот цель операции достигнута, удалено то, из-за чего она предпринималась, создано то, что являлось ее назначением, тщательно восстановлена ближайшая окружность, и у всех отлегло от головы и сердца, все вздохнули свободнее, команды перестали быть такими лаконичными, прислуга сошла со своего места, начались приготовления к наложению повязки и переноске оперированного, единственного человеческого существа, остававшегося безучастным ко всему этому знаменательному акту его жизни. Рана зашита наглухо или дренирована, хирург отходит от стола и идет мыться.

Сколько тут начинается разговоров, как живо идет обмен мнений, впечатлений! Обсуждаются и диагноз заболевания, поставленный до операции, операционные находки, и выполнение операции и прогноз дальнейшего течения. Сколько пищи для ума, какая масса переживаний для сердца, беспредельное поле для научного воспитания и самообразования. Чувство удовлетворения, тихой, спокойной радости овладевает всеми. Усталости нет — она явится потом. А теперь... исполнен долг, оказана рациональная помощь, еще раз отогнан грозный призрак смерти, удовлетворена научная любознательность. Благословенное удовлетворение своею профессией! Благодатная награда затраченным думам и трудам... Глубокое преклонение пред красотой творческого акта...

И действительно часто, очень часто операция красива в полном смысле этого слова. Красива она, как и все другие виды творчества, и по замыслу и по исполнению. План операции, далекий от шаблона, новый, неожиданный для окружающих, созданный применительно к данному случаю, поражающий своею целесообразностью и простотой, изяществом и быстротой техники, отсутствие каких-либо более и менее грубых приемов, непосредственный, очевидный, получаемый тут же на операционном столе успешный результат мероприятия, молчаливо-согласная гармония в работе всех участвующих и, главное, ясное для всех спокойно-изящное преодоление трудностей и опасностей со стороны важнейших систем организма: кровеносных сосудов и нервных стволов — вот главные обстоятельства, придающие опасному акту операции элементы истинной красоты. И право, тот, кто а priori не может себе этого представить, вполне подтвердил бы сказанное мною выше при первом же удачном посещении операционной во время работы. Говорю «удачном», так как, к сожалению, далеко не всегда операция течет быстро, спокойно, красиво. Иногда вся операция от первого разреза кожных покровов почти до конечного шва раны требует такого большого напряжения и со стороны хирурга, и со стороны его помощников, представляет такие большие технические трудности, что зрителю, не участвовавшему своими руками, вчуже все время холодно и страшно.

Таковыми операциями, в противоположность мнению публики полагающей особенно опасными операции в брюшной полости, являются большие операции на шее и лице. Масса больших кровеносных сосудов, малейшее поранение которых дает обильное угрожающее кровотечение, множество нервных путей, один нечаянный укол которых мгновенно отражается на работе сердца и органов дыхания, возможность затекания крови в дыхательные пути и причинения смерти от удушья — все это делает этот разряд операций страшным, опасным, требующим со стороны хирурга громадного напряжения духовных сил, спокойного властвования над душой своей собственной и своих помощников. Все должно слиться в один дух сильный и твердый, в одну волю непреклонную и властную, в одно движение быстрое, умелое, равномерное и совершенно отчетливое.

Хирург должен ясно чувствовать всю головокружительную близость возможной катастрофы, а дрожь его души не должна передаваться его руке: ведь он не может, не должен «обнаружить» перед помощниками ни страха, ни беспомощности: его помощники являются исполнителями его велений, его добавочными руками. Единый дух, единая воля должны направить операцию к благополучному исходу. Ведь если только волнение, сомнение или страх передадутся ассистентам, операция уже быстро и гладко не пойдет, движения рук станут не уверенными и медленными, задержки и ошибки появятся на каждом шагу. Мужество, воля, знание и творческая мощь — вот те стороны души хирурга, которые познаются во время подобных операций. И во всем этом тоже красота, но красота особая — величественная, красота трагедии.

Таким образом, операция является тем фокусом, где преломляется многогранная деятельность хирурга, и где обнаруживается истый хирург. Консервативная хирургическая деятельность выявляет врача, биолога, философа, но истый хирург познается лишь во время операции. Мужество и деятельное спокойствие, непреклонная воля и творческий ум, широта понимания патологии, и остроумие и тонкость в изыскании способов придти на помощь организму, неиссякаемая находчивость и тщательность, изящество и отчетливость техники, и наконец, заботливо-сострадательное отношение к больному — вот черты, обрисовывающие облик истого хирурга, создающие ему репутацию.

23 года прошло с того дня, что я в первый раз попал на операцию д-ра Ч. А. Дю-Буше в Одессе. Но как живы впечатления... Я был предубежден мнением товарищей против него. В операционную попал совершенно случайно... Первые же взгляды, нехотя брошенные на операционный стол, обнаружили такое чарующее изящество техники, что неотвратимо приковали мои взоры к этим ловким рукам, к этому прекрасному лицу, к этим дивным глазам, излучающим ум, знание, энергию... А дальше... развитие хода

операции — трудной резекции желудка, окруженного сращениями с печенью и кишками, обнаружили те качества, о которых сказано выше. Я был пленен, а дальнейшее знакомство лишь усилило и дополнило это первое впечатление и на всю жизнь сделало меня сознательным поклонником этого действительно истого во всех отношениях хирурга. Такого же порядка впечатления получались и от знакомства с такими хирургами, как Г. Ф. Цейдлер, С. П. Федоров, Д. О. Отт, Halsted, Gosset, Tuffier, Kuttner, Roux и многими, очень многими другими. Да, вспоминая милое прошлое юности, прихожу к заключению, что и клиническим-то хирургом меня заставили сделаться вопреки наваянному школою гениального А. О. Ковалевского общепатологическому лабораторно-экспериментальному направлению несравненные операции Н. А. Вельяминова на суставах, где было все, чего можно только требовать от истого представителя хирургии...

Упомянув о технике, нельзя не сказать о ней нескольких слов. Передумывая все виденное больше чем за четверть века врачебной жизни, невольно приходишь к сознанию, что у каждого хирурга, как у пианиста, есть свое туше. Иногда оно — очень мягко, иногда же — неприятно твердо. На мой вопрос: «как у вашего бывшего шефа подготавливается операционное поле?» — мне очень даровитый и теперь с большим местным именем хирург ответил: «прежде всего, у нас операционного поля нет, у нас всегда бивштекс...». Конечно, такое туше далеко не способствует гладкому заживлению ран, и обладатель его обычно не может почитаться «счастливым» хирургом, хирургом с «легкой рукой».

В противоположность приведенной крайности, наблюдаются хирурги, глядя на работу которых со стороны, нередко составляется совершенно неверное представление о том, что им особенно «везет», так как все, попадающие им в руки случаи «чрезвычайно легки» и «не представляют никаких затруднений». Но этот неверный и иногда даже обидный взгляд выносится исключительно благодаря тому, что у них все просто и легко только из-за изумительной технической одаренности.

Необходимо добавить к сказанному, что техника может и не быть красивой, элегантною, но по своему туше она может представлять пример, достойный преклонения и подражания. Таковую, например, я считаю технику незабвенного В. О. Мушинского, глядя на неловкие движения громадных рук которого, все же проносилась настойчивая мысль: «если бы мне лично пришлось оперироваться, то конечно, я просил бы его».

Сделать ни больше, ни меньше, чем нужно, с наименьшим ущербом со стороны организма достигнуть наибольших результатов, применить самый простой, легкий способ, не увлекаясь сложными, производящими лишь на окружающих сильное впечатление

оперативными приемами, не жалеть ни времени, ни труда для возможной тщательности выполнения отдельных мелких этапов операции — долг каждого честного хирурга, подвергающего доверившегося ему больному лишь неизбежному риску. А ведь риск всегда есть, и нет ни одной операции, за исход которой можно было бы поручиться. Случайности и совершенно непредвиденные осложнения всегда возможны, но у хорошего хирурга их меньше, чем у плохого.

Предпринимая операцию, можно лишь с большею или меньшею вероятностью предположить сущность, характер и размеры патологического процесса. Иногда действительность показывает, как значительны неточности нашего суждения о процессе по наружным признакам и, например, такое простое, казалось бы, определение, как величина опухоли, ясно ощущаемой в брюшной полости, часто мало соответствует истине. И как часто во время операции хирургу, наталкиваемому на неожиданность, приходится болеть душой за больного: все расчеты на излечение уступают место сожалению, так как он видит ясно, что зло настолько распространено, что изменения настолько глубоки, что операцией вылечить больного нельзя и в лучшем случае можно лишь облегчить неминуемые страдания и калечество будущего.

Как тяжелы подобные случаи, в особенности тогда, когда они относятся к существам юным, вся жизнь которых еще впереди. Может быть это и нежелательно, но старик, лежащий на операционном столе, производит совсем другое впечатление, нежели юноша или ребенок. Ответственность, которую берет на себя хирург, в последнем случае возрастает до высокой степени, и нет, кажется, ничего на свете, чего бы ни дал оператор за то, чтобы его операция окончилась благополучно и принесла ту пользу, которой все от нее ждут.

Если каждая большая операция является неистощимым источником сильных переживаний, то все же больше всего волнений и толков вызывают те из них, которые врачебная и не врачебная публика оценивает словом «смелые». Нельзя не остановиться на этом последнем термине — «смелый» хирург, «смелая» операция... Я не могу не протестовать против него. Если я говорю о смелом охотнике на диких зверей, о смелом исследователе неизведанных горных вершин, то я понимаю под этим человека, который действительно смел: бросает вызов опасностям, подвергая им свою собственную жизнь, на что имеет полное, неотъемлемое право, но «смелый» хирург играет «чужою» жизнью, а не своею и поэтому термин «смелый хирург», по моему глубокому убеждению, не положительное качество, не похвала, не заслуга. Хирург должен быть не смелым, а не пугающимся, мужественным — вот то качество, которое гарантирует больному благополучный выход из опасного положения и позволяет оператору быть достойным представителем большой хирургии, где опасности на

каждом шагу, и каждое неудачное движение ножом или недочет в работе инструмента без спокойного мужества может принести непоправимые беды.

Это было в 1896 году. Я проходил весенний семестр в Женевском университете. С очень большими затруднениями протекавшая операция удаления желчного пузыря приходила к концу. Оставалось заложить тампоны и зашить брюшину, мышцы и кожу. Оператор профессор Girard, один из виднейших хирургов-пластиков Европы, передал заканчивание операции своим помощникам и сам пошел мыть руки в соседнюю комнату. В это время раздался вдруг возглас ужаса наркотизатора: «сердце не работает, остановилось, но больная еще дышит». (Остановка сердечной деятельности во время наркоза представляет из себя самое страшное и к тому же наименее поддающееся нашим мероприятиям осложнение).

И все заметалось... забыли о ране и бросились кто за шприцом и камфарой, кто за электрической машинкой, кто еще за чем... Поднялась сумятица, все заговорили сразу, засуетились... Это услышал Girard. Быстро войдя в операционную, окинув все взглядом и сразу поняв, в чем дело, он резко топнул ногой и властно скомандовал: «Все на свои места. Полное спокойствие. Искусственное дыхание». (Последнее с целью внутреннего массажа сердца усиленным накачиванием в него венозной крови). И все, услышав этот властный окрик мастера, мгновенно пришли в себя, почувствовав в нем силу, знание и непоколебимое мужество. Несколько энергичных движений по Сильвестру не дали желанного результата: сердцебиения не восстановились... Тогда Girard бледный, но спокойный, в одно мгновение проделал ножом ход через грудобрюшную преграду, пройдя для этого через незащищенную еще рану, введенной в него рукой захватил сердце и произвел несколько ритмических сжатий. Больная этим была спасена... Рассказанный случай особенно запечатлелся в моей памяти, так как это был первый виденный мною пример прямого массажа сердца, спокойно и мужественно примененный в грозную минуту смертельной опасности.

В 1902 или 1903 году в Одесской больнице шла экстирпация почки. На ножку, с целью зажать ее кровеносные сосуды, был наложен зажим. Почка отрезана. Приступлено к перевязке сосудов ножки лигатурами. Вдруг вся глубокая операционная рана наполнилась кровью, которая бурным и мощным потоком вырывалась из перерезанных почечных кровеносных сосудов: очевидно зажим (клемм) соскочил со своего места, и культя ножки выскользнула из него в глубину. Страшнее, опаснее именно этого осложнения операций я и до сих пор, пожалуй, не могу себе представить.

Оба ассистента замерли в ужасе. Оператор, по моему глубокому убеждению, один из лучших хирургов Европы, ныне работающий в Париже, а тогда ор-

динатор Одесской городской больницы, уже упомянутый мною Ч. А. Дю-Буше, без малейшего смятения на своем прекрасном, но резко побледневшем лице, без единого момента промедления или нерешительности прижал левой рукой аорту и нижнюю полую вену к позвоночнику (как это легко теперь сказать). Кровотечение остановилось. Излившаяся кровь удалена из раны. Тогда, работая правой рукой с помощью ассистента, он наложил зажим на артерию. Затем была схвачена и прижата пальцами ассистента полая вена; на слишком коротенькое для наложения лигатуры начало почечной вены наложены пристеночные швы, закрывшие отверстие в полой вене, перевязаны еще более мелкие сосуды, туалет мочеочника и операция совершенно благополучно доведена до успешного конца. Все эти необычайно трудные моменты были проделаны так величественно спокойно и так размеренно методично, что присутствовавшие на операции врачи не хирурги не поняли полностью всей головокружительной опасности, всего этого изумительного мужества и присутствия духа и только спрашивали потом ассистентов: «отчего вы все так ужасно побледнели».

А Н. А. Вельяминов при повреждении сонной артерии с яремною веною при удалении гортани... А Г. Ф. Цейдлер во время кровотечения из случайно поврежденной ткани печени, вернее, из большой ветви воротной вены... А А. А. Троянов при повреждении подвздошных артерии и вены при удалении громадной опухоли таза, а многие и многие другие, которых мне приходилось видеть — все это достойнейшие образцы беспримерного мужества и несокрушимого присутствия духа.

Да, мужество и умение внушить его своим помощникам и сотрудникам составляют завидные и необходимые черты души хирурга. Стоит ему потерять их — и он должен отказаться от оперативной деятельности, ему уже не удастся благополучно проходить по перекинутому над пропастью опасностей канату.

## V.

Если рассматривать операцию, как повреждение тела больного, предпринятое по взаимному соглашению врача и пациента в целях восстановления здоровья последнего, то, несомненно, при этом акте обе стороны являются обязанными одна по отношению к другой. Об обязанностях пациента по отношению к врачу говорить здесь не приходится, хотя тут можно было бы сказать много интересного и поучительного. Не будем также касаться юридической ответственности хирурга перед больным и его близкими, так как это специальная сфера и нужна особая компетентность, чтобы критиковать существующие законоположения, не удовлетворяющие, кстати сказать, своему назначению ни в одной стране. Но считаю своим долгом сказать о той чисто моральной ответственности, которую несет на себе хирург, взявший на себя

тяготу оперативного лечения больного. Эта моральная ответственность действительно крайне тяжела. Тяжесть ее значительно усугубляется тем обстоятельством, что она учитывается не только по отношению к больному, его близким и обществу, но что хирург отвечает еще и, главным образом, перед самым страшным и неумолимо-беспощадным судьей — своею собственною совестью, отличительное свойство которой — судить человека именно тогда, когда он меньше всего способен постоять за себя и подыскать для себя оправдания.

В ту минуту, когда сваленный усталостью и дневными заботами, рассеивавшими его и не оставлявшими ему времени для интимной, продолжительной и откровенной беседы с совестью, хирург ложится, чтобы набраться сил на завтра для новых трудов и забот, из мрака ночи, в его усталом, вяло работающем мозгу появляется этот неподкупный, суровый судья и начинает судить, так как никогда посторонний судить не может. И сколько бы сознание ни говорило, что долг исполнен честно, что сделал ты что мог, что взятые на себя обязанности выполнил строго и по правилам науки, расследования и суда совести не избежать и усыпить ее не так просто... Шаг за шагом в мельчайших подробностях восстают пред мысленным взором все этапы с момента встречи с больным: диагноз, показания к операции, подготовка к ней, основной план ее, мелочи ее производства, возможности, предвидеть неудачи, осложнения, трудности все перебирается, обдумывается, обсуждается. Суд этот тем более тяжел, мучителен, что он тут же сопровождается пыткой и казнью. Суд людской однократен, скор и милостив; суд совести бесконечно повторяем, почти не прерываем и совершенно беспощаден. И чем больше доверия было оказано хирургу, тем больше мучений переживает он. Может быть, все обойдется благополучно, и операция увенчается успехом, но уже заранее, пока это выяснится, душа хирурга терзается сомнениями, и даже небольшие отклонения от ожидавшегося хода операции или течения первых дней послеоперационного периода являются для нее моментами самых мучительных переживаний.

В подобные минуты тяжелой ревизии своей деятельности своею собственною совестью невольно завидуешь представителям других творческих профессий — у них значительно менее ответственный материал, гораздо более наглядная возможность учесть правильность своих расчетов, поступков и техники выполнения продуманного плана, и поэтому совесть их может быть несравненно покойнее.

Особенно мучительной ответственность за больного и операцию становится тогда, когда дело касается человека, ищущего во время полного, казалось бы, здоровья поправить известные недочеты в организме. Так, например, перенеся благополучно 3—4 припадков аппендицита, больной, желая освободить-

ся от возможных повторений припадков и сопряженных с ними опасностей является, наружно здоровый, для операции а фroid; или же носитель не ущемлявшейся и не причинявшей серьезных неудобств грыжи желает подвергнуться радикальной операции закрытия грыжевых ворот — в подобных случаях малейшие неудачи ложатся тяжелым гнетом на душу хирурга. Тут больной пришел к хирургу на своих ногах и по своей доброй воле, с улыбкой обсуждал условия операции, не неотложной, не вызванной грозною необходимостью момента, а операции, которой от него требовало собственное благоразумие и советы домашнего врача, родственников и друзей. Самая незначительная неудача в подобных случаях оставляет после себя в памяти больного и его близких неприятное сознание неудовлетворительности хирургии, а для хирурга это больнее всего, так как истый, беззаветно преданный своей науке хирург скорее мирится с указаниями на его личные недочеты, чем с огульным обвинением «хирургии». Это — в случаях небольших неудач (например — нагноения раны), если же случай, к несчастью, окончится серьезным осложнением: смертью или калечеством (как, например, каловый свищ), то хирург безутешен.

Беспредельно легче примиряется оператор с неудачами, следующими за воздействиями в тяжелых, заведомо обреченных на гибель случаях, например, прободного воспаления брюшины, когда весь живот оказывается полным гноя. Ведь тут надеяться на операцию, как средство по правилу дающее выздоровление — невозможно. Оперировать потому, что этим даешь больному хоть какие-нибудь шансы выздороветь и, хотя шансы эти и очень малы, но все же иногда операция спасает жизнь. Лишить больного хотя бы слабой надежды на спасение нельзя, и поэтому предпринимается операция, заранее приготовив себя к возможности неудачи и рассчитывая на успех, как на бесконечно ценный, неизъяснимо дорогой подарок судьбы. В этих случаях тихая грусть, сожаление о недостаточном могуществе наших мероприятий, заставляет особенно бережно и заботливо сохранять угасающие силы отравленного и усталого сердца несчастного страдальца, которому операция в худшем случае все же значительно облегчает мучения последних дней и часов. Между этими двумя крайними полюсами располагается громадная масса переживаний как следствие операции по самым разнообразным поводам сопровождающихся, конечно, то удачами, то более или менее серьезными неудачами.

Неудачею хирург считает, разумеется, не только смерть больного. Смерть оперированного — это самое грозное бедствие, какое только может свалиться на душу хирурга. Гибель больного на операционном столе — это трагедия, которая многих сознательных и дельных хирургов иногда совершенно выводит из строя и лишает работоспособности на продолжительный срок. У меня был товарищ, человек по своему

происхождению и воспитанию совершенно не склонный к сентиментальности, который после неожиданной, совершенно нелепой смерти молодого существа от остановки сердца во время операции, месяца три не только не мог взяться за нож, но не находил сил подойти к операционной. Только любовно-доверчивое отношение пациентов и товарищей-хирургов мало по малу восстановили его душевное равновесие. Да один ли он таков... Говорю уверенно, сердце хирурга, стальное в минуту грозной опасности, в часы послеоперационных переживаний становится мягким воском на всю жизнь хранящим отпечатки своенравно-прихотливых узоров хирургической деятельности. Да, прав, тысячу раз прав товарищ Е. Г. Крамаренко, говоря, что хирург умирает с каждым своим пациентом. И это все в тех случаях, когда совесть хирурга абсолютно чиста, когда она не может признать за собой ни малейшей вины. Ну, а если совесть его укажет ему на промах, ошибку, недосмотр... Примеры профессора Коломнина в Петербурге, доктора Лебедева в Москве и других, менее известные, ясно говорят нам, чем кончается дело в подобных случаях — смерть оператора почти непосредственно следует за смертью оперированного и хирург добровольно расплачивается жизнью за жизнь за свою невольную ошибку или роковую оплошность.

Но несравненно чаще смерти хирургу приходится переживать неудачи может быть и более мелкого калибра, но также чрезвычайно тягостные и мучительные. Рана нагноилась, швы разошлись, и не только успеха от операции нет, но еще и нужно лечить нагноение долгие недели и месяцы. Больной на продолжительное время лишается работоспособности и заработка, а у него семья, дети. И ведь только оператор, один оператор несет за все это ответственность, хотя возможно, что он виноват во всем этом меньше всех и всего.

Один из товарищей по работе переживал много тягостных дней после того, как его больной, так называемый «культурный» человек с высшим образованием, после операции радикального грыжесечения, для уменьшения чувства жжения в свежей ране, поливал ее обильно грязною водою растаявшего льда из, конечно, далеко не стерильного резинового пузыря, положенного на повязку персоналом учреждения. Больной руководствовался, по его словам, тою мыслью, что положенная в повязку вата профильтрует воду и лишит ее бактерий. На моих глазах другой товарищ явился жертвою совершенно незаслуженных попреков и оскорблений — его больной, учитель французского языка гимназии, после операции удаления катаракты на правом глазу, вопреки уговорам и оператора, и персонала лечебницы хранить нерушимый абсолютный покой, встал и начал переставлять свою кровать. Конечно, для больного результатом была потеря глаза, для врача же полная чаша горьких мук и тяжких обвинений.

Вообще нужно сказать, что с больными, претендующими на известные знания в медицине (а кто же не чувствует себя компетентным во врачебной науке?) гораздо труднее, чем с простым человеком, являющимся обычным контингентом больниц и госпиталей. Эти, не претендующие ни на какое знание люди относятся с таким доверием к словам оператора, что можно быть покойным за точное выполнение предписаний. Мне всегда казалось, что это происходит, главным образом потому что, решаясь на операцию, такой человек как бы обрекает себя на гибель и смотрит на выздоровление после нее, как на желанный, но нечаянный дар providения и своего хирурга. Об этом можно судить по тому чувству благодарности, которое сквозит и в выражении глаз, и в словах больного, — такие слова и выражения встречаются чаще всего, как это ни странно на первый взгляд, либо у простых, безыскусственных, либо у высококультурных, истинно интеллигентных натур.

К числу неудач оперативной деятельности нужно отнести еще быстрые возвраты после удаления злокачественных новообразований и распространения этого процесса после паллиативных хирургических мероприятий. Назвать это неудачей в прямом смысле этого слова нельзя, но переживать подобные случаи тяжело. Вообще нужно сказать, что злокачественные новообразования — крест хирургов. Крест они потому, что помимо сравнительно малой успешности лечения и трудности оперативного вмешательства приходится еще считаться с удивительно малорациональными взглядами публики на это заболевание.

Здесь мы встречаемся, главным образом, с двумя совершенно противоположными отношениями. К первой категории больных нужно отнести редкие, правда, случаи, когда больной недоверчиво относится к распознаванию у него ракового новообразования. Если такой больной даже и поверит хирургу, что его маленькая, едва прощупываемая, безболезненная и покрытая нормальными покровами опухоль — рак, то все же в его представлении она не будет тем раком, о котором он читал, слышал или который он даже видел: развороченная язва, покрытая грязным гнилостным распадом и издающая отвратительный приторно-тошнотворный запах. Его рак непременно должен быть каким-то благоприятным, «не злокачественным», особым, или же — он просто врачу не поверит и будет думать о вполне доброкачественной опухоли, никогда не забуду возмущения одного своего товарища, когда он через 6 месяцев после паллиативной операции врач по профессии погибает от своей болезни, успев за это время жениться и привести свою молодую жену в положение. «Ведь он же знал, что у него рак, ведь он же понимал, какая операция ему сделана, ведь он должен был сознавать, что он обречен на гибель, так как же он смел...». А смел этот больной потому, только, что вопреки долженствовавшим у него быть знаниям и науке, твердо

полагал, что его рак исключительный, особенный, не как у других.

С другой стороны, на каждом шагу встречаются больные, склонные видеть неизлечимый, быстротечный рак в заболеваниях даже ничего общего вообще с новообразованиями не имеющими. Какое-нибудь воспаление лимфатической железы, грыжа, флегмона или даже просто экзема из-за расширения вен на нижней конечности приводит их в страх, наполняет все их существо безысходным ужасом перед раком и перед неминуемой гибелью. Большинство больных относится или к одной, или к другой категории, промежуточной группы, т.е. людей, сознательно относящихся к этому заболеванию сравнительно мало, а это делает задачу лечения и помощи при новообразованиях очень трудной с моральной стороны. Вот поэтому-то случаи подобных опухолей, сопровождающихся иногда быстрым возвратом или же усиленным ростом после операции, доставляют хирургу очень много забот и огорчений и часто портят ему репутацию. Но оперировать раковых больных нужно, ибо пока у нас нет еще других средств бороться с этим ужасным бичом человечества. Несомненно, что наука скоро найдет более верное средство против новообразований, чем нож, но пока приходится, закрывая глаза на встречающиеся неудачи, предпринимать операции, так как иногда (и даже далеко нередко) они все же дают вполне благоприятные результаты, в особенности в ранние периоды развития этой болезни.

Далее в некоторых случаях невозможно избежать необходимости оперировать в непривычном месте со случайными помощниками, привыкшими к совершенно другим приемам, требованиям, воззрениям. Конечно, в этой обстановке неудачи становятся более возможными и тягость переживания их усугубляется жалобами самолюбия привыкшего к успеху оператора. Считаю нужным об этом упомянуть в виду частого желания больных, а еще чаще их родственников, создать наилучшую обстановку для операции. С этой целью они приглашают не одного хирурга, а нескольких, которым и поручают произвести операцию совместно. На основании своего опыта, могу категорически сказать, что разложение ответственности на нескольких лиц, всегда ведет к ущербу дела и пословица «у семи нянек — дитя без глаза» — вполне оправдывается в этом случае. Сопредседать, консультировать можно с кем угодно и как угодно, но операция должна быть на полной ответственности одного единственного лица.

Итак, неудачи, как и ошибки, всегда возможны, ведь не ошибается только тот, кто ничего не делает, но какую бесконечной тяжестью ложится все это на душу хирурга. И непременно нужно прибавить, что эти переживания с годами не только не теряют в остроте, но, наоборот, пожалуй, еще обостряются. Старый хирург на них реагирует так же, как и молодой,

но только старому они еще обиднее, тяжелее, мучительнее...

## VI.

Операция благополучно окончена. Больной в последней стадии наркоза, в так называемом периоде пробуждения, перенесен в хорошо согретую постель и предоставлен полному покою и медленному пробуждению. Для хирурга этот заключительный акт операции начинается собою новый ряд забот, волнений и тревог. Поправится ли больной, перенесет ли он благополучно оперативное вмешательство, выдержит ли его сердце пережитое сильное испытание, не наступят ли всегда возможные осложнения в виде воспаления легких, не разовьется ли воспаление брюшины после операции в полости живота... словом нет такой большой операции, которая не вселяла бы в душу хирурга большего или меньшего беспокойства и забот за исход вмешательства и участь оперированного. И эти беспокойства, и заботы не тянутся, как обычно принято думать, лишь первые 3—5 дней. Нет, они, в сущности, продолжают до момента выписки больного из больничного учреждения. Все время, пока больной находится под наблюдением врача в послеоперационном периоде вплоть до выписки его из больничного учреждения, хирург является ответственным за малейшее событие в его жизни.

В обыденной жизни каждый подвержен встречающимся на каждом шагу случайностям, в которых никто не является виновным. В послеоперационном же периоде наблюдается как раз обратное: всякая случайность считается недосмотром хирурга, за который он должен отвечать и даже жестоко платиться. А ведь случайностей так много и вряд ли значительная часть их подлежит предвидению хирурга и его власти устранить или предупредить их. Температура у оперированного повысилась — откуда? Виноват ли в этом кишечник, не начинается ли пневмония, нет ли инфекции раны? У самого хирурга кошки начинают скрестить на сердце, а тут еще расспросы со стороны больного, его близких. Тяжело, очень тяжело. И сколько бы ни твердила совесть хирурга, что все сделано хорошо, чисто, рационально, какое-то внутреннее беспокойство, я сказал бы, особая «нежность» к своему больному заставляет все время думать о нем, окружать его тщательными заботами и разумным уходом.

Мы сидели на террасе Palmengarten'a во Франкфурте на Майне. Лето было в полном разгаре. В саду так славно дышалось прохладой после утомительно знойного дня. Предстоял в 6 часов концерт прекрасного симфонического оркестра под управлением О. Fried'a. Анонсирована была чудная, дивная 9 соната Бетховена. Почему-то концерт был неожиданно перенесен на 7 часов. Мы с волнением предвкушали ожидающее нас наслаждение. Все были веселы, беззаботны. Но пробило 7 часов. И. И. Греков, уже тогда один из виднейших русских хирургов, вдруг вскочил,

как ужаленный. «Вы тут оставайтесь, а я сейчас...» и помчался. Через реку, через весь большой торговый город в Saxenhausen, где в чужой клинике лежала раньше им оперированная больная. Его больная... разве можно ее оставить без вечернего посещения. Семья, друзья, вечер, концерт... все пустяки, когда нужно навестить больную.

Послеоперационный уход является одной из самых важных задач некоторых отделов оперативной хирургии. Так, например, при так называемых резекциях суставов, т.е. при операциях удаления головки кости, составляющей часть сустава, послеоперационный уход является иногда едва ли не равнозначим самой операции для окончательного ее результата. Только вовремя начатое и настойчиво и разумно проводимое послеоперационное упражнение в движениях может дать вновь сформированному, например, локтевому, суставу ту подвижность, которую впоследствии больной будет благословлять, так как она мало чем будет отличаться от бывшей раньше в здоровом суставе. И таких примеров очень много.

Да и в других отношениях послеоперационные заботы и уход являются в высшей степени важным и ответственным долгом хирурга. Никогда тут нельзя переусердствовать: ослабленный предшествовавшей болезнью и оперативным вмешательством организм часто является настолько утратившим обычную жизнеспособность, что даже давление скомкавшейся складки простыни легко вызывает быстрое образование пролежней. Затем такие обыденные вещи, как напоить больного, накормить его, позаботиться о действии кишечника, обеспечить больному сон — все это заботы, правильное выполнение которых, безусловно, лежит на хирурге и которые требуют от него неусыпной бдительности.

Дальше, уход за больными, находящимися без сознания и в силу этого не могущими заявить о своих потребностях — дело очень серьезное, которое требует от хирурга строгой и рациональной системы воспитания низшего и среднего медицинского персонала. Последняя категория больных производит особенно тягостное впечатление и заботы о них как-то инстинктивно удваиваются сами собой со стороны всех окружающих. Никогда не забуду нашего милого Маповрама. Это был мальчик лет 16, савояр, почти ни слова не говоривший по-русски, который сейчас же по приезде в Россию заболел острым гнойным воспалением левой бедренной кости и ее костного мозга. Доставлен он был в больницу в бессознательном состоянии, совершенно походившим на тиф. И вот, в бреду, он своим звучным, мелодичным голосом пел наивную песенку, припев которой, насколько я помню через 19 лет, был таков:

*«Ma pauvre ame est pleine  
D'un mortel souci,  
C'était bien la peine  
De l'aimer ainsi...».*

*(Моя бедная душа полна  
Смертельной заботы,  
И нужно же было  
Так ее любить...).*

(Перевод автора)

Безостановочно в течение долгих часов и дней пел наш милый Рене свою «Ma pauvre ame...» и вот и прозвали его больные — соседи по койке и прислуга «Маповрам». Болезнь приняла, несмотря на сравнительно рано произведенную обширную операцию, злокачественное течение, появилось общее заражение, что сказывалось периодическим образованием все новых и новых гнойных очагов, а каждое такое поступление микробов и их токсинов в общий поток крови вызывало бессознательное состояние, бред и пение «Ma pauvre ame...»

Была чудная весна... распускаящиеся кусты сирени широким потоком вливали свой сладкий аромат в обширные палаты больницы, природа ликовала, все радовалось той безотчетной радостью возрождения жизни, которое приносится весной; и на этом светлом фоне пение Савояра, смешиваясь со щебетом птиц и запахом сирени, производило жуткое ощущение несправедливости и жалости к маленькому птенчику, выпавшему из своего родного гнезда, которому и голодно и холодно. Нужно было видеть, с какою нежною лаской ухаживали за мальчиком окружающие взрослые люди, сколько доброты и ласки было в каждом движении, в каждом приеме. С такою мягкою горечью докладывал служитель: «Маповрам опять запел...» и все понимали, что это значит. Заботы удваивались, и не было, кажется, человека, который бы так или иначе не помогал отогнать упорно стоявшего над мальчиком призрака смерти. Через 8 недель мальчика не стало, но и их он прожил, вероятнее всего, исключительно только благодаря неусыпному уходу и персонала и соседей по палате. И долго еще, входя во двор больницы, невольно прислушивались, не раздастся ли нежное, наивное, так глубоко запавшее в душу «Ma pauvre ame...». Еще раз правда, что «хирург умирает с каждым своим больным».

В особенности много забот создают оператору не сами больные, а их близкие. Каждая жалоба еще не вполне пришедшего в себя после наркоза оперированного, находящегося в хлороформном похмелье приводит их в страх и трепет. Они начинают суетиться, нарушать распоряжения и надоедать персоналу, обвиняя его в холодности, неотзывчивости и даже жестокости. Больной испытывает жажду, дать пить чрезвычайно часто значит вызвать приступы мучительной рвоты, — и вот на этой почве выходят далеко не редко конфликты и часто неудовольствия. Оператор и персонал пить не позволяют, родные и близкие, исполненные неразумной жалости, либо самовольно дают воды, либо своими сожалениями и необдуманными словами участия еще больше разжигают жажду больного.

По отношению к взрослым оперированным еще полбеда, но с детьми просто беда — их матери нередко не хотят слушать никаких уговоров и доводов, а удалить их нельзя. Вообще нужно сказать, что, встретив разумную мать, преклоняешься перед ней и на всю жизнь сохраняешь к ней чувство уважения и благодарности. На глазах моего товарища протекал исключительно тяжелый случай: девочка 14—15 лет на 5-й день тяжелой, мало внушавшей надежды на выздоровление, операции, обнаружила явные признаки внутренней непроходимости кишок. У бледной, истощенной, резко ослабленной больной живот сильно вздулся, пульс участился и ослабел, появилась каловая рвота, газы перестали отходить... Хирург сказал матери, что нужно сделать новую операцию. Мать подняла глаза вверх, на минуту сомкнула веки и спросила: «Думаете ли вы, что операция ее спасет?». — «Спасет или нет — не знаю, но она, несомненно, даст ей шансы на спасение». — «Хорошо, я знаю, что вы сделаете все, чтобы спасти ее. Я сама ей скажу об этом». Подошла к кровати, глядевшей на нее мучительно испытующим взглядом дочери и спокойно, вдумчиво и внушительно сказала ей: «Эличка, N. N. говорит, что необходимо сделать операцию — ведь ты будешь умницей. Да, моя детка? Ведь господь и N. N. спасут тебя...». И только... Операция была произведена, и девочка выздоровела. Сколько тут величавого самообладания, какая ясность души и как много доверия хирургу. Такое отношение матери не забывается, оно дороже всяких наград. Но такое отношение куда как редко. Значительно чаще родители не только не могут успокоить детей, но, наоборот, передают им, конечно, неумышленно, свое беспокойство, волнение и слезы.

Постоянно приходится слышать, что у хирурга должны быть железные нервы. Да, если бы они действительно были из железа, жизнь практикующего хирурга была бы значительно легче. Но в том-то и беда, что нервы их не только не из металла, но, наоборот, они из изумительно чувствительного материала, и только выработанная опытом сила воли, непреклонное сознание своего долга и обязанностей, твердое и ясное понимание всей важности своих поступков и слов заставляют сознательного врача, и особенно хирурга, придавать своим нервам на глазах больного железную крепость. Одному из моих близких друзей пришлось оперировать и вести очень печальный случай: сын врача, прелестный мальчик 10 лет, попал под вагон трамвая. В больницу был привезен окровавленный, израненный комочек без каких бы то ни было признаков сознания; пульс еле бился, дыхание было порывисто и совсем поверхностно. При ближайшем осмотре оказались глубокие раны головы и повреждение туловища, ног и рук. Все бы это ничего, — но у мальчика было кроме того совершенно обескровившее его кровотечение из уха, носа и рта в силу перелома оснований черепа,

т.е. едва ли не самого тяжелого травматического повреждения.

Пострадавший мальчик был оперирован: раны зашиты и дренированы, введены тампоны в ухо и нос, наложены повязки на конечности и туловище. И вот наступили тяжелые часы и дни для бесконечно любивших мальчика родителей и для хирурга. Не только приходилось со страхом ожидать роковой развязки этого крайне тяжелого повреждения, но еще и всячески поддерживать бодрость и надежду в потерявшем от горя мыслительную способность отце, далеко незаурядном враче-хирурге. Безысходно тяжело было глядеть на родителей, но жаль было смотреть и на пользовавшего хирурга, — было больно видеть, как при выходе из палаты пострадавшего ребенка, где почти бессменно дежурил отец, мгновенно маска спокойствия и надежды сменялась выражением безнадежной тревоги. Какие тут железные нервы... если и есть у хирурга что-либо из железа, так это его воля и сознание долга. А минуты, что вы проводите у постели больного, приговоренного к безусловной смерти после оказавшейся бессильной спасти операции!..

Разве не проникает непосредственно в душу этот беспомощный взгляд жадно ищущих ободрения глаз страдальца... И чего вам стоят слова надежды, произносимые тоном, вливающим бодрость в истомленное сознание больного. Ведь каждый хирург непрестанно помнит, что он, и только он один, является для оперированного источником надежд, упований и спасения, что каждый его взгляд и каждое слово несут с собой либо бодрость, надежду и жизнь, либо безысходное отчаяние и смерть. Тут действительно нужно железное умение владеть собой, своей мимикой и голосом.

Это тем более важно, что дух неразрывно связан с телом, и состояние одного полностью отражается на состоянии другого: у больного, потерявшего надежду на выздоровление, нельзя ждать заметного возбуждения целительных, восстанавливающих сил организма. А ведь нужно, безусловно, нужно помнить, что всегда и во всех случаях хирург является лишь помощником или направителем целебных сил организма. Поэтому поддержание бодрости духа — одна из самых важных и трудных моральных задач оператора. Но к счастью это — задача и очень благодарная: редко, когда больной в той или другой степени не реагирует на нее. Иногда он не выказывает этого видимо, не проявляет наружно, но почти всегда в душе у него ободряющие слова оператора освещают хоть небольшой участок мрачных дум безнадежности. «А вы знаете, доктор сказал, что мне лучше» — вот какими словами встретил фельдшерицу старый, высохший, приговоренный к безусловной смерти в самом близком будущем, известный пессимист-адвокат, часа через два после посещения хирурга, во время которого он на ободряющие фразы последнего сумрачно отвечал: «Не тратьте вашего

красноречия доктор, обмануть вам меня не удастся — я сам хорошо знаю, что безнадежен и ваша операция мне ни черта не дала».

## VII.

Вот и конец. На предшествовавших страницах я, по мере сил и возможности старался хоть немного приподнять ту завесу, которая скрывает от взоров посторонних душу хирурга. Я не касался хирурга, как человека вообще. Как таковой он, конечно, сохраняет свои личные, индивидуальные черты характера, приятные или неприятные, возвышенные или низкие. В личной и общественной жизни вне сферы своей профессии он может быть другим, не похожим на того, который, оказывается, по отношению к хирургии, к больным, к исполнению своего профессионального долга. Как это ни странно, как это ни кажется неправдоподобным и даже, невозможным, но это — так.

До последнего еще времени работал хирург-гинеколог. В частной и общественной жизни это было совершенно невыносимое существо: мало развитой, грубый, сварливый, вечно со всеми ссорящийся, постоянно собирающийся «бить морду» то одному, то другому товарищу, мучающий непрерывно даже свою собственную семью. И в то же самое время этот «дикий» человек, входя в лечебное заведение, приближаясь к кровати больной, совершенно перерождался, его нельзя было узнать: здесь оказывался очень сведущий гинеколог, опытный клиницист, хороший оператор с нежною, щадящей техникой, врач, обожаемый больными. И он их сам, несомненно, и, безусловно, любил. Он в полном смысле этого слова носил их на руках с обаятельно чисто материнскою заботливостью. Даже голос его обнаруживал совершенно неожиданный искренний тембр сочувствующей и ободряющей ласки. Вообще это был один из лучших виденных мною гинекологов-хирургов.

Итак, я говорил все время не о душе вообще, а пытался очертить «душу хирурга» только как профессионала. Как можно было видеть, душа эта воспитывается на постоянных эмоциях, закаляется в горниле страданий и доводится до степени мягкой эластичности инструментальной стали непрерывным общением с обездоленным судьбой человеком. Ко всем тяготам и трудностям профессиональной деятельности врача не хирурга тут присоединяется еще та бесконечно мучительная ответственность, которая вызывается чисто оперативной стороной деятельности хирурга. Ведь он является не только зрителем выполнения своего плана помощи борющемуся за спасение своей жизни организму, но он сам, своими собственными руками, становится активным исполнителем велений своего разума, он сам своею мыслью и ножом решительно и властно вмешивается в самодеятельность клеток и соков, он не только архитектор, но в то же время — и каменщик, и плотник, не только страгел, но и воин-рядовой.

Всю свою душу отдает хирург на служение своей дивной богине — науке хирургии, которая за это заставляет его то безмерно страдать муками сомнения, страха, разочарования, то кратковременно гордиться торжеством победителя и радоваться редким счастьем самоудовлетворения. Все свои помыслы хирург направляет на решение тяжких проблем, предъявляемых ему каждым отдельным случаем; непрерывно он пользуется малейшей возможностью для расширения своего научного кругозора и обогащения своего арсенала средств помощи ближним. В этом отношении его наука хирургия, как дисциплина, имеющая широкое практическое применение, представляет изумительный интерес.

Ведь цель науки хирургии далеко не заключается в рамках приобретения и познания новых факторов и фактов, а в непрерывном возбуждении все новых и новых проблем. Хирургия не может удовольствоваться и в действительности никогда не довольствуется преподаванием уже готовых на всякий случай ответов, а возбуждает постоянно все более и более глубокие, и освещаемые все с новых и новых сторон вопросы. Хирург постоянно помнит, что умственная его деятельность не может застыть на готовых стереотипных данных познания, а в конечной своей инстанции должна иметь одну и постоянную цель — мышление. В одном из своих афоризмов Лессинг сказал, что неустанное, хотя бы и постоянно ошибочное, стремление к истине — драгоценнее полного обладания ею. И правда, познание, которое не возбуждает дальнейшей живой работы ума, было бы губельно для человеческой мысли. Конечно, всякое мышление имеет свою цель познание, но ведь только такое познание имеет цену, которое способно вновь возбудить мышление.

И история человечества нам ясно показывает верность этого положения: когда исследовалась новая область или делалось новое открытие, то культурная ценность и значение этого исследования или открытия заключались не столько в открытых ими неоспоримых фактах, сколько в возбуждении массы новых, глубоких проблем. Вспомним для примера исследование L. Pasteur'a о спиртовом брожении сахара — маленький сравнительно вопрос, но разрешение которого, благодаря возникновению из него новых проблем, вопросов и мыслей, повело, в конце концов, к коренной ломке и радикальной перестройке всего многовекового здания хирургии. И ежедневная жизнь пестрит подобными же примерами, может быть меньшего масштаба, но крайне показательными и красивыми. Начав с разработки условий кровообращения, В. А. Оппель постепенно, путем расширения вопросов, переходит к проблеме самопроизвольной гангрены и дальше все так же последовательно привлекает всеобщее внимание к железе внутренней секреции — надпочечнику, давая этим мощный толчок к разработке одной из интереснейших глав науки — эндокринологии.

Каждый новый случай даже хорошо известного науке заболевания является для истого хирурга экспериментом, поставленным для него природою и требующим соответствующих наблюдений и выводов, каждая операция будит мысль хирурга, заставляя его работать и индивидуализируя, и синтезируя, искать новых путей и способов помощи больному. Делает С. И. Спасокукоцкий операцию образования соустья между желудком и началом тонкой кишки. У больной через 20 минут наблюдается обильное желудочное кровотечение. Тому, кто много оперировал на желудке, подобное явление совсем не в диковину. Но этот, казалось бы, совершенно обыденный случай не затерялся в массе подобных. Он не прошел для человечества даром. Желая остановить это кровотечение, Спасокукоцкий делает, как это и вообще принято, промывание полости желудка горячей водой, и вот наблюдение обнаруживает странный факт: из наклоненной вниз почти до уровня пола полу наполненной воронки жидкость не течет как нужно было бы ожидать по законам физики вниз, а наоборот, поднимается вверх — в желудок. Путем размышления и тщательного разбора этого удивительно тонко подмеченного феномена выросло в школе Спасокукоцкого учение о внутрибрюшном давлении, крайне интересное с точки зрения физиологической теории и дающее в то же время практическую возможность помочь сотням и тысячам больных. Вот это творческое непосредство, это постоянное напряжение деятельной мысли и является, по моему мнению, мощным двигателем, влекущим людей сильных духом к хирургии. В то же самое время это является и их, пожалуй, главным удовлетворением.

Но больной представляет из себя лишь незначительную частицу того огромного мира живых существ, которые со всех сторон окружают хирурга. Изъять, отделить от него больного невозможно, а потому все мысли, искания и выводы хирургии будут только тогда благотворны, когда они будут строго согласовываться с неумолимыми законами, правящими миром живых существ. И вот вдумчивый хирург, непрестанно вглядываясь в окружающее, неизбежно становится все больше и больше биологом в широком смысле этого слова. Его мысль постепенно расширяется, захватывая в свой кругозор не только человека, но и общество и природу вообще. Его миропонимание последовательно возносится на высоту, с которой так отчетливо можно рассмотреть важность всего организма в его целом для течения местного процесса, значение общих условий существования общества для жизни и здоровья отдельного индивидуума и безысходную необходимость для общества подчиняться законам природы, накладывающим на него путем наследственности, борьбы за существование, отбора и приспособляемости к среде свои нерушимые отпечатки. Это невольное для каждого вдумчивого хирурга повышение уровня мышления делает из боль-

шинства опытных хирургов людей с широким размахом философского миропонимания. Чистейший и прекраснейший образец такого хирурга мы русские с гордостью видим в лице основоположника нашей национальной школы Н. И. Пирогова.

Элемент технического искусства заложенный в самой основе клинической хирургии, постоянное нахождение в атмосфере красоты величайшего творчества, преклонение пред изумительной гармонией анатомических соотношений частей организма, ежедневное восприятие вдохновенных аккордов физиологической корреляции и гамм приспособляемости: био- и патоморфоз чаще всего влекут в хирурге прогрессивный рост потребности приобщиться к изящным искусствам. После тяжких эмоций своей профессии он нуждается в отдыхе, который создать ему может, главным образом, общество близких, любимых существ и искусство. Оттого-то в биографиях больших хирургов всех стран так часто читаем, какую большую роль в их жизни играет семья и женщина и что они очень часто бывали далеко незаурядными музыкантами, поэтами, художниками, писателями или хотя бы просто хорошими ценителями и серьезными знатоками изящных искусств. Да ведь оно и понятно: отдохнуть, набраться новых сил и возможностей можно лучше и скорее всего дав своим односторонним и усталым мыслям совершенно другое направление. Когда при восхождении на горы путешественник устает от передвижения по крутому пути, ни один опытный проводник не позволит ему просто сесть и отдохнуть. Он непременно заставит его, несмотря на усталость, сделать несколько шагов в обратном направлении для того, чтобы работой антагонистов привести к норме питание мышц, служивших для подъема. Это, пожалуй, лучший и единственный способ быстро и надежно восстановить нарушенный обмен веществ утомленной системы организма.

Так и в хирургии... Только отвлечение мысли от привычного круга забот и лучше всего вовлечение ее в область прекрасного удаленного от земных интересов, от стонов страдания и крови операционной дает быстрое и надежное восстановление моральных, да и физических сил, проясняет думы о предстоящем и разрешает тихую радость удовлетворения исполненным. Отдохнувшая на горных вершинах прекрасного душа хирурга может вполне оценить счастье и гордость творчества, дарованного ему профессией торжество его богини науки хирургии и удовлетворение сознанием исполненного долга по отношению к обществу.

Только в самом себе, в своей душе хирург может рассчитывать на полное и всестороннее удовлетворение и награду понесенным эмоциям и затраченной энергии. Ведь нужно сознаться, с другой какой-нибудь стороны полное моральное удовлетворение получается куда как редко. Один пожилой товарищ, много работавший и оперировавший хирург, рассказывал мне

как-то в минуту благодушной откровенности, что он, в сущности говоря, один только раз в своей жизни получил полностью удовлетворение, «моральный гоно-рар», как он выразился. Случай был таков: потеряв-шая недавно любимого мужа, молодая вдова привез-ла своего единственного сына, кадета лет 13—14, в лечебницу на 2-й день после перфорации воспали-ного червеобразного отростка. Мальчик был в крайне тяжком состоянии, и ничто уже не могло его спасти. Хирург почти не отходил от его ложа, окружая больно-го возможными заботами и помощью. Сделано было решительно все возможное, но тщетно: на 5-й день ребенок погиб.

Когда врач закрывал ему глаза, обездоленная этим новым, роковым ударом мать, ожидавшая с минуты на минуту этой кончины трое мучительных, бесконеч-но долгих суток, упала на колени и стала молиться. Конец ее безутешно горестной молитвы шепотом был

приблизительно таков: «Не мне, господи, судить имел ли ты право отнять у меня все, что я любила, все, что привязывало к жизни. Ты дал, ты и взял, да будет твоя святая воля, но благодарю тебя, боже, за то, что мой Андрюша скончался на руках К. Н.». «Выше этой награды я не получал никогда», — тихо закончил свой рассказ мой товарищ. Он был прав — большего и получить нельзя. Такие слова матери не забудутся, и на смертном одре после тяжелой, богатой эмоция-ми жизни усталый хирург вспомнит их с отрадою. Да, недаром он прожил жизнь, не напрасно обагрят свои руки в братской крови — ими он облегчал страдания больных, ими излечивал недуги ближних, выполняя этим долг честного человека-собрата.

***М. М. Дитерихс. Душа хирурга  
(из записок старого врача). Ленинград:  
Практическая медицина; 1925. 60 с.***

**Адрес редакции:**

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402  
220007, г. Минск  
Телефоны: +375 17 368-21-66, +375 17 368-21-48  
E-mail: zdrav@tut.by  
С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)  
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.  
При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

**Подписные индексы:**

для организаций – 749122,  
для индивидуальных подписчиков – 74912

Свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации № 562 от 09.09.2016, выданное Министерством информации Республики Беларусь

Информация, реклама Т. П. Вронская  
Верстка Н. Ф. Гелжец  
Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. А. Голдарь

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 04.07.2023. Тираж 992 экз. Заказ  
Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».  
ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.  
Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.