

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 618.36-007.2-036:616.14-007.64

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-327-339>

Поступила в редакцию 29.04.2021

Received 29.04.2021

Л. Ф. Можейко, Е. В. Тихонович

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЛАЦЕНТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ВАРИКОЗНОМ РАСШИРЕНИИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Аннотация. Плацентарные нарушения в настоящее время занимают ведущее место в структуре перинатальной патологии. Необходимость своевременной профилактики и коррекции плацентарных нарушений у беременных при варикозном расширении вен нижних конечностей диктует необходимость разработки способа прогнозирования указанного осложнения гестации, основанного на доступных и информативных современных показателях, включая биохимические и гемостазиологические маркеры эндотелиальной дисфункции.

Цель исследования – улучшить гестационные исходы у беременных при хронических заболеваниях вен нижних конечностей на основе разработанного метода прогнозирования и ранней диагностики плацентарных нарушений.

Для разработки математической модели прогнозирования плацентарных нарушений при варикозном расширении вен нижних конечностей обследовано 128 беременных с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей, которым в сроке 22–24 недели проведена комплексная оценка клинико-лабораторных показателей, включая определение уровней сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР), эндотелина-1, С-реактивного белка (СРБ), витамина 25(OH)D, оценку системы гемостаза и ультразвуковое исследование маточно-плацентарного кровотока.

Установлено, что в структуре гестационных осложнений при варикозном расширении вен нижних конечностей ведущее место отводится плацентарным нарушениям – 36,7 %. На основе обобщенных линейных моделей с логистической функцией связи и анализа ROC-кривых определены наиболее информативные предикторы развития хронической плацентарной недостаточности (уровни СЭФР, эндотелина-1, СРБ, фибриногена, Д-димеров), включая класс тяжести хронических заболеваний вен нижних конечностей по СЕАР (AUC = 0,94; 95 % ДИ 0,842–0,956; $p < 0,001$), и с учетом комплекса клинико-лабораторных параметров разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать развитие плацентарных нарушений у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей.

Ключевые слова: хронические заболевания вен нижних конечностей, варикозное расширение вен нижних конечностей, беременность, плацентарная недостаточность, ангиогенные факторы, фактор роста эндотелия сосудов, эндотелин

Для цитирования: Можейко, Л. Ф. Прогнозирование плацентарных нарушений при варикозном расширении вен нижних конечностей / Л. Ф. Можейко, Е. В. Тихонович // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 327–339. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-327-339>

Liudmila F. Mozhejko, Yauheniya V. Tsikhanovich

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

DEVELOPING A MODEL OF PLACENTAL LESIONS PREDICTION IN VARICOSE VEINS PATIENTS

Abstract. The objective of the study was to identify predictive biomarkers and generate the model to predict placental lesions in women with varicose veins. We collected serial serum specimens from 128 women with varicose veins between 22 and 24 weeks' gestation. The investigation includes ultrasound findings, blood analysis of endothelin-1, vascular endothelial growth factor (VEGF), CRP, coagulation factors as well as BMI. We used machine learning algorithm and multivariable logistic regression with Lasso method to predict placental lesions among the pregnant patients with varicose veins.

A total of 47 (36.7 %) women with varicose veins subsequently developed placental insufficiency. Mean serum VEGF were higher in women who developed placental insufficiency – 29 (27–31) pg/ml, as compared with women without varicose disease – 24 (22–25) pg/ml, $p < 0.001$. The performance of the model trained with all the most valuable tests (VEGF, endothelin, CRP, D-dimers, fibrinogen, CEAP class) is admissible (AUC 0.94; CI 0.842–0.956; $p < 0.001$).

We identified novel combination of clinical and laboratory predictive markers that provide pathophysiological insights and could help future improvements of diagnosis and treatment of placental lesions in women with varicose veins.

Keywords: chronic diseases of the veins of the lower extremities, varicose veins of the lower extremities, pregnancy, placental insufficiency, angiogenic factors, vascular endothelial growth factor, endothelin

For citation: Mozhejko L. F., Tsikhanovich Ya. V. Developing a model of placental lesions prediction in varicose veins patients. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 327–339 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-327-339>

Введение. Повышение рождаемости, снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности являются приоритетными направлениями в Республике Беларусь. Современные технологические подходы к безопасному материнству предусматривают комплексный подход к ведению беременности, оптимальному родоразрешению, раннему выявлению и своевременной коррекции акушерской и экстрагенитальной патологии.

В патогенезе хронических плацентарных нарушений ведущая роль отводится нарушениям компенсаторно-приспособительных механизмов, обусловленных заболеваниями во время беременности, или обострением, прогрессированием и декомпенсацией хронического воспалительного процесса [1]. Дисбаланс регуляторных механизмов на уровне запрограммированной клеточной гибели и трансформации, энергообеспечения, синтеза белка, роста сосудов и микроциркуляции крови приводит к нарастанию структурно-функциональных нарушений в плаценте и неадекватному обеспечению плода [2].

Верификация диагноза плацентарной недостаточности основывается на данных лабораторно-инструментальных исследований фетоплацентарного комплекса и результатах морфологического исследования плаценты. Современный подход к изучению функциональной активности плаценты позволяет решать основную задачу по ранней диагностике и прогнозированию плацентарной недостаточности [1, 2]. В последнее время появились данные о возможности прогнозирования этой патологии на ранних сроках беременности на основе определения факторов роста. В связи с этим большое значение отводится сосудисто-эндотелиальному фактору роста (СЭФР), который во многом определяет процесс ангиогенеза плаценты и функциональную активность трофобласта [3–5].

Многие вопросы, касающиеся взаимосвязи между хроническими заболеваниями вен и патологией плаценты, сохраняют свою актуальность, несмотря на большое количество проведенных исследований. Так, М. Budzyń с соавт. (2018) изучена роль маркеров оксидантного стресса как индикаторов изменения метаболизма эндотелиальных клеток и определена их способность отражать степень повреждения эндотелия при хронических заболеваниях вен. М. Nowlader с соавт. (2004) изучили корреляцию клинических проявлений хронической венозной недостаточности и концентрации СЭФР. R. Mellor с соавт. (2007), R. Serra с соавт. (2012) исследовали молекулярно-генетический маркер D16S520 на хромосоме 16q24, указав на аутосомно-доминантный тип наследования и возможное участие гена *FOXO2* в предрасположенности сосудистой стенки к варикозной трансформации при беременности [5–7].

Ввиду отсутствия четких алгоритмов прогнозирования развития плацентарной недостаточности актуальным представляется исследование особенностей обмена ангиогенных факторов при хронических заболеваниях вен нижних конечностей у беременных.

Цель исследования – улучшить гестационные исходы у беременных при хронических заболеваниях вен нижних конечностей на основе разработанного метода прогнозирования и ранней диагностики плацентарных нарушений.

Материалы и методы исследования. На клинической базе Белорусского государственного медицинского университета в УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска в период с 2017 по 2020 г. проведено проспективное когортное исследование, в рамках которого изучены особенности течения беременности у женщин с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей.

Группы формировали на основании комплексного клинического обследования беременных женщин, включающего оценку степени выраженности хронических заболеваний вен нижних конечностей согласно международной классификации CEAP (clinic, etiology, anatomy, pathophysiology), результатов ультразвукового доплерометрического исследования фетоплацентарного кровотока и маркеров эндотелиальной дисфункции.

Всего было обследовано 184 беременные женщины. Основную группу составили 128 беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей C2–C3 класса по системе CEAP, которые были разделены на две подгруппы: в первую подгруппу были включены 47 беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью, во вторую подгруппу – 81 беременная без

хронической фетоплацентарной недостаточности. Группу контроля составили 62 беременные женщины без варикозного расширения вен нижних конечностей.

Критериями исключения беременных из исследования являлись: тяжелые формы хронической венозной недостаточности с наличием трофических изменений кожи и подкожной клетчатки, посттромботическая болезнь нижних конечностей, венозная окклюзия, острые инфекционные процессы, сахарный диабет, артериальная гипертензия.

В сроке беременности 22–24 недели (период реализации второй волны инвазии трофобласта и завершения формирования плаценты) у всех женщин в сыворотке крови определяли содержание маркеров эндотелия методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов производства Novex life technologies (США), DRG International, Inc (Германия). В качестве маркера – регулятора ангиогенеза в периоде плацентации использовали СЭФР (гликопротеин, оказывающий влияние на становление системы «мать–плацента–плод», а также стимулирующий гипертрофию венозных стенок и патологическую проницаемость капилляров), в качестве маркера венозного стаза и клеточного повреждения – вазоконстриктор эндотелин-1 [8–10]. Кроме того, исследовали содержание витамина 25(ОН)D как потенциального биомаркера изменения гладкомышечных клеток сосудистой стенки [11, 12].

Полученные результаты обрабатывали с помощью статистической программы Statistica 10.0. Если гипотезу о нормальности распределения признака в совокупности отвергали, для обработки данных использовали методы непараметрической статистики Манна–Уитни (U). Достоверность различий между результатами, характеризующими качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании критерия соответствия (χ^2) с поправкой Йетса. За статистически значимые различия принимали значения при $p \leq 0,05$. Для дополнительного анализа выборки при распределении, отличном от нормального, применяли однофакторный анализ ANOVA с post-hoc модификацией Bonferroni [13].

Для моделирования с использованием ряда клинико-лабораторных данных вероятности развития хронической плацентарной недостаточности был выбран подход, основанный на обобщенных линейных моделях (GLM) с логистической функцией связи. На этапе подготовки данных для моделирования дополнительную сложность представляло относительно большое количество потенциальных предикторов. Для улучшения стабильности модели базовый метод оценивания линейной регрессии с помощью метода максимального правдоподобия был модифицирован способом Lasso (Least absolute shrinkage and selection operator), который позволяет обнулить нерелевантные параметры и выбрать релевантные предикторы, сделав прогноз более надежным [14, 15]. Качество модели оценивали с помощью метода кросс-валидации на обучающей выборке [16], прогностическую значимость факторов риска развития плацентарных нарушений – с помощью ROC-кривой с определением AUC (площади под кривой), чувствительности и специфичности, а также 95 %-ного доверительного интервала (ДИ). Кроме того, с помощью метода множественной логистической регрессии изучено влияние независимых факторов на зависимую переменную.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст женщин основной группы составил 32 (29–35) года, в контрольной группе – 31 (28–34) год ($p = 0,069$). Индекс массы тела (ИМТ) у беременных основной группы был равен 26,1 (23,4–28,3) кг/м², у беременных контрольной группы – 27,4 (24,4–30,3) кг/м² ($p = 0,056$) (рис. 1). Вместе с тем более детальный анализ массово-ростового коэффициента показал, что у женщин с хронической плацентарной недостаточностью ИМТ составил 26 (23,9–31,7) кг/м², что превышало соответствующий показатель у беременных без хронической плацентарной недостаточности (24,4 (23,4–27,7) кг/м², $p = 0,032$) и не имело статистически значимых различий по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе ($p = 0,703$). Корреляционная связь между развитием хронической плацентарной недостаточности и ИМТ оказалась статистически значимой – выявлена корреляция слабой силы (коэффициент корреляции 0,194, $p = 0,028$).

Беременные исследуемых групп были сопоставимы по количеству родов, срокам и методам родоразрешения.

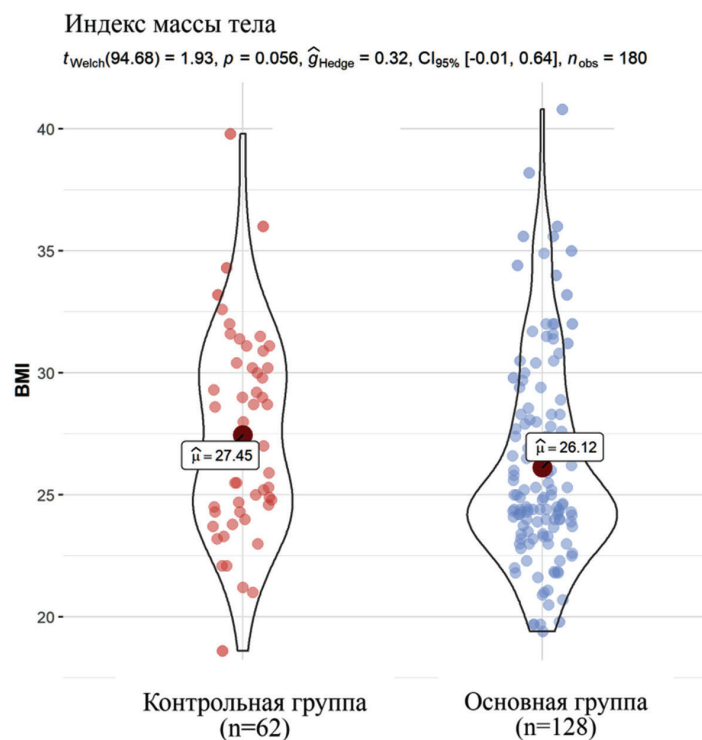


Рис. 1. Индекс массы тела у беременных женщин исследуемых групп

Fig. 1. Body mass index in the patients of the studied groups

При анализе структуры и частоты встречаемости экстрагенитальной патологии у беременных женщин исследуемых групп нами установлено, что ведущее место занимают анатомические изменения архитектоники сердца и магистральных сосудов, в частности пролапс митрального клапана у 46 (36 %) и 12 (19,3 %) беременных основной и контрольной групп соответственно ($\chi^2 = 5,42, p = 0,02$), а также аномально расположенные хорды левого желудочка – у 24 (18,7 %) и 4 (6,4 %) женщин основной и контрольной групп соответственно ($\chi^2 = 4,1, p = 0,043$) (табл. 1). Такие результаты, вероятно, можно объяснить наличием наследственных многофакторных нарушений соединительной ткани, характерных для варикозной болезни нижних конечностей [17].

Патология щитовидной железы чаще наблюдалась в основной группе. Так, субклинический гипотиреоз выявлен у 34 (26,6 %) женщин основной группы и у 7 (11,3 %) беременных контрольной группы ($\chi^2 = 4,89, p = 0,027$).

Т а б л и ц а 1. Структура экстрагенитальной патологии у беременных исследуемых групп

Table 1. Structure of non-obstetric pathology in the patients of the studied groups

Нозология	Группа 1 (основная, n = 128)		Группа 2 (контрольная, n = 62)		Статистическая значимость различий	
	Всего	%	Всего	%	χ^2_{1-2}	p_{1-2}
Патология щитовидной железы	34	26,6	7	11,3	4,89	0,027
Пролапс митрального клапана	46	35,9	12	19,3	5,42	0,02
Аномально расположенные хорды левого желудочка	24	18,7	4	6,4	4,1	0,043
Нарушение сердечного ритма	11	8,6	4	6,4	0,05	0,821
Миопия	43	33,6	10	16,1	5,5	0,012
Хронический тонзиллит	19	14,8	12	19,3	0,62	0,430
Хронический гастрит	24	18,7	15	24,2	0,76	0,384
Хронический пиелонефрит	38	29,7	9	14,5	4,38	0,036
Нефроптоз	10	7,8	–	–		
Сколиотическая деформация позвоночника	39	30,5	6	9,7	8,87	0,003

Отмечена более высокая частота патологии мочевого выделительной системы.

Хронический пиелонефрит диагностирован у 38 (29,7 %) женщин основной группы и у 9 (14,5 %) беременных контрольной группы ($\chi^2 = 4,38, p = 0,036$). Кроме того, у 10 (7,8 %) беременных основной группы встречался нефроптоз, тогда как у женщин контрольной группы указанная патология почек не выявлена.

Следует отметить, что значимая роль в структуре соматической патологии отводится нарушениям рефракции и аккомодации зрения. Так, миопия наблюдалась у 43 (33,6 %) беременных основной группы и у 10 (16,1 %) женщин контрольной группы ($\chi^2 = 5,5, p = 0,012$).

Полученные результаты согласуются с данными других авторов, отмечавших сочетание указанной патологии с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани [17, 18]. Эту гипотезу подтверждает и высокая частота встречаемости сколиотической деформации позвоночника у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей – 39 (30,5 %) и 6 (9,7 %) случаев в основной и контрольной группах соответственно ($\chi^2 = 8,87, p = 0,003$).

Нами не выявлено статистически значимых различий по структуре и частоте встречаемости заболеваний органов дыхания и патологии желудочно-кишечного тракта среди обследованных беременных женщин.

В структуре гинекологической патологии преобладали воспалительные заболевания органов малого таза. Так, хронический аднексит встречался у 20 (15,6 %) женщин основной группы и у 6 (9,7 %) беременных группы контроля ($\chi^2 = 0,8, p = 0,37$). На втором месте по распространенности в основной группе была миома матки интрамуральной и субсерозной локализации, диагностированная у 16 (12,5 %) беременных, тогда как в контрольной группе указанная патология наблюдалась только у 2 (3,2 %) женщин ($\chi^2 = 4,19, p = 0,03$). Следует отметить, что значительная часть женщин основной и контрольной групп указывала на перенесенные неспецифические воспалительные заболевания половых органов – 122 (95,3 %) и 58 (93,5 %) беременных соответственно ($\chi^2 = 0,26, p = 0,61$).

При изучении структуры и частоты встречаемости гестационных осложнений нами установлено, что ведущее место занимает хроническая плацентарная недостаточность, которая у беременных основной группы диагностировалась в 2 раза чаще (47 (36,7 %) женщин), чем у беременных группы контроля (11 (17,7 %) беременных) ($\chi^2 = 7,09, p = 0,008$) (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. Гестационные осложнения беременности у женщин исследуемых групп

Table 2. Pregnancy complications in the patients of the studied groups

Нозология	Группа 1 (основная, $n = 128$)		Группа 2 (контрольная, $n = 62$)		Статистическая значимость различий	
	Всего	%	Всего	%	χ^2_{1-2}	p_{1-2}
Угроза прерывания беременности в I триместре	30	23,4	6	9,7	4,29	0,038
Истмико-цервикальная недостаточность	27	21,1	5	8,1	4,18	0,041
Угроза преждевременных родов	32	25	7	11,3	4,01	0,045
Хроническая плацентарная недостаточность	47	36,7	11	17,7	7,09	0,008
Задержка роста плода	15	11,7	2	3,2	2,73	0,043
Преэклампсия умеренная	26	20,3	12	19,3	0,02	0,877
Многоводие	9	7,03	3	4,8	0,07	0,412
Маловодие	18	14,1	5	8,1	0,9	0,341
Преждевременный разрыв плодных оболочек	37	28,9	8	12,9	5,07	0,024

Сочетание нарушений фетоплацентарного кровотока и задержки роста плода в 3,6 раза чаще наблюдалось у беременных основной группы, чем у женщин контрольной группы ($\chi^2 = 2,73, p = 0,043$). Как свидетельствуют данные, представленные в табл. 1, угроза прерывания беременности в I триместре встречалась у 30 (23,4%) беременных основной группы и у 6 (9,7 %) женщин контрольной группы ($\chi^2 = 4,29, p = 0,038$). Следует также отметить, что угроза преждевременных родов при беременности на фоне варикозного расширения вен нижних конечностей встречалась в 2,2 раза чаще, чем у женщин без варикозного расширения вен нижних конечностей ($\chi^2 = 4,01,$

$p = 0,045$). При этом истмико-цервикальная недостаточность была диагностирована у 27 (21,1 %) и 5 (8,1 %) беременных основной и контрольной групп соответственно ($\chi^2 = 4,18$, $p = 0,041$). Статистически значимых различий по преэклампсии нами не выявлено: χ^2 составил 0,02 ($p = 0,877$), однако следует отметить, что указанное осложнение гестации встречалось у каждой 5-й беременной основной (20,3 %) и контрольной (19,3 %) групп.

Нами также проанализирована частота встречаемости патологии амниотической жидкости у беременных женщин обеих групп. Как видно из табл. 2, маловодие встречалось в 1,7 раза чаще у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей (18 женщин (14,1 %) основной группы против 5 (8,1 %) женщин контрольной группы), многоводие – в 1,7 раза чаще у беременных основной группы в сравнении с группой контроля (9 (7 %) и 3 (4,8 %) соответственно). В то же время статистически значимых различий по патологии амниотической жидкости не выявлено. Полученные нами результаты в отношении преждевременного разрыва плодных оболочек свидетельствуют о том, что наличие варикозного расширения вен нижних конечностей является значимым показателем повышенного риска развития указанного гестационного осложнения – у 37 (28,9 %) женщин в основной группе против 8 (12,9 %) в контрольной группе (OR = 2,74, 95 % ДИ 1,19–6,32).

Возможность профилактики осложнений беременности, как и любого другого патологического состояния, основывается на предотвращении патогенетического механизма его развития. Учитывая роль дисбаланса между веществами с вазодилатирующими и сосудосуживающими свойствами в возникновении системных нарушений микроциркуляции при беременности [19, 20], нами проведен сравнительный анализ концентрации фактора роста эндотелия сосудов и вазоконстрикторного фактора – эндотелина у беременных женщин исследуемых групп (табл. 3).

Т а б л и ц а 3. Сравнительный анализ маркеров эндотелиальной дисфункции у беременных женщин исследуемых групп, Me (LQ – UQ)

Table 3. Comparative analysis of serum levels of endothelial dysfunction markers in the patients of the studied groups, Me (LQ – UQ)

Исследуемый параметр	Основная группа ($n = 128$)		Контроль (группа 3, $n = 62$)	Статистическая значимость различий
	Подгруппа 1 (беременные с плацентарными нарушениями, $n = 47$)	Подгруппа 2 (беременные без плацентарных нарушений, $n = 81$)		
СЭФР, нг/мл	29 (27–31)	24 (22–25)	21 (20–23)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$
Эндотелин, нг/мл	6,1 (5–8,5)	4 (3–5)	2,5 (2–3,4)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$

У женщин с плацентарными нарушениями в сочетании с варикозным расширением вен нижних конечностей отмечались более высокие значения сосудисто-эндотелиального фактора роста (29 (27–31) нг/мл), чем у беременных без плацентарных нарушений основной группы (24 (22–25) нг/мл) и у беременных группы контроля (21 (20–23) нг/мл) ($p < 0,001$), что указывает на наличие механизмов патологических реакций при формировании сосудистой сети плаценты. Полученные результаты согласуются с данными исследований других авторов, демонстрирующих изменения в концентрации факторов роста в крови женщин с плацентарной недостаточностью и задержкой роста плода [19].

В основной группе у беременных как с плацентарными нарушениями, так и без плацентарных нарушений уровень эндотелина в периферической крови был выше (6,1 (5–8,5) и 4 (3–5) нг/мл соответственно, $p < 0,001$), чем у женщин контрольной группы (2,5 (2–3,4) нг/мл, $p < 0,001$). Поскольку основными индукторами синтеза эндотелина являются гипоксия, ишемия и гемодинамические нарушения, полученные результаты могут свидетельствовать о наличии системной дисфункции эндотелия у беременных на фоне варикозного расширения вен нижних конечностей [20].

Как свидетельствуют исследования А. М. Никитиной (2014), М. Budzyń (2018), при нарушении целостности стенки вен и обнажении субэндотелиального слоя, ослабевает тромборезистентность эндотелия [6, 7]. Для определения значимости коагуляционного звена гемостаза в формировании функциональной недостаточности плаценты нами проведен сравнительный анализ основных показателей свертывающей системы крови (табл. 4).

Таблица 4. Сравнительный анализ показателей свертывающей системы крови у беременных женщин исследуемых групп, Me (LQ – UQ)

Table 4. Comparative analysis of parameters of coagulation factors in the patients of the studied groups, Me (LQ – UQ)

Исследуемый параметр	Основная группа (n = 128)		Контроль (группа 3, n = 62)	Статистическая значимость различий
	Подгруппа 1 (беременные с плацентарными нарушениями, n = 47)	Подгруппа 2 (беременные без плацентарных нарушений, n = 81)		
АЧТВ, с	27 (24,8–28,5)	26,9 (20–36)	27,1 (24,8–28,6)	$p_{1-3} = 0,864$ $p_{2-3} = 0,749$ $p_{1-2} = 0,965$
Фибриноген, г/л	5,5 (4,6–6,2)	4,8 (4,1–5,5)	5,2 (4,7– 5,7)	$p_{1-3} = 0,244$ $p_{2-3} = 0,014$ $p_{1-2} = 0,001$
Д-димеры, нг/мл	520 (345–740)	415 (315–543)	399 (294–482)	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,521$ $p_{1-2} = 0,004$
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	244 (190–290)	230 (196–264)	233 (203–273)	$p_{1-3} = 0,953$ $p_{2-3} = 0,501$ $p_{1-2} = 0,598$

Согласно полученным результатам, на начальном этапе исследования содержание оцениваемых параметров коагуляционного звена гемостаза находилось в пределах референсных значений. Однако средняя концентрация фибриногена оказалась выше у женщин с хронической плацентарной недостаточностью – 5,5 (4,6– 6,2) г/л, тогда как у женщин без хронических нарушений функции плаценты средний уровень фибриногена был равен 4,8 (4,1–5,5) г/л ($p = 0,001$). У женщин контрольной группы концентрация фибриногена составила 5,2 (4,7–5,7) г/л и не имела статистически значимых различий по сравнению с его уровнем в подгруппе беременных с плацентарными нарушениями ($p = 0,244$). Из представленных в табл. 4 данных также следует, что у беременных с плацентарными нарушениями наблюдалось более высокое содержание Д-димеров, чем у женщин без хронической плацентарной недостаточности (520 (345–740) и 415 (315–543) нг/мл соответственно) ($p = 0,004$). Следует отметить, что концентрация Д-димеров у беременных кон-

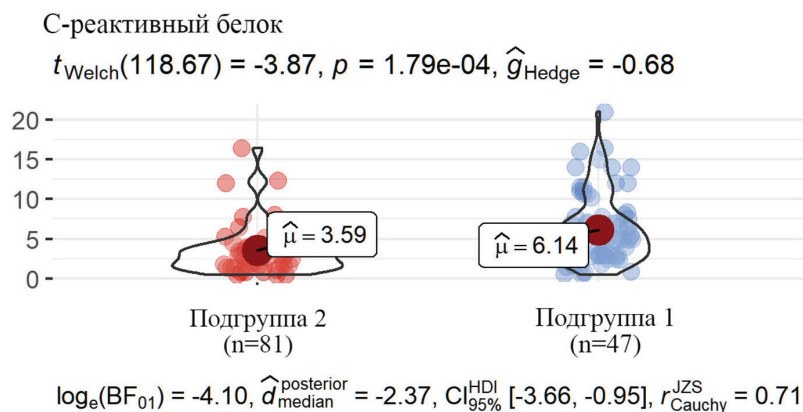


Рис. 2. Сравнительный анализ содержания С-реактивного белка у беременных женщин исследуемых групп

Fig. 2. Comparative analysis of CRP concentration in the patients of the studied groups

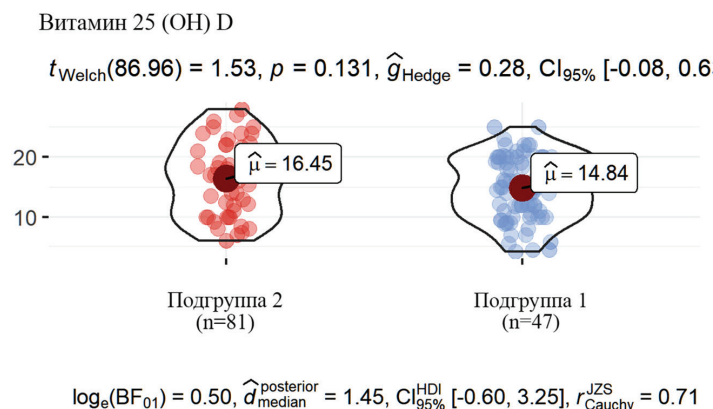


Рис. 3. Сравнительный анализ содержания витамина 25(ОН)D у беременных женщин исследуемых групп

Fig. 3. Comparative analysis of vitamin 25(OH)D concentration in the patients of the studied groups

трольной группы (399 (294–482) нг/мл) также имела статистически значимые различия по сравнению с их уровнем у женщин с хронической плацентарной недостаточностью основной группы ($p = 0,001$). В то же время в сравниваемых нами группах беременных не обнаружено статистически значимых различий по уровню АЧТВ и содержанию тромбоцитов.

Косвенным методом оценки состояния сосудистой стенки может служить исследование содержания в крови веществ, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с выраженностью дисфункции эндотелия [21]. Для оценки воспалительного компонента в сосудистой стенке нами проведен анализ содержания С-реактивного протеина в исследуемых группах (рис. 2). Оценивая данные, полученные при обследовании женщин с плацентарными нарушениями, следует отметить, что среднее значение СРБ составило 6,1 (4–10,7) мг/л, превышая таковое у женщин без нарушений состояния плаценты – 3,6 (1,7–5) мг/л ($p < 0,001$) и у беременных контрольной группы – 3,4 (2,05–4,5) мг/л ($p < 0,001$), что можно объяснить наличием иммуновоспалительного механизма структурных и функциональных изменений при эндотелиальной дисфункции [21].

Проведенное исследование концентрации витамина 25(ОН)D у всех обследованных нами беременных не выявило статистически значимых различий: средний его уровень в сыворотке крови у женщин с хронической плацентарной недостаточностью составил 14,8 (10,8–20,2) нг/мл, у беременных без плацентарных нарушений — 16,4 (10,5–20,4) нг/мл ($p = 0,131$, $U = 1213,0$) (рис. 3).

Содержание 25(ОН)D в контрольной группе беременных женщин составило 15,5 (10,7–20,5) нг/мл и также не имело статистически значимых различий по сравнению с таковым у беременных женщин с плацентарными нарушениями ($p = 0,798$, $U = 1185,5$) и у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей без плацентарных нарушений ($p = 0,868$, $U = 2070,0$). При этом важно отметить, что у большей половины женщин обеих групп (85 (68 %) в основной группе и 40 (64,5 %) в контрольной) диагностирован дефицит витамина Д ($\chi^2 = 1,3$, $p = 0,25$). В проведенных ранее исследованиях дефицит витамина 25(ОН)D у беременных рассматривался как фактор риска развития воспалительной реакции и дисфункции эндотелия через прямое воздействие на ген транскрипции ангиогенеза, однако полученные результаты до сих пор остаются противоречивыми [11, 12].

Для изучения взаимосвязи между развитием плацентарных нарушений у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей и уровнем ангиогенных факторов, основных параметров свертывающей системы крови, нами применялась ранговая корреляция (табл. 5).

Согласно представленным в табл. 5 данным, имеется корреляция средней силы между концентрацией фактора роста эндотелия сосудов и развитием плацентарных нарушений у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей (коэффициент корреляции 0,658, $p < 0,001$), а также умеренная положительная связь между концентрацией эндотелина и развитием хронической плацентарной недостаточности (коэффициент корреляции 0,492, $p < 0,001$). Корреляционные связи между развитием хронической плацентарной недостаточности и такими параметрами гемостаза, как фибриноген и Д-димеры, оказались слабыми (коэффициент корреляции 0,266, $p = 0,002$ и $p = 0,25$, $p = 0,003$ соответственно).

Таблица 5. Ранговая корреляция содержания ангиогенных факторов, параметров гемостаза, белка острой фазы воспаления и развития плацентарных нарушений у беременных основной группы

Table 5. Rank correlation of the content of angiogenic factors, hemostasis parameters, protein of the acute phase of inflammation and the development of placental disorders in the pregnant women of the main group

Показатель	Коэффициент корреляции (Spearman R)	Статистическая значимость различий
СЭФР, нг/мл	0,658	$p < 0,001$
Эндотелин, нг/мл	0,492	$p < 0,001$
СРБ, мг/л	0,375	$p < 0,001$
Фибриноген, г/л	0,266	$p = 0,002$
Д-димеры, пг/мл	0,256	$p = 0,003$

Для изучения влияния степени тяжести хронических заболеваний вен нижних конечностей на развитие плацентарных нарушений проанализированы изменения маркеров дисфункции эндотелия у беременных основной группы в зависимости от класса тяжести хронических заболеваний вен нижних конечностей (рис. 4).

Нами выявлены статистически значимые различия в содержании сосудисто-эндотелиального фактора роста (27,9 пг/мл) и эндотелина (6,6 пг/мл) у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей и наличием признаков хронической венозной недостаточности, классифицируемых как С3 по системе СЕАР, по сравнению с аналогичными показателями у беременных с С2 классом хронических заболеваний вен нижних конечностей ($p < 0,001$). Корреляционная связь между развитием хронической плацентарной недостаточности и клиническим классом хронических заболеваний вен нижних конечностей оказалась статистически значимой – выявлена корреляция средней силы (коэффициент корреляции 0,44, $p < 0,001$).

Учитывая патогенетическую связь повреждений сосудистого эндотелия со многими осложнениями беременности [2], для прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей исследуемые маркеры эндотелиальной дисфункции целесообразно применять в комбинации с другими прогностическими маркерами.

В связи с этим для моделирования вероятности возникновения хронических плацентарных нарушений нами был выбран подход, основанный на обобщенных линейных моделях с логистической функцией связи, включающий анализ нескольких потенциальных предикторов, характеризующих различные патогенетические звенья развития плацентарных нарушений. В результате отбора признаков методом максимального правдоподобия в модификации Lasso в модель включены наиболее значимые потенциальные предикторы: уровни фактора роста эндотелия сосудов, эндотелина-1, СРБ, фибриногена, Д-димеров, ИМТ, класс хронических заболеваний вен нижних конечностей по системе СЕАР (рис. 5).

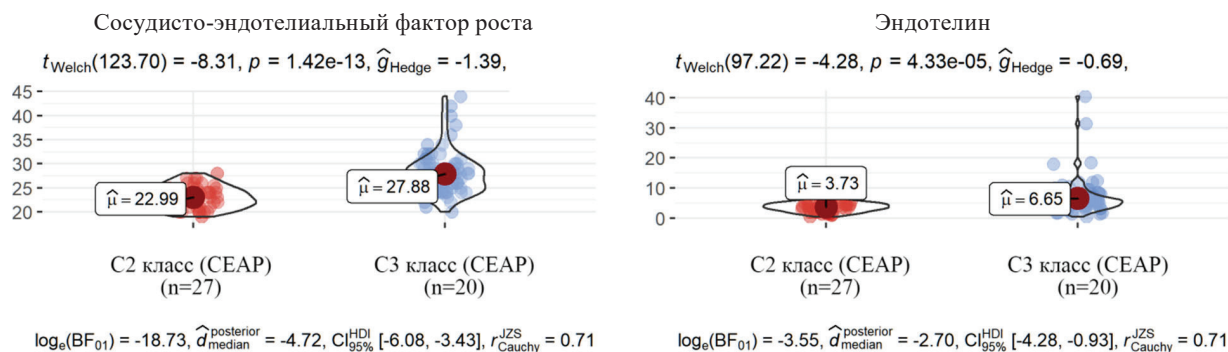


Рис. 4. Сравнительный анализ содержания маркеров дисфункции эндотелия у беременных основной группы в зависимости от класса тяжести хронических заболеваний вен нижних конечностей

Fig. 4. Comparative analysis of the content of endothelial dysfunction markers in the pregnant women of the main group depending on the severity class of chronic venous diseases of the lower extremities

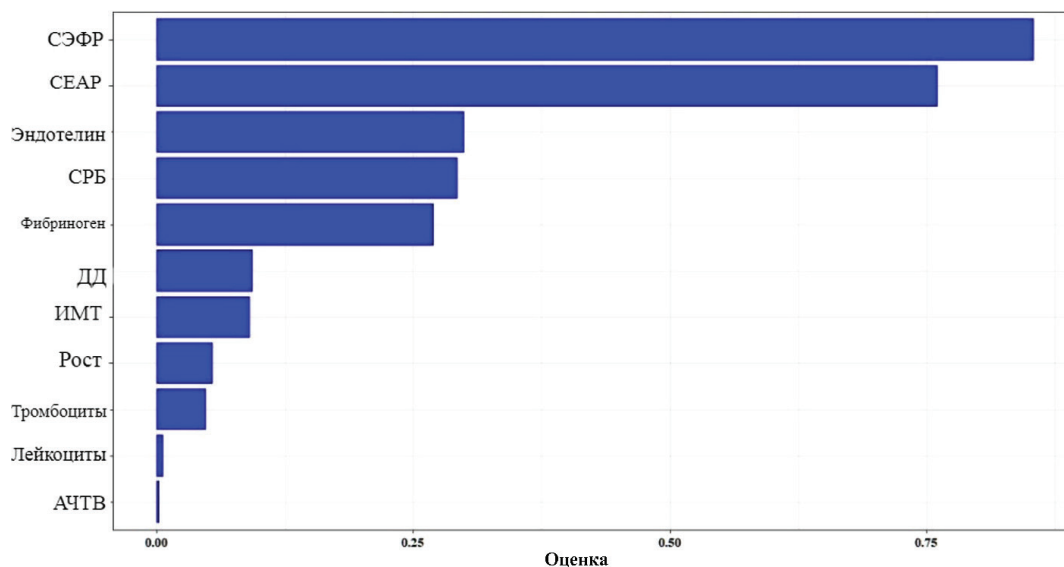


Рис. 5. Оценка релевантности выбранных параметров при моделировании вероятности развития хронических плацентарных нарушений у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей

Fig. 5. Assessment of the relevance of the selected parameters in modeling the likelihood of developing chronic placental disorders in the pregnant women with varicose veins of the lower extremities

На основании анализа клинико-лабораторных признаков с помощью алгоритмов машинного обучения построена регрессионная модель, позволяющая оценить вероятность развития хронической плацентарной недостаточности у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей. Согласно полученной модели, уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$P = (\varepsilon_i - 1) = E\varepsilon_i = g(x_i^T \beta),$$

где x_i – вектор анализов, β – оцениваемые коэффициенты, ε_i – наличие патологии у пациента i .

После построения математической модели для представления результатов нами применен ROC-анализ и определена вероятность развития плацентарных нарушений.

Графическое отображение ROC-кривой представлено на рис. 6.

Представленная ROC-кривая обладает хорошей дискриминационной способностью: AUC = 0,94 (0,842–0,956), чувствительность – 87,5 %, специфичность – 76,5 %, $p < 0,001$.

Для практической реализации полученной математической модели нами создано веб-приложение с графическим интерфейсом для интерактивного моделирования и визуализации стати-

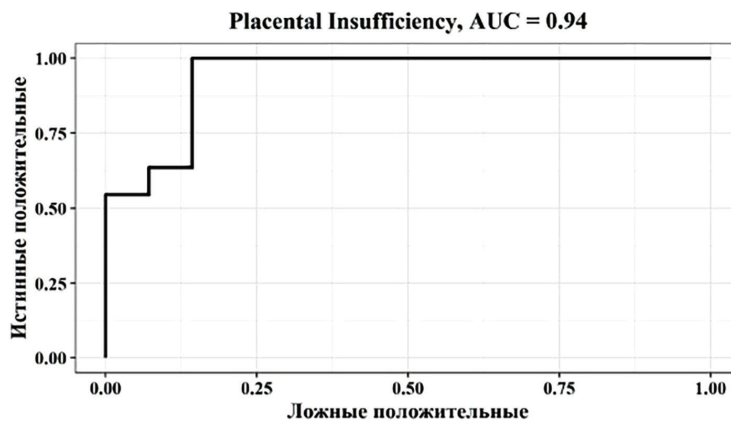


Рис. 6. ROC-анализ качества разработанной прогностической модели

Fig. 6. Performance of the cross-validation model to predict placental lesions

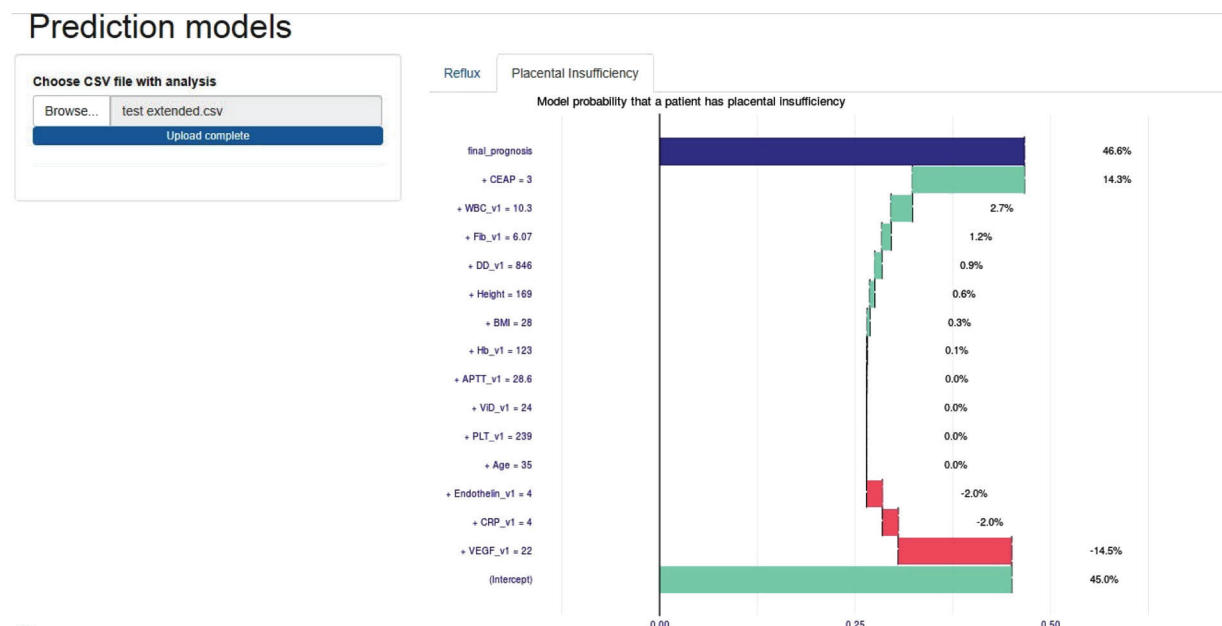


Рис. 7. Модель оценки вероятности развития хронической плацентарной недостаточности у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей

Fig. 7. Prediction model of placental insufficiency in women with varicose veins

стических данных. Для определения вероятности развития хронических плацентарных нарушений у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей необходимо ввести значения уровней сосудисто-эндотелиального фактора роста, эндотелина-1, С-реактивного белка, фибриногена, Д-димеров, определенных в сроке гестации 22–24 недели, в соответствующие ячейки файла для тестирования; указать класс хронических заболеваний вен по CEAP, а затем запустить приложение, воспользовавшись программной платформой Shiny [22] для расчета итогового показателя (рис. 7).

Результаты проведенного исследования позволяют патогенетически обосновать включение предикторов плацентарной недостаточности в комплекс диагностических мероприятий для повышения точности выявления указанного гестационного осложнения. Разработанная математическая модель рациональна, высокоинформативна и удобна для применения в клинической практике, а кроме того, позволяет своевременно решать задачу профилактики и ранней диагностики плацентарных нарушений у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей.

Заключение. Учитывая высокую частоту встречаемости плацентарной патологии среди беременных женщин, а также полиэтиологичность указанного акушерского осложнения и большое число факторов риска, своевременная диагностика и рациональная превентивная терапия приобретают первостепенное значение. Так, по результатам проведенного исследования, плацентарные нарушения занимают ведущее место в структуре гестационных осложнений у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей и выявляются у 36,7 % беременных.

Изменение значений показателей, предложенных нами для оценки функционального состояния плаценты, позволяет анализировать протекающие компенсаторно-приспособительные процессы в плаценте, а система обследования беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей, включающая определение уровня маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции, показателей коагуляционного звена гемостаза в комплексе с классом тяжести хронических заболеваний вен нижних конечностей, позволяет повысить ее прогностическую эффективность.

Предложенное веб-приложение на основании математической модели может быть использовано в ежедневной медицинской практике на амбулаторном и стационарном этапах оказания акушерско-гинекологической помощи для определения предикторов развития плацентарных нарушений у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Рябова, С. А. Прогностическая и диагностическая значимость методов оценки состояния плода при плацентарной недостаточности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / С. А. Рябова ; Самар. гос. мед. ун-т. – Самара, 2017. – 28 с.
2. Тезиков, Ю. В. Патогенетическое обоснование прогнозирования, ранней диагностики и профилактики тяжелых форм плацентарной недостаточности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Ю. В. Тезиков; Самарск. гос. мед. ун-т. – Самара, 2013. – 56 с.
3. Placentas from women with pregnancy-associated venous insufficiency show villi damage with evidence of hypoxic cellular stress / N. García-Honduvilla [et al.] // *Human Pathology* [Electronic resource]. – 2018. – Vol. 77. – P. 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.03.022>
4. The association of second trimester biomarkers in amniotic fluid and fetal outcome / I. Sterpu [et al.] // *J. Matern.-Fetal Neonat. Med.* – 2019. – Vol. 32, N 21. – P. 3627–3632. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1469127>
5. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate / R. Romero [et al.] // *J. Matern Fetal Neon Med.* – 2008. – Vol. 21, N 1. – P. 9–23. <https://doi.org/10.1080/14767050701830480>
6. Никитина, А. М. Эндотелиальная дисфункция в развитии варикозной болезни вен нижних конечностей и возможности ее коррекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.26 / А. М. Никитина ; Нац. мед.-хирург. центр имени Н. И. Пирогова. – М., 2014. – 114 с.
7. Plasma concentration of selected biochemical markers of endothelial dysfunction in women with various severity of chronic venous insufficiency / M. Budzyń [et al.] // *PLoS ONE.* – 2018. – Vol. 13, N 1. – P. e0191902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191902>
8. Влияние кровотока в венах нижних конечностей на гемодинамические процессы в маточно-плацентарно-плодовом комплексе при различной стереофункциональной организации системы «мать–плацента–плод» / Т. Л. Боташева [и др.] // *Современные проблемы науки и образования.* – 2017. – № 5. – С. 87.
9. Особенности второй волны инвазии цитотрофобласта у беременных с осложненной и нормально протекающей беременностью / И. М. Ордиянец [и др.] // *Вестн. РУДН. Сер. Медицина.* – 2012. – № 6. – С. 193–197.
10. Association between placental lesions, cytokines and angiogenic factors in pregnant women with preeclampsia / I. C. Weel [et al.] // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol. 11, N 6. – P. e0157584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157584>
11. Barber, G. A. Effects and associations of nutrition in patients with venous leg ulcers: A systematic review / G. A. Barber, C. D. Weller, S. J. Gibson // *J. Adv. Nurs.* – 2018. – Vol. 74, N 4. – P. 774–787. <https://doi.org/10.1111/jan.13474>
12. Maternal vitamin D sufficiency and reduced placental gene expression in angiogenic biomarkers related to comorbidities of pregnancy / E. V. Schulz [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 173. – P. 273–279. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.02.003>
13. Mosteller, F. Data analysis, including statistics / F. Mosteller, J. W. Tukey // *Handbook of Social Psychology.* – Addison-Wesley, 1968. – Vol. 2. – P. 80–203.
14. Friedman, J. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent / J. Friedman, T. Hastie, R. Tibshirani // *J. Stat. Software.* – 2010. – Vol. 33, N 1. – P. 1–22. <https://doi.org/10.18637/jss.v033.i01>
15. Hastie, T. The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction / T. Hastie, R. Tibshirani, J. Friedman. – New York : Springer-Verlag, 2009. – 745 p.
16. Smote: synthetic minority over-sampling technique / N. V. Chawla [et al.] // *J. Art. Intel. Res.* – 2002. – Vol. 16. – P. 321–357. <https://doi.org/10.1613/jair.953>
17. Цуканов, Ю. Т. Варикозная болезнь вен нижних конечностей как следствие дисплазии соединительной ткани / Ю. Т. Цуканов, А. Ю. Цуканов // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 84–90.
18. Clinical and genetic determinants of varicose veins / E. Fukaya [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138, N 25. – P. 2869–2880. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.035584>
19. Li, Y. MicroRNA-206 predicts raised fetal growth retardation risk through the interaction with vascular endothelial growth factor in pregnancies / Y. Li, J. Liu // *Medicine.* – 2020. – Vol. 99, N 7. – P. e18897. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018897>
20. Transfer and vascular effect of endothelin receptor antagonists in the human placenta / E. Hitzerd [et al.] // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 75, N 3. – P. 877–884. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14183>
21. Inflammatory and anti-inflammatory markers in plasma: from late pregnancy to early postpartum / E. Bränn [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9. – Art. 1863. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38304-w>
22. Shiny applications on the Web: R Studio, PBC [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.shinyapps.io>. – Date of access: 12.03.2021.

References

1. Ryabova S. A. *Predictive and diagnostic significance of methods for assessing the fetus state in placental insufficiency.* Abstract of Ph. D. diss. Samara, 2017. 28 p. (in Russian).
2. Tezиков Yu. V. *Prediction, early diagnosis and prevention of severe forms of placental insufficiency.* Abstract of Ph. D. diss. Samara, 2013. 56 p. (in Russian).
3. García-Honduvilla N., Ortega M. A., Asúnsolo Á., Álvarez-Rocha M. J., Romero B., De León-Luis J., Álvarez-Mon M., Buján J. Placentas from women with pregnancy-associated venous insufficiency show villi damage with evidence of hypoxic cellular stress. *Human Pathology*, 2018, vol. 77, pp. 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.03.022>

4. Sterpu I., Anfelter P., Wray S., Kaihola H., Åkerud H., Wiberg-Itzel E. The association of second trimester biomarkers in amniotic fluid and fetal outcome. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2019, vol. 32, no. 21, pp. 3627–3632. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1469127>
5. Romero R., Nien J. K., Espinoza J., Todem D., Fu W., Chung H. [et al.]. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2008, vol. 21, no. 1, pp. 9–23. <https://doi.org/10.1080/14767050701830480>
6. Nikitina A. M. *Endothelial dysfunction in the development of varicose veins of the lower extremities and the possibility of its correction*. Abstract of Ph. D. diss. Moscow, 2014. 114 p. (in Russian).
7. Budzyń M., Iskra M., Turkiewicz W., Krasiński Z., Gryszczyńska B., Kasprzak M. P. Plasma concentration of selected biochemical markers of endothelial dysfunction in women with various severity of chronic venous insufficiency. *PLoS ONE*, 2018, vol. 13, no. 1, p. e0191902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191902>
8. Botasheva T. L., Rudova O. I., Gudz' E. B., Zheleznyakova E. V., Babayan K. T., Ganikovskaya Yu. V. Influence of blood flow in the veins of the lower extremities on hemodynamic processes in the uteroplacental-fetal complex with different stereofunctional organization of the “mother–placenta–fetus” system. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2017, vol. 7, no. 89, p. 87 (in Russian).
9. Ordilyants I. M., Dzhabiev A. V., Dzhabieva A. A., Smirnova T. V. The second wave of cytotrophoblast invasion in pregnant women with complicated and normal pregnancy. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya Meditsina* [Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Medicine series], 2012, no. 6, pp. 193–197 (in Russian).
10. Weel I. C., Baergen R. N., Romão-Veiga M., Borges V. T., Ribeiro V. R., Witkin S. S., Bannwart-Castro C., Peraçoli J. C., De Oliveira L., Peraçoli M. T. Association between placental lesions, cytokines and angiogenic factors in pregnant women with preeclampsia. *PLoS ONE*, 2016, vol. 11, no. 6, p. e0157584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157584>
11. Barber G. A., Weller C. D., Gibson S. J. Effects and associations of nutrition in patients with venous leg ulcers: a systematic review. *Journal of Advanced Nursing*, 2018, vol. 74, no. 4, pp. 774–787. <https://doi.org/10.1111/jan.13474>
12. Schulz E. V., Cruze L., Wei W., Gehris J., Wagner C. L. Maternal vitamin D sufficiency and reduced placental gene expression in angiogenic biomarkers related to comorbidities of pregnancy. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, vol. 173, pp. 273–279. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2017.02.003>
13. Mosteller F., Tukey J. W. Data analysis, including statistics. *Handbook of Social Psychology*. Addison–Wesley, 1968, pp. 80–203.
14. Friedman J., Hastie T., Tibshirani R. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *Journal of Statistical Software*, 2010, vol. 33, no. 1, pp. 1–22. <https://doi.org/10.18637/jss.v033.i01>
15. Hastie T., Tibshirani R., Friedman J. *The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction*. New York, Springer-Verlag, 2009. 745 p.
16. Chawla N. V., Bowyer K. W., Hall L. O., Kegelmeyer W. P. Smote: synthetic minority over-sampling technique. *Journal of Artificial Intelligence Research*, 2002, vol. 16, pp. 321–357. <https://doi.org/10.1613/jair.953>
17. Tsukanov Yu. T., Tsukanov A. Yu. Varicose veins of the lower extremities as a consequence of connective tissue dysplasia. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* [Angiology and vascular surgery], 2004, vol. 10, no. 2, pp. 84–90 (in Russian).
18. Fukaya E., Flores A. M., Lindholm D., Gustafsson S., Zanetti D., Ingelsson E., Leeper N. J. Clinical and genetic determinants of varicose veins. *Circulation*, 2018, vol. 138, no. 25, pp. 2869–2880. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.035584>
19. Li Y., Liu J. MicroRNA-206 predicts raised fetal growth retardation risk through the interaction with vascular endothelial growth factor in pregnancies. *Medicine*, 2020, vol. 99, no. 7, p. e18897. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018897>
20. Hitzerd E., Neuman R. I., Broekhuizen M., Simons S. H. P., Schoenmakers S., Reiss I. K. M., Koch B. C. P., van den Meiracker A. H., Versmissen J., Visser W., Danser A. H. J. Transfer and vascular effect of endothelin receptor antagonists in the human placenta. *Hypertension*, 2020, vol. 75, no. 3, pp. 877–884. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14183>
21. Bränn E., Edvinsson Å., Rostedt Punga A., Sundström-Poromaa I., Skalkidou A. Inflammatory and anti-inflammatory markers in plasma: from late pregnancy to early postpartum. *Scientific Reports*, 2019, vol. 9, no. 1863, pp. 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38304-w>
22. *Shiny applications on the Web (2020): R Studio, PBC*. Available at: <https://www.shinyapps.io> (accessed 12.03.2021).

Информация об авторах

Можейко Людмила Федоровна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: lfmozheiko@gmail.com

Тихонович Евгения Валерьевна – ассистент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tihonovichev90@gmail.com

Information about the authors

Liudmila F. Mozhejko – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lfmozheiko@gmail.com

Yauheniya V. Tsikhanovich – Assistant. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tihonovichev90@gmail.com