

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(31)

2024 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован Министерством информации Республики Беларусь, Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.04.24
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 120 экз.
Усл. печ. л. 19,5. Уч.-изд. л. 12,44.
Зак. 379.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., профессор)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент), Н.Н. Веякина (к.б.н., отв. секретарь), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (д.м.н., доцент), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаяев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Е.Л. Богдан (Минск), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Е.Н. Кроткова (к.м.н., доцент, Минск), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор
С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2024

№ 1(31)

2024

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- А.Ю. Захарко, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко, М.Ю. Жандаров, А.Р. Ромбальская**
Гладкомышечные опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом (STUMP): современное состояние проблемы 6
- О.В. Мурашко, А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко**
Этиология и патогенез дисфункции тазового дна (обзор литературы) 16
- Е.С. Тихонова, С.В. Зыблева, В.Н. Мартинков**
Факторы прогрессирования аллергических заболеваний у детей (обзор литературы) 22
- А.А. Чулков, З.А. Дундаров, А.В. Величко, С.Л. Зыблев, Я.Л. Навменова**
Надпочечниковая недостаточность после оперативного лечения новообразований надпочечников: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика 30

Медико-биологические проблемы

- Н.Г. Власова, К.Н. Бuzдалкин, А.Н. Матарас**
Обоснование референтного уровня облучения граждан Республики Беларусь в ситуации существующего облучения, сложившейся после аварии на Чернобыльской АЭС 40
- Д.Б. Куликович**
Сравнительный анализ методических подходов оценки накопленных доз внешнего облучения лиц, проживающих на загрязненной радионуклидами территории в результате аварии на ЧАЭС, за период 1986-1989 гг. 48
- Е.К. Нилова, К.Н. Бuzдалкин, В.Л. Самсонов**
Оценка активности удаленных источников гамма-излучения 55

Reviews and problem articles

- A.Yu. Zaharko, A.S. Podgornaya, O.V. Murashko, M.Yu. Zhandarov, A.R. Rombalskaya**
Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): current state of the problem 6
- O.V. Murashko, A.S. Podgornaya, A.Y. Zakharko**
Etiology and pathogenesis of pelvic floor dysfunction (literature review) 16
- E.S. Tikhonova, S.V. Zybleva, V.N. Martinkov**
Factors of allergic disease progression in children (literature review) 22
- A.A. Chulkov, Z.A. Dundarov, A.V. Velichko, S.L. Zyblev, Ya.L. Navmenova**
Adrenal insufficiency after surgical treatment of adrenal neoplasms: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention 30

Medical-biological problems

- N.G. Vlasova, K.N. Buzdalkin, A.N. Mataras**
Substantiation of the exposure reference level of Belarus citizens in the situation of existing exposure after the Chernobyl accident 40
- D.B. Kulikovich**
Comparative analysis of methodological approaches to assessing accumulated external exposure doses of persons permanently residing in a contaminated area with radionuclides as a result of the Chernobyl accident for the period 1986-1989 48
- E.K. Nilova, K.N. Buzdalkin, V.L. Samsonov**
Assessment of the activity of remote gamma radiation sources 55

А.В. Рожко, И.В. Веялкин, П.В. Сачек, С.Н. Никонович, В.М. Мицура, С.В. Панкова, О.П. Овчинникова, В.В. Дробышевская

Анализ показателей состояния здоровья населения, проживающего в 21 районе Республики Беларусь, пострадавшем в результате катастрофы на ЧАЭС

61

И.С. Соболевская, Е.С. Пашинская, А.К. Пашинская, И.В. Игнатьева, В.В. Побяржин, С.М. Седловская, С.Л. Соболевский, А.В. Яшкина

Эмбриотоксический эффект экспериментальной темновой депривации

70

Л.Н. Эвентова, А.Н. Матарас, Н.Г. Власова, В.В. Дробышевская, А.Е. Филюстин

Структура рентгенодиагностических исследований и уровни облучения населения Гомельской области за период 2014-2021 гг.

75

Клиническая медицина

Т.М. Астабацян, Д.Б. Нижегородова, В. Григорян, З. Карабекян, М.М. Зафранская

Гуморальные факторы иммунной системы детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах Республики Армения

81

В.И. Бронский, С.В. Толканец, К.В. Бронская, Е.Н. Гаврилюк

Постковидный синдром с позиции экологической психиатрии

88

А.В. Величко, Ю.И. Ярец, А.В. Рожко, З.А. Дундаров

Алгоритм топической диагностики патологии паращитовидных желез с использованием конфокальной лазерной микроскопии

95

Д.Б. Нижегородова, Г.И. Иванчик, Н.А. Морозова, А.М. Старостин, Ж.В. Колядич, М.М. Зафранская

Цитокиновое микроокружение слизистых оболочек в условиях иммунопатологии

104

A.V. Rozhko, I.V. Vejalik, P.V. Sachek, S.N. Nikonovich, V.M. Mitsura, S.V. Pankova, O.P. Ovchinnikova, V.V. Drobyshevskaya

Analysis of some health indicators of the population living in 21 districts of the Republic of Belarus affected by the Chernobyl disaster

I.S. Sobolevskaya, E.S. Pashinskaya, A.K. Pashinskaya, I.V. Ignateva, V.V. Pobyarzhin, S.M. Sedlovskaya, S.L. Sobolevsky, A.V. Yashkina

Embryotoxic effect of experimental dark deprivation

L.N. Eventova, A.N. Mataras, N.G. Vlasova, V.V. Drobyshevskaya, A.E. Filyustin

Structure of X-ray diagnostic studies and levels of exposure to the population of the Gomel region for the period of 2014-2021

Clinical medicine

T.M. Astabatsyan, D.B. Nizheharodava, V. Grigoryan, Z. Karabekyan, M.M. Zafranskaya

Humoral factors of immunity in children living in ecologically unfavorable regions in the Republic of Armenia

V.I. Bronsky, S.V. Tolkanets, K.V. Bronskaya, E.N. Gavrilyuk

Post-COVID syndrome from the perspective of environmental psychiatry

A.V. Velichko, Y.I. Yarets, A.V. Rozhko, Z.A. Dundarov

Algorithm for topical diagnosis of parathyroid gland pathology using confocal laser microscopy

D.B. Nizheharodava, H.I. Ivanchyk, N.A. Marozava, A.M. Starastsin, J.V. Kolyadich, M.M. Zafranskaya

Cytokine microenvironment of mucous membranes in immunopathology

Е.А. Полякова, И.Е. Гурьянова, С.О. Шарпова, И.С. Сакович, М.Г. Шитикова, А.Н. Купчинская, Т.В. Володашчик, Ю.В. Тимохова, Н.В. Агеев, С.Н. Алешкевич, Ю.С. Жаранкова, А.В. Солнцева, М.В. Белевцев

Диагностическая информативность определения продуктов реаранжировок ДНК Т- и В-клеточного рецептора TREC/KREC при общей вариабельной иммунной недостаточности

112

И.Г. Савастеева, Ю.И. Ярец, К.В. Бронская, Ю.С. Кандера

Сахарный диабет 2 типа и ассоциированные с ним метаболические нарушения, распространенность среди трудоспособного населения

118

Н.Д. Пузан, В.Н. Беляковский, И.А. Чешик, И. В. Михайлов

Структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина пациентов с раком тела матки, проходивших дистанционную гамма-терапию

124

Обмен опытом

Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Н.И. Ковзик, Д.А. Близин

Экстрamedулярные поражения при плазмоклеточных пролиферациях. Клинический случай

132

З.М. Нагорнова, А.В. Селезнев, В.Е. Корелина, А.В. Куроедов, И.Р. Газизова, Ю.И. Рожко, И.А. Булах

Обзор средств растительного происхождения в альтернативном гипотензивном и нейропротекторном лечении глаукомы

136

А.А. Рожко, И.Р. Газизова

Совокупность структурных, функциональных офтальмологических и лучевых методов диагностики для дифференциации глаукомы низкого давления: клинический случай

149

E.A. Polyakova, I.E. Guryanova, S.O. Sharapova, I.S. Sakovich, M.G. Shitikova, A.N. Kupchinskaya, T.P. Volodashchik, Y.V. Tsimokhava, N. Aheyev, S.N. Aleshkevich, Yu.S. Zharankova, A.V. Solntsava, M.V. Belevtsev

Diagnostic significance of determining products of DNA rearrangements of the T-and-B cell receptor TREC/KREC in common variable immunodeficiency

I.G. Savasteeva, Yu.I. Yarets, K.V. Bronskaya, Yu.S. Kandzera

Type 2 diabetes mellitus and associated metabolic disorders, prevalence within the working-age population

N.D. Puzan, V.N. Belyakovskiy, I.A. Cheshik, I.V. Mihailov

Structural-functional state of serum albumin of uterine body cancer patients undergoing remote gamma therapy

Experience exchange

Zh. M. Kozich, V.N. Martinkov, N.I. Kovzik, D.A. Blizin

Extramedullary lesions in plasma cell proliferations. Clinical case

Z.M. Nagornova, A.V. Seleznev, V.E. Korolina, A.V. Kuroyedov, I.R. Gazizova, Yu.I. Razhko, I.A. Bulakh

Review of herbal remedies in alternative antihypertensive and neuroprotective treatment of glaucoma

A.A. Rozhko, I.R. Gazizova

Combination of structural and functional ophthalmological and radiological methods for differentiating normal-tension glaucoma: clinical case

ГЛАДКОМЫШЕЧНЫЕ ОПУХОЛИ С НЕОПРЕДЕЛЕННЫМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ (STUMP): СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

¹ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

²УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Наиболее распространенным типом опухолей матки являются гладкомышечные опухоли: доброкачественные лейомиомы, гладкомышечные опухоли неопределенного злокачественного потенциала (STUMP), саркомы. Частоту возникновения STUMP трудно оценить. Они составляют 1,3% всех злокачественных новообразований матки. Для подтверждения правильного диагноза STUMP необходимо тщательное гистопатологическое исследование из-за ненадежности предоперационных методов визуализации для дифференциации лейомиомы, STUMP и лейомиосаркомы. По сравнению с саркомами STUMP имеют лучший прогноз, но их биологический потенциал не определен, поскольку рецидивы, малигнизация и метастазы возможны много лет спустя. Учитывая редкость опухолей с неопределенным злокачественным потенциалом, малое число публикаций по их лечению, не существует клинических рекомендаций по тактике ведения и лечения пациентов с этой патологией. В статье рассмотрены современные данные по диагностике и дифференциальной диагностике гладкомышечных опухолей, тактике ведения, лечения, прогнозу пациентов со STUMP.

Ключевые слова: гладкомышечные опухоли, миома матки, гладкомышечные опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом, STUMP

Введение

Мезенхимальные гладкомышечные опухоли являются наиболее распространенным типом неоплазии матки. Согласно Стэнфордским критериям их можно разделить на четыре группы: 1 – доброкачественные лейомиомы, 2 – доброкачественные варианты лейомиом (например, формы с причудливыми ядрами, митотически активная лейомиома, метастатические формы или формы, развивающиеся внутрисосудисто), 3 – гладкомышечные опухоли неопределенного злокачественного потенциала (smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP)) и 4 – саркомы [1, 2]. Саркомы, в свою очередь, можно разделить на лейомиосаркомы, стромальные саркомы эндометрия и недифференцированные саркомы [3]. Стэнфордские критерии помогают дифференцировать злокачественные и добро-

качественные варианты миомы на основе следующих признаков: коагуляционный некроз опухолевых клеток, диффузная цитологическая атипия от умеренной до тяжелой степени и повышенная митотическая активность (митотическое число не менее 10 митотических фигур на 10 полей высокого разрешения) [4]. Для установления гистологического диагноза лейомиосаркомы должны присутствовать как минимум два критерия из трех. Если опухоль демонстрирует любую комбинацию этих трех характеристик, но не соответствует Стэнфордским критериям диагностики лейомиосаркомы, ее можно диагностировать как опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом [5].

Доброкачественные гладкомышечные опухоли характеризуется отсутствием атипии, некроза и наличием менее 4 митозов на 10 полей высокого разрешения.

Эпидемиология и клиника гладкомышечных опухолей с неопределенным злокачественным потенциалом (STUMP)

Существует спектр пограничных опухолей, включая варианты митотически активных (более 5, но менее 9 митозов на 10 полей высокого разрешения), клеточных и атипичных лейомиом, а также гладкомышечные опухоли неопределенного злокачественного потенциала (STUMP) [6]. Этот термин был введен Кемпсоном в 1973 году.

Частоту возникновения STUMP трудно оценить. Они составляют 1,3% всех злокачественных новообразований матки [7]. Среди женщин, перенесших гистерэктомию или миомэктомию по поводу предполагаемого диагноза лейомиомы, 0,01% получают диагноз STUMP [8, 9].

Симптомы при пограничных опухолях, в том числе STUMP, неспецифичны и аналогичны симптомам лейомиомы и лейомиосаркомы: аномальное маточное кровотечение, анемия, хроническая тазовая боль, нарушение функции тазовых органов, бесплодие. Тем не менее у некоторых пациентов симптомы могут отсутствовать, что приводит к поздней диагностике и ухудшению прогноза [7, 10].

Считается, что STUMP может быть переходом от лейомиомы к лейомиосаркоме или иногда быть недооцененной лейомиосаркомой низкой степени злокачественности [8, 11]. В большинстве сообщений о STUMP возраст постановки диагноза аналогичен возрасту диагностики миомы или саркомы и составляет от 40 до 50 лет [10].

Для подтверждения правильного диагноза STUMP необходимо тщательное гистопатологическое исследование из-за ненадежности предоперационных методов визуализации для дифференциации лейомиомы, STUMP и лейомиосаркомы [10].

Патологистологические и иммуногистохимические особенности гладкомышечных опухолей с неопределенным злокачественным потенциалом (STUMP)

В настоящее время диагноз STUMP основан на критериях, одобренных ВОЗ в 2020 году [1].

- Опухоли с очаговой или диффузной ядерной атипией, без клеточного некроза и митотическим индексом 2-4 митоза на мм² (6-9 митотических фигур на 10 полей зрения высокого увеличения).
- Опухоли с некрозом клеток (не инфаркт), при отсутствии других критериев злокачественности (высокой митотической активности, атипии).
- Опухоли без некроза клеток, с легкой или отсутствующей атипией и количеством митозов более 6 на мм² (превышающее или равное 15 митотическим фигурам на 10 полей зрения высокого разрешения).
- Опухоли с диффузной ядерной атипией и неопределенным митотическим индексом (обычно за счет выраженного кариорексиса). В данном случае для определения митотического индекса может помочь фосфорилированный гистон H3 (PHN3).

Дифференциальная диагностика данных гистологических особенностей довольно сложна и часто имеет субъективный характер [12].

Однако схожие клинические симптомы и гистопатологические особенности лейомиомы с причудливыми ядрами (*Leiomyoma with Bizarre Nuclei (LBN)*) и лейомиомы с дефицитом фумарат-гидратазы (*FH-LM*), STUMP и лейомиосаркомы, в частности, часто вызывают диагностические проблемы. Классификация ВОЗ 2020 года установила объективный критерий и указала митотический индекс 0-4/10 полей зрения высокого разрешения для LBN и 5-9/10 полей зрения высокого разрешения для STUMP. Таким образом, ранее классифицированные группы LBN с 5-9 митозами/10 полей зрения высокого разрешения в настоящее время диагностируются как STUMP. Следует отметить, что разница между LBN и STUMP может быть неочевидной. Другие признаки, такие как атипичные митозы, инфильтративные края и сосудистая интрузия, могут служить осно-

ванием для диагноза STUMP. Так, дифференциация между STUMP и LBN в основном зависит от количества митозов; однако это сложно, поскольку кариоректические ядра легко перепутать с атипичными митозами. Кариоректические ядра с грубым и нечетким хроматином, которые могут имитировать атипичные митозы, должны быть отмечены при LBN и могут усложнить дифференциальную диагностику между LBN и STUMP. В неопределенных случаях может оказаться полезным подсчет митозов в большем количестве срезов и иммуноокрашивание на Ki-67 или фосфорилированный гистон H3 (PHH3). Кроме того, стоит отметить, что при LBN иногда может наблюдаться некроз инфарктного типа (гиалиновый). Однако с расширением молекулярных исследований было продемонстрировано, что LBN и лейомиосаркома могут иметь некоторые общие молекулярные изменения. Эти результаты позволяют предположить, что эти два типа опухолей имеют общий патогенез и что в некоторых случаях LBN может быть потенциальным злокачественным прогрессированием лейомиосаркомы. В настоящее время потенциальная связь между LBN и лейомиосаркомой или риск трансформации LBN в лейомиосаркому в значительной степени неизвестны. LBN в основном является диагнозом исключения. По типичным гистологическим характеристикам и отсутствию экспрессии FH лейомиому с дефицитом фумарат-гидратазы можно легко отличить от LBN.

К факторам, затрудняющим гистологическую верификацию диагноза, также можно отнести медикаментозную терапию, включая гормональные и негормональные препараты, а также эмболизацию маточных артерий, которые могут изменять гистологическую картину опухолей, вызывая некроз инфарктного типа, митозы, клеточную атипичность и выраженное острое воспаление, что еще больше усложняет точную диагностику STUMP. Например, агонист гонадотропин-высвобождающего гормона может вызывать неровную границу, повышенную пролиферацию клеток, очаговый

инфаркт, гиалиновую дегенерацию, значительную лимфоидную инфильтрацию и сосудистые изменения в опухоли. Высокие уровни прогестерона могут влиять на митотическую активность. Другим фактором, изменяющим внешний вид лейомиомы, является беременность, во время которой опухоль может увеличиваться в размерах и демонстрировать отек, причудливую цитологическую атипичность, инфаркт, кровоизлияние и гиалинизацию.

Тем не менее существует несколько полезных иммуногистохимических и молекулярных маркеров, позволяющих различать гладкомышечные опухоли (STUMP, LBN, лейомиосаркому), например, иммуногистохимическое окрашивание Ki-67, p53, p16 и PHH3. Экспрессия иммуногистохимических маркеров Ki-67, p53 и p16 изучалась либо по отдельности, либо в комбинации. Большинство исследований продемонстрировало, что экспрессия иммуногистохимических маркеров при STUMP аналогична таковой в лейомиомах. Так, рецепторы стероидных гормонов (эстрогена, прогестерона) могут присутствовать и в STUMP, и лейомиомах. Однако иммуногистохимические маркеры лейомиосаркомы отличаются от других. Этот факт позволяет провести исследования по изучению новых специфических маркеров, которые могут повысить точность дифференциации STUMP от других гладкомышечных опухолей [10].

Известно, что основными патогенетическими путями, задействованными в образовании гладкомышечных опухолей, являются мутации в генах p53, RB1 и PTEN [13]. При потере функции p53 происходит ослабление межклеточных связей, что способствует распространению клеток, составляющих солидные опухоли, обуславливая метастазирование [14]. Ген RB1 расположен в районе 13q. Роль гена RB1 заключается в предотвращении перехода от фазы G1 к фазе S клеточного цикла. Известно, что регуляторные отклонения в этой области заставляют клетки делиться бесконечно [15]. Изменения в хромосоме 10q вызывают инактивацию гена-супрессора опухо-

ли PTEN, что приводит к активации пути PI3K/AKT и нижестоящего пути mTOR. Этот путь играет роль во многих неопластических процессах, таких как рост клеток и устойчивость к химиотерапии [16].

Многочисленные исследования демонстрируют, что частота мутаций TP53 при лейомиомах составляет 0%, при STUMP – 6-29%, при лейомиосаркомах – 24-30%; зарегистрированный процент мутаций гена PTEN при лейомиомах составляет 5%, при STUMP – 33%, при лейомиосаркомах – 42-58% [15].

Некоторые исследователи выявили схожую частоту мутаций генов TP53 и PTEN при лейомиосаркоме, STUMP и атипичной лейомиоме. Они также заметили, что LBN имеют несколько молекулярных изменений, сходных с лейомиосаркомами, что позволило предположить, что этот тип лейомиомы может быть предшественником злокачественных опухолей [15].

Следует отметить, что лейомиомы с дефицитом фумаратгидратазы часто имеют атипичные патологические особенности и могут быть ошибочно классифицированы как STUMP, однако они имеют доброкачественное клиническое течение. Лейомиомы с дефицитом фумаратгидратазы можно наблюдать в контексте наследственного лейомиоматоза, синдрома почечно-клеточной карциномы или спорадически [17].

Некоторые авторы предположили, что иммуногистохимические характеристики (экспрессия p16, p53, MIB-1, bcl-2, рецепторов эстрогена и прогестерона) или серологические маркеры (CA 125 и HE-4) могут быть полезны для выявления худшего прогноза и более высокого риска рецидивирующих опухолей [18]. Однако прогностическая ценность этих маркеров еще не установлена и до сих пор не изучалась в больших сериях [5].

Инструментально-лабораторная диагностика гладкомышечных опухолей с неопределенным злокачественным потенциалом (STUMP)

В настоящее время доступные нам методы визуализации не показывают четкой

разницы между STUMP, лейомиомами и лейомиосаркомами. Ультрасонография является диагностическим инструментом, наиболее часто используемым гинекологами, однако ультразвук не эффективен для дифференциации этих опухолей [10]. Недавнее исследование Руссо и соавторов (2022 г.) показало, что возраст пациента в сочетании с размером, внутриочаговой и периферической васкуляризацией опухоли может помочь дифференцировать гладкомышечные опухоли [19].

Магнитно-резонансная томография – еще один инструмент, который теоретически имеет более высокое разрешение мягких тканей, чем УЗИ. Некоторые исследования показали, что магнитно-резонансная томография с контрастным усилением может предложить лучшую предоперационную дифференциацию между STUMP, лейомиомами и лейомиосаркомами [10].

При магнитно-резонансной томографии (T1-взвешенные изображения) саркомы имеют неоднородную гипоинтенсивность с геморрагическими областями, демонстрируя неоднородное усиление после введения контраста из-за участков некроза и кровоизлияний.

Лабораторные тесты: СА-125, ЛДГ, изоферменты ЛДГ – неспецифичны, но могут увеличить диагностическую значимость инструментальных методов исследования [20].

Тактика ведения пациентов с гладкомышечными опухолями с неопределенным злокачественным потенциалом (STUMP)

По сравнению с саркомами опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом (STUMP) имеют лучший прогноз, но их биологический потенциал неопределен, поскольку рецидивы, малигнизация и метастазы возможны много лет спустя. STUMP характеризуются медленным ростом, часто бессимптомным течением, при этом летальные случаи, вызванные этой опухолью, редки. Средняя частота рецидивов составляет в среднем 8-11%, диа-

гностируется в среднем через 51 месяц с момента первоначального диагноза. Было высказано предположение, что рецидив более вероятен в более молодом возрасте [18]. Тем не менее описаны также случаи с быстрым неблагоприятным клиническим течением после появления метастазов [21, 22]. А. Риццо и соавторы (2020) наблюдали в своем исследовании, что выживаемость после первоначального диагноза STUMP составляла в среднем 101 месяц [22].

Следует отметить, что интерпретация данных по распространенности, рецидивированию и прогнозу STUMP затруднена в связи с тем, что до 2020 года существовала другая классификация атипичных опухолей, в которой и категории STUMP, и миома с причудливыми ядрами были разными категориями опухолей [23].

Согласно анализу А. Траваглино (2021), риск рецидива после миомэктомии и гистерэктомии при включении в группу STUMP вместе с миомами с причудливыми ядрами составил 7,7%, в то время как только при миоме с причудливыми ядрами риск составил всего 1,9% и только после миомэктомии [23].

Предполагаемая частота рецидивов опухолей с неопределенным злокачественным потенциалом составляет от 3,7 до 27%, со средней продолжительностью 51 месяц [6, 8]. Такую вариабельность можно объяснить небольшим количеством исследований и случаев, включенных в каждое исследование, а также несоответствием критериев определения рецидива [6, 24]. В серии из 57 случаев, опубликованной Sahin и соавторами (2019), субсерозное расположение опухоли STUMP было достоверно чаще связано с более высоким числом рецидивов [25].

Croce S. и соавторы (2015) в европейском многоцентровом исследовании предложили геномный анализ с использованием агау-СН для выявления наиболее агрессивных STUMP. Хотя эти опухоли имели более высокий геномный индекс, различия не были значимыми с точки зрения выживаемости [26]. При возникнове-

нии рецидива опухоли оптимальным является её хирургическая резекция, если это возможно.

В 2012 году Вилос и соавторы провели анализ 14 статей, описывающих 76 пациенток со STUMP, перенесших миомэктомию. Отмечено, что у 5 из 76 (6,6%) пациенток, выбравших миомэктомию, случился рецидив с периодом наблюдения от 1 до 216 месяцев. Более того, 1 из 76 пациенток (1,3%) умерла из-за рецидива STUMP, что еще раз указывает на гетерогенную природу заболевания и трудность определения истинного злокачественного потенциала STUMP [21].

В исследовании M.V. Lapresa-Alcalde (2023), включающем 915 женщин, прооперированных с 2015 по 2023 гг. по поводу миомы матки в университетской клинике г. Саламанка, в 4 случаях была диагностирована STUMP [24]. Средний возраст составил 48 лет (диапазон 36-67 лет). Только одна пациентка была в менопаузе. Причинами операции были: у одной пациентки аномальное маточное кровотечение, у двух – синдром сдавления смежных органов с нарушением мочеиспускания и болью, у одной пациентки – рост опухоли шейки матки после субтотальной гистерэктомии, выполненной 6 лет назад. Двум пациенткам была выполнена тотальная гистерэктомия, одной пациентке первоначально была выполнена субтотальная гистерэктомия с последующей вагинальной цервикэктомией после установления диагноза STUMP. Четвертой женщине была выполнена резекция опухоли и оставшейся шейки матки. Средний диаметр опухоли составил 13 см, средний объем – 816 куб. см. Средняя продолжительность наблюдения составила 47 месяцев без выявления рецидива. Пациенты проходили осмотр через месяц после операции и каждые шесть месяцев в течение пяти лет.

В исследовании M. Bosoteanu и соавторов (2023) из 829 гладкомышечных опухолей у 9 диагностирована лейомиосаркома, у 7 лейомиома с причудливыми ядрами, у 4 – митотически активная миома, у 3 –

STUMP. Всем пациенткам со STUMP проведена тотальная гистерэктомия. Только в случае лейомиосарком были диагностированы метастазы (77,78%) и выживаемость составила в среднем 25,67 месяцев, при этом относительный риск этих случаев для сравнения составил 5,66 ($p < 0,001$, ДИ95 2,02-15,82). У пациентов с диагнозом STUMP не было выявлено ни летальных исходов, ни рецидивов [27].

В исследовании Hyeong In Na и соавторов (2018) при ретроспективном анализе медицинских карт пациентов, прооперированных с 2000 по 2018 гг., было идентифицировано 19 пациентов с диагнозом STUMP. Средний период наблюдения за пациентами составил 47 месяцев. У двух пациентов (10,5%; 2/19) случился рецидив. Семь пациенток настаивали на органосохраняющем лечении, пять из них имели репродуктивные планы. В итоге трое из этих пяти женщин (60%) успешно родили живых доношенных детей путем операции кесарева сечения без осложнений. Авторы сделали вывод, что рецидивы STUMP составляют 10,5% и что, несмотря на то, что существует вероятность злокачественного рецидива, стоит попытаться сохранить фертильность у женщин с репродуктивными планами при условии тщательного динамического наблюдения [28].

В исследовании Hanifi Şahin (2019) и соавторов были описаны 57 пациентов, прооперированных с 2006 по 2017 гг. в гинекологическом отделении с диагнозом STUMP. Медиана наблюдения составила 57 (диапазон 16-125) месяцев. 27 пациенткам была выполнена миомэктомия, 30 – тотальная гистерэктомия. Рецидив заболевания наблюдался у восьми пациентов (14%): после тотальной гистерэктомии у 2 пациенток (3,5%), после миомэктомии – у шести пациенток (10,5%). У семи женщин диагностирована STUMP, у одной – лейомиосаркома. Из 27 пациенток с миомэктомией в анамнезе у 10 были репродуктивные планы. В итоге зафиксировано семь беременностей, шесть из которых закончились рождением доношенного ребенка и одна в

сроке 35 недель. Стоит отметить, что 1 беременность была с помощью ЭКО, три с помощью инсеминации и четыре естественным путем. Авторы делают вывод, что, несмотря на то, что есть повышенный риск рецидива опухоли, у пациенток со STUMP возможны консервативные подходы для реализации репродуктивной функции, а также, что риск рецидива в группе миомэктомии и гистерэктомии сопоставимы [25]. К аналогичным выводам пришли Jung In Shim и соавторы (2020), которые проанализировали исходы оперативного лечения 62 пациенток с подтвержденным диагнозом STUMP (14 пациенткам (22,6 %) первоначально проводилась гистерэктомия, а 48 (77,4 %) – миомэктомия). За период исследования у трех пациентов (4,8%) развился рецидив. Однако не было статистической разницы между миомэктомией и гистерэктомией с точки зрения частоты рецидивов STUMP или саркомы. Последующие беременности оказались успешными у 10 из 19 женщин (52,6 %), пытавшихся зачать ребенка. Таким образом, при тщательном наблюдении у женщин с диагнозом STUMP можно рассмотреть возможность миомэктомии с сохранением фертильности [29].

Chen Zhang и соавторы (2021) ретроспективно проанализировали клинико-патологическую информацию 31 пациента со STUMP. В 21 случае была выполнена миомэктомия, в 10 – гистерэктомия. За 13-летний период наблюдения в двух случаях в течение 36 месяцев произошел рецидив в виде STUMP. Шесть из 21 женщины в группе миомэктомии планировали беременность, из них двое родили здоровых детей. Авторы указывают, что органосохраняющая операция может быть вариантом лечения для пациентов, желающих иметь детей, при условии информирования о риске рецидива и тщательном постоперационном наблюдении [30].

Учитывая редкость опухолей с неопределенным злокачественным потенциалом, малое число публикаций по их лечению, клинических рекомендаций по тактике ведения и лечения пациентов с этой патологией

не существует, поэтому клинический подход к диагностике, лечению и контролю ее рецидивов основан на данных наблюдений [8, 22]. Для пациенток, которые уже осуществили свою репродуктивную функцию и не имеют дальнейших репродуктивных планов, традиционно методом выбора является тотальная гистерэктомия с двусторонней сальпингоофорэктомией или без нее во избежание возможного рецидива опухоли [2, 10, 18, 24]. Однако у женщин, желающих сохранить фертильность, можно рассмотреть возможность органосохраняющего лечения в объеме миомэктомии, учитывая медленный рост опухоли. Хотя опубликованных данных о беременности у женщин с этими опухолями мало, некоторые исследования показали многообещающие результаты с уровнем успеха 70-80% [5, 6, 25].

Перед принятием решения о радикальной или органосохраняющей стратегии хирургического лечения у пациенток с репродуктивными планами должны тщательно взвешиваться риски и польза в каждом конкретном случае, должны приниматься во внимание гистологические особенности опухоли, влияние гистерэктомии на психологическое состояние у молодых женщин, исходы беременности и риски в случае миомэктомии и неоднозначная злокачественность STUMP [22].

Пациенты также должны знать о возможности миомэктомии и сохранении фертильности, несмотря на значительный риск рецидива опухоли [22].

Несколько исследований показали отдельные случаи адьювантного лечения STUMP. Что касается гормональной терапии, то чаще всего упоминаются прогестерон, ингибиторы ароматазы и аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона. Было продемонстрировано успешное применение монотерапии или комбинированной терапии ингибиторами ароматазы, аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона или антагонистами прогестерона и эстрогеновых рецепторов в случаях рецидивов и метастазов в легкие, лимфатические узлы или органы брюшной полости. Однако это мог-

ло быть связано с тем фактом, что у этих пациентов были прогестерон-рецептор-положительные и эстроген-положительные STUMP. Следовательно, у пациентов, у которых нет этих рецепторов, гормональная терапия может быть неэффективной. Химиотерапевтические агенты, использованные в этих отчетах, также включали доксорубицин, цисплатин, гемцитабин, доцетаксел и фосфамид. Эти химиопрепараты можно использовать отдельно или в составе комбинированной терапии, хотя единого мнения по этому вопросу также нет. Не было обнаружено исследований по лучевой терапии рецидива STUMP [10].

Описанные попытки применения доксорубицина, цисплатина, гестагенов, ингибиторов ароматазы, аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона в качестве адьювантной либо паллиативной терапии имели большую долю субъективности и выбор химиотерапии, по-видимому, не зависел от гистологических особенностей опухоли на момент постановки диагноза, времени до рецидива или гистопатологии на момент рецидива, а фактически был обусловлен предпочтениями врача. Такое разнообразие подходов к лечению затрудняет определение однозначного направления действий. Таким образом, прогностическое влияние дополнительного лечения в настоящее время не определено и не существует рекомендуемых стратегий. Не существует удовлетворительных данных об адьювантном лечении, будь то лучевая терапия, химиотерапия или эндокринная терапия, и авторы сходятся во мнении, что рекомендуют лечение на индивидуальной основе [18, 22]. Другие терапевтические подходы, такие как эмболизация маточных артерий, не рекомендуются [31].

Учитывая отсутствие единого мнения по вероятности рецидивирования и метастазирования STUMP, важен адекватный контроль за пациентками после хирургического лечения. Считается, что большинство рецидивов STUMP происходят через 5 лет после постановки диагноза. И хотя на этот счет не существует единого мнения,

наиболее общепринят стандарт наблюдения, включающий клинические осмотры каждые 6 месяцев в течение первых 5 лет после операции. Затем ежегодные осмотры в течение еще 5 лет и ежегодное МРТ [2, 18]. Кроме того, меры контроля должны включать гинекологические осмотры, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза и рентгенографию органов грудной клетки, т.к. метастазирование идет преимущественно в легкие. Пациентам, которые решают отложить операцию, чтобы сохранить фертильность, можно проводить ежегодную МРТ, заменяющую компьютерную томографию [10]. Поскольку STUMP являются редкими опухолями целесообразно направлять больных в специализированные центры для правильной диагностики и последующего наблюдения. Это позволит оптимизировать уход, снизить смертность и улучшить лечение этого типа редкой опухоли [6, 32].

Заключение

STUMP – редкая и гетерогенная группа опухолей с труднопрогнозируемым клиническим поведением. Патологические критерии диагноза STUMP не определены, и для решения этой проблемы необходимо достичь консенсуса. В большинстве случаев диагноз устанавливается после операции по поводу подозрения на лейомиому и гистологического исследования. Задача состоит в том, чтобы найти диагностические тесты, которые помогут нам заподозрить эти опухоли до операции. Хотя иммуногистохимические исследования могут помочь в дифференциации этих опухолей, необходимы дополнительные исследования для улучшения их диагностики. Тотальная гистерэктомия является стандартным и наиболее распространенным хирургическим лечением, хотя миомэктомия может и должна рассматриваться как возможный вариант лечения для женщин, желающих сохранить фертильность. На сегодняшний день ни иммуногистохимические характеристики, ни серологические маркеры не являются полезными для выявления худшего

прогноза и более высокого риска рецидива опухолей. Из-за способности STUMP к рецидивам и метастазам представляется необходимым долгосрочное наблюдение.

В будущем возможно определение молекулярной основы STUMP с использованием методов молекулярной биологии. Идентификация ключевых генов, непосредственно участвующих в канцерогенезе STUMP, может открыть новые возможности в лечении заболевания и предоставить дополнительную информацию для понимания процесса канцерогенеза.

Библиографический список

1. Classification of Tumors Editorial Board. Female Genital Tumors / 5th ed. – Lyon: IARC, 2020. – Tumours of the uterine corpus
2. Ip, P.P.C. Pathology of uterine leiomyosarcomas and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential / P.P.C. Ip, A.N.Y. Cheung // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2011. – Vol. 25. – P. 691-704.
3. Risk of unexpected uterine leiomyosarcoma during laparoscopic procedures: Experience from a single tertiary institute in Italy / A. Surace [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2022. – Vol. 156. – P. 236-239.
4. Bell, S.W. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases / S.W. Bell, R.L. Kempson, M.R. Hendrickson // Am. J. Surg. Pathol. – 1994. – Vol. 18. – P. 535-558.
5. A clinicopathologic review and obstetric outcome of uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP) in a single institution / H.I. Ha [et. al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2018. – Vol.228. – P. 1-5.
6. Clinicopathologic evaluation of uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): A single center experience / V. Karataşlı [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. – 2019. – Vol. 48. – P. 637-642.
7. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): Management, follow up and prognosis / J. Ejhaoudani [et al.] // PAMJ-Clin. Med. – 2020. – Vol. 3. – P. 82.
8. Hughes, L. STUMP, a surprise finding in a large fibroid uterus in a 20-year-old woman / L. Hughes, A. Roex, A. Parange // Int. J. Women's Health. – 2018. – Vol. 10. – P. 211-214.
9. Giant uterine mass with uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: A case report / T.K. Jang [et al.] // Gynecol. Oncol. Rep. – 2020. – Vol. 34. – P. 100663.
10. Liu, H.-T. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: A review of current knowledge. Taiwan / H.-T. Liu, C-N. Wong, F-S. Liu // J. Obstet. Gynecol. – 2022. – Vol. 61. – P. 935-940.

11. Tumorações mesenquimales de músculo liso de potencial maligno incierto (STUMP): Revisión de un caso clínico. *Clin. Investig / M. Guzmán Muñoz [et al.] // Clin. Investig. Gin. Obst. – 2013. – Vol. 40. – P. 33-36.*
12. Interobserver variability in the interpretation of tumor cell necrosis in uterine leiomyosarcoma / D. Lim [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol. – 2013. – Vol. 37. – P. 650-658.*
13. Integrative genomic and transcriptomic analysis of leiomyosarcoma / P. Chudasama [et al.] // *Nat. Commun. – 2018. – Vol. 9. – P. 144.*
14. Powell, E. Contribution of p53 to Metastasis / E. Powell, D. Piwnica-Worms, H. Piwnica-Worms // *Cancer Discov. – 2014. – Vol. 4. – P. 405-414.*
15. Tsuyoshi, H. Molecular biomarkers for uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma / H. Tsuyoshi, Y. Yoshida // *Cancer Sci. – 2018. – Vol. 109. – P. 1743-1752.*
16. Integrated mutational landscape analysis of uterine leiomyosarcomas / J. Choi [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2021. – Vol. 118. – P. e2025182118.*
17. Fumarate Hydratase Deficiency Should be Considered in the Differential Diagnosis of Uterine and Extrauterine Smooth Muscle Tumors of Uncertain Malignant Potential (STUMP) / J. Pors [et al.] // *Int J Gynecol Pathol. – 2022. – Vol. 41, №3. – P. 268-275.*
18. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): Pathology, follow-up and recurrence / A. Dall'Asta [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2014. – Vol. 7. – P. 8136-8142.*
19. Ultrasound features of highly vascularized uterine myomas (uterine smooth muscle tumors) and correlation with histopathology / C. Russo [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2022. – Vol. 60. – P. 269-276.*
20. Uterine Morcellation for Presumed Leiomyomas / American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG Committee Opinion No. 770 // *Obstet. Gynecol. – 2019. – Vol. 133. – P. e238-e248.*
21. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential: Diagnostic challenges and therapeutic dilemmas. Report of 2 cases and review of the literature / G.A. Vilos [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol. – 2012. – Vol. 19. – P. 288-295.*
22. Recurrent Uterine Smooth-Muscle Tumors of Uncertain Malignant Potential (STUMP) / A. Rizzo [et al.] // *State of The Art. Anticancer Res. – 2020. – Vol. 40. – P. 1229-1238.*
23. Risk of Recurrence in Uterine Leiomyoma with Bizarre Nuclei: a Systematic Review and Meta-Analysis / A. Travaglio [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd 4. – Vol. 81, № 11. – P. 1217-1223.*
24. A Review and Follow-Up of Uterine Smooth Muscle Tumours of Uncertain Malignant Potential (STUMP): A Case Series and Literature Review / M.V. Lapresa-Alcalde [et al.] // *Case Reports. Diseases. – 2023. – Vol. 11, №3. – P. 99.*
25. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: Fertility and clinical outcomes / H. Şahin [et al.] // *J. Gynecol. Oncol. – 2019. – Vol. 30. – P. e54.*
26. Uterine smooth muscle tumor analysis by comparative genomic hybridization: A useful diagnostic tool in challenging lesions / S. Croce [et al.] // *Mod. Pathol. – 2015. – Vol. 28. – P. 1001-1010.*
27. The Role of Pathogenesis Associated with the Tumor Microclimate in the Differential Diagnosis of Uterine Myocytic Tumors / M. Bosoteanu [et al.] // *J Clin Med. – 2023. – Vol. 12, №12. – P. 4161.*
28. A clinicopathologic review and obstetric outcome of uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP) in a single institution / Hyeong In Ha [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2018. – Vol. 228. – P. 1-5.*
29. Clinical experience of uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential in two gynecological centers: Oncological and obstetrical aspects / Jung In Shim [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2020. – Vol. 246. – P. 7-13.*
30. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): A retrospective study in a single center / Chen Zhang [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2021. – Vol. 265. – P. 74-79.*
31. Kainsbak, J. Literature review of outcomes and prevalence and case report of leiomyosarcomas and non-typical uterine smooth muscle leiomyoma tumors treated with uterine artery embolization / J. Kainsbak, E.S. Hansen, M. Dueholm // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2015. – Vol. 191. – P. 130-137.*
32. The Clinicopathological Study of 21 Cases With Uterine Smooth Muscle Tumors of Uncertain Malignant Potential: Centralized Review Can Purify the Diagnosis / D. Basaran [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer. – 2018. – Vol. 28. – P. 233-240.*

A.Yu. Zaharko, A.S. Podgornaya, O.V. Murashko, M.Yu. Zhandarov, A.R. Rombalskaya

SMOOTH MUSCLE TUMORS OF UNCERTAIN MALIGNANT POTENTIAL (STUMP): CURRENT STATE OF THE PROBLEM

The most common type of uterine tumors are smooth muscle tumors: benign leiomyomas, smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP), sarcomas. The incidence of STUMP is difficult to estimate. They account for 1,3% of all uterine malignancies. A thorough

histopathological examination is necessary to confirm the correct diagnosis of STUMP due to the unreliability of preoperative imaging techniques for differentiating between leiomyoma, STUMP and leiomyosarcoma. Compared with sarcomas, STUMP have a better prognosis, but their biological potential is uncertain because recurrence, malignancy, and metastasis are possible many years later. Considering the rarity of tumors with uncertain malignant potential, the small number of publications on their treatment, there are no clinical recommendations for the management and treatment of patients with this pathology. The article reviews current data on the diagnosis and differential diagnosis of smooth muscle tumors, management tactics, treatment, and prognosis of patients with STUMP.

Key words: *smooth muscle tumors, uterine fibroids, smooth muscle tumors of uncertain malignant potential, STUMP*

Поступила 04.04.24

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ДИСФУНКЦИИ ТАЗОВОГО ДНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Дисфункция тазового дна (ДТД) у женщин включает такие состояния, как синдром вагинальной релаксации (СВР), пролапс тазовых органов (ПТО), недержание мочи и кала, затрудненную дефекацию и сексуальную дисфункцию. Этиопатогенез связан с нарушениями фиксирующего аппарата тазового дна, возникающими по причинам травматичных родов, генетическим изменениям структуры соединительной ткани (полиморфизм гена ферментов соединительной ткани NAT2). Для диагностики повреждений тазового дна используются такие методы, как рентген, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование. В данной публикации мы представили обзор наиболее актуальных данных этиопатогенеза, диагностики ДТД.

Ключевые слова: дисфункция тазового дна, пролапс тазовых органов, недержание мочи

Введение

Дисфункция тазового дна (ДТД) у женщин охватывает ряд распространенных состояний и включает синдром вагинальной релаксации (СВР), пролапс тазовых органов (ПТО), недержание мочи и кала, затрудненную дефекацию и сексуальную дисфункцию. Многофакторная патофизиология заболеваний тазового дна объясняет сосуществование нескольких заболеваний тазового дна у женщин. СВР – это ощущение отсутствия тонуса влагалища, вызванное повреждением и избыточным растяжением мышц, поднимающих задний проход, встречается у 24-38% женщин [1]. Считается, что СВР является ранним симптомом ПТО, однако существуют противоречия [2, 3]. До 54% женщин с ПТО сообщают о сопутствующем стрессовом недержании мочи (СНМ) [4]. Сам ПТО является фактором риска сосуществующего СНМ, в то же время апикулярный и передний пролапс могут также скрывать симптомы СНМ, которые выявляются при восстановлении ПТО, что приводит к послеоперационному СНМ *de novo* [4]. Беременность и роды считаются самыми сильными факторами риска пролапса тазовых органов, но пролапс на-

блюдается и у нерожавших женщин, хотя и гораздо реже. Дефекты ректовагинальной перегородки, пролабирующие во влагалище, не так уж редки даже у молодых, нерожавших и нерожавших беременных, а также у нерожавших женщин старшего возраста, страдающих симптомами дисфункции тазового дна, и ректоцеле у нерожавших было признано в течение последних двух десятилетий [3]. Распространенность ДТД по результатам исследований Awwad J. и соавторов, наличие симптомов недостаточности тазового дна регистрируется в 20,4% случаев у женщин в возрасте от 20 до 29 лет, в 50,3% – у женщин в возрасте от 30 до 39 лет, в 77,2% – у женщин в возрасте от 40 до 49 лет [5]. Ожидается, что в ближайшие годы распространенность ПТО возрастет, а число пациентов, перенесших операцию по поводу ПТО, увеличится на 13%. Прогнозы ВОЗ также неутешительны: ожидается, что к 2030 г. ПТО будет наблюдаться у 63 млн. женщин [6]. ДТД является психологической и социальной проблемой для женщин, так как не позволяет вести активный образ жизни, приводит к сексуальной дисфункции и дезадаптирует в обществе. Данная патология требует дальнейшего

изучения для правильного подхода к лечению и профилактике.

Цель работы: изучение причин и механизмов возникновения ДТД для понимания основных диагностических критериев и подходов при обследовании пациентов с данной патологией.

Этиопатогенез ДТД

Основу наших знаний о развитии ДТД представляет «интегральная теория» (Petros P.E., Ulmsten U., 1990). Суть теории заключается в том, что удержание мочи, кала и сохранение правильной анатомии малого таза достигается при равновесии трех разнонаправленных сил в тазовом дне [7]. В соответствии с теорией подобное равновесие возможно при адекватном функционировании фиксирующего аппарата тазового дна, в первую очередь лобково-уретральных связок и кардинально-крестцово-маточного комплекса [8]. При недостаточности структур урогенитальной диафрагмы начинают преобладать задненижние векторы усилий и создаются условия для потери мочи (Petros P.E., Ulmsten U., 1990) [7]. Большое количество статей посвящено роли травмы во время родов мышцы, поднимающей задний проход, в развитии выпадения матки, цисто- и ректоцеле, энтероцеле и опущения стенок влагалища [9, 10]. Самым неблагоприятным в отношении развития ПТО является двусторонний отрыв *musculus puborectalis*, особенно если он своевременно не диагностирован. Один из вариантов родового травматизма – повреждение *fascia pubocervicalis*. Благодаря этой вагинальной перегородке органы малого таза находятся в нормальном анатомическом положении, однако при ее дефекте возникают передний пролапс и СНМ. С частотой около 30% после родов встречаются разрывы или отрывы фасциальных перегородок от места их прикрепления [11]. Во время родов может произойти травма *nervus pudendus* в женском тазу из-за поверхностного анатомического расположения данного нерва [12]. Механическое растяжение, ишемия, денервация либо повреждение опорно-двигательной системы

мышечно-фасциального комплекса тазового дна во время беременности и родов, соответственно, неправильное восстановление этого комплекса – один из основных механизмов возникновения ДТД.

Ведущее место в патогенезе ДТД отводится патологическим изменениям соединительной ткани, а именно структуре и функции коллагена и эластина. У женщин с ДТД отмечается снижение уровня эластина в тканях тазового дна [13]. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) возникает в результате дефекта структур мышечных волокон или вещества соединительной ткани. ДСТ имеет генетическое происхождение, и нарушение структуры тканей ведет к патологии связочного аппарата и структуры органов и систем [14]. К примеру, по данным J. Awward и соавт., пролапс верхнего свода влагалища является не результатом родов, а конституционально обусловленным проявлением синдрома ДСТ [15]. Систематический обзор S.L. Lince и соавт. [16] показал наибольшую вероятность развития ПТО у женщин с генетической предрасположенностью (полиморфизм гена ферментов соединительной ткани NAT2). У женщин с семейным анамнезом частота пролапса в 2,5 раза выше, чем в общей популяции [17]. Данные патобиохимических исследований свидетельствуют о разной организации коллагеновых волокон в тканях пациентов с пролапсом и без него. Увеличение экспрессии гена коллагена I типа может носить компенсаторный характер в ответ на увеличение распада коллагена III типа. Вероятно, процесс нормальной регенерации и восстановления поврежденной соединительной ткани идет с увеличением коллагена I типа, отличающегося большей прочностью, но гораздо меньшей эластичностью, чем коллаген III типа [18]. В послеродовом периоде происходит структурная трансформация компонентов соединительной ткани, но вновь образованная ткань не является полноценной. Такое изменение соотношения коллагенов может приводить к снижению эластичности каркаса структур органов малого таза и развитию ПТО и СНМ.

Частота встречаемости коллагеновых заболеваний, таких как варикозное расширение вен и гипермобильность суставов, выше у женщин с пролапсом гениталий [19]. Так же следует отметить такие факторы риска, как ожирение. Хроническое повышение внутрибрюшного давления, повреждение нервов и сопутствующие заболевания у людей с ожирением способствуют возникновению ДТД. Женщины с повышенным индексом массы тела имеют трехкратное увеличение риска возникновения ПТО и больше подвержены риску возникновения цистоцеле и ректоцеле [20]. Курение и гиподинамия могут способствовать возникновению ДТД. Yeniel A.O. и соавторы также считают, что может существовать связь между курением и ПТО, поскольку курение вызывает хронические респираторные заболевания и повышение внутрибрюшного давления, а так же обладает антиэстрогенным эффектом и нарушает синтез коллагена [21]. Установлено, что курение может способствовать проявлениям гиперактивности мочевого пузыря. По некоторым данным, повышение экспрессии матричных металлопротеиназ, которое наблюдается у курящих, связано с риском развития ПТО [22]. Возраст является предиктором развития выраженного недержания мочи, в основном стрессовая и смешанная формы [23]. Это связано с гипоэстрогенией в постменопаузе и увеличением числа кардиогенных факторов. Так артериальная гипертензия увеличивает риск развития инконтиненции почти в 2 раза. По зарубежным данным, недержание мочи может быть одним из симптомов метаболического синдрома (метаанализ, John G., 2020) [24]. Изучение вопроса СНМ насчитывает более 100 лет. Известна теория трансмиссии интраабдоминального давления. На сегодняшний день рассматриваются такие механизмы развития СНМ, как гипермобильность уретры и недостаточность ее сфинктера.

В целом, факторы риска развития ПТО, согласно Vump R. C., Norton P. 1998, выделяют следующие:

- провоцирующие (роды, повреждение мышц, повреждение нервов);

- предрасполагающие (пол, раса, культура);
- способствующие (запоры, ожирение, болезни легких, курение, менопауза, медикаментозная терапия);
- декомпенсирующие (возраст, сопутствующие заболевания, окружающая среда, медикаментозная терапия).

Диагностика ДТД

Диагностика ДТД имеет свои специфические особенности. Учитывая деликатность проблемы, что касается СНМ, сексуальной дисфункции, для пациентов разработаны анкеты-опросники, позволяющие подробно изучить как жалобы, так и симптомы заболевания. Разработка валидированного надежного и удобного для применения в клинической практике опросника [25] для оценки выраженности симптомов дисфункций тазового дна и их влияния на качество жизни у пациенток с пролапсом тазовых органов ведется и по сей день, включая и предусматривая все факторы риска и симптомы, которые пациент может скрыть или посчитать неважными при беседе с врачом. Важное значение имеют опросники для изучения качества жизни пациентов до оперативного лечения и после.

Следующим важным звеном в диагностике является физикальный осмотр пациента с пролапсом половых органов, уретральной и анальной инконтиненцией. Для определения стадии пролапса тазовых органов применяют стандартизованную систему количественной оценки POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification) [26]. Проводится осмотр на высоте кашлевого толчка или пробы Вальсальвы. Обязательно выясняется наличие или отсутствие потери мочи с помощью стресс-теста. Выполняется пальцевое исследование влагалища и прямой кишки. Для количественной оценки силы сокращения мышц во время пальпации применяется шкала Оксфорда [27]. Данная шкала имеет балльную оценку силы сокращения мышц тазового дна. Это исследование актуально для диагностики СВР и дальнейшей тактики ведения при данной патологии. Оцени-

вается состояние стенок влагалища, осмотр предполагаемых зон имплантации протезов (сакро-спинальная связка, obturatorные комплексы). Физикальный осмотр чаще проводят неоднократно, пациентке требуется изменение положения тела, длительное пребывание в вертикальном положении или физическая нагрузка, чтобы оценить выраженность пролапса гениталий. Пациенткам с нарушениями мочеиспускания предлагается вести дневник мочеиспускания в течение 2-3 суток, на предмет скрытого подтекания мочи выполняется тест с прокладкой (Pad-тест) – положительный тест при изменении общего веса прокладок на 4 г/сут [28]. При СНМ важным является проведение кашлевого теста или пробы Вальсальвы, определение объема остаточной мочи путем ультразвукового исследования (УЗИ) мочевого пузыря (неинвазивный метод) либо путем катетеризации и выведения мочи (инвазивный метод). Согласно рекомендациям Международного общества по лечению недержания мочи (ICS), клинически значимым следует считать объем мочи более 50 мл. Измерение объема остаточной мочи важно при расстройствах мочеиспускания – гипоконтрактильность детрузора, инфравезикальная обструкция, выявление расстройств фазы опорожнения. Наиболее полный спектр нарушений мочеиспускания позволяет изучить комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) – моделирование физиологических процессов наполнения и опорожнения мочевого пузыря. Это дорогостоящая методика, сложная в исполнении и интерпритации, не всегда имеет место совпадение клинического и уродинамического диагнозов. Необходимость рутинного проведения КУДИ перед оперативным лечением до сих пор оспаривается, не всегда оправдана и, по доказательным данным различных исследований, не имеет преимуществ и не улучшает результатов оперативного лечения при СНМ (рандомизированное исследование VALUE – длительное мониторирование АД у 13449 больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском). Тем не менее, некоторые исследователи полагают,

что КУДИ позволяет выделить тип недержания мочи и тем самым правильно подойти к выбору лечения. Проведение КУДИ показано при осложненном недержании мочи (при предшествующих операциях, рецидивах), при жалобах пациента, указывающих на наличие расстройств мочеиспускания, при неэффективности лечения смешанного расстройства мочеиспускания, при неврологических заболеваниях [29]. Внедрение зарегистрированного ботулотоксина типа А в клиническую практику позволяет использовать его в коррекции нейрогенных нарушений мочеиспускания. Многие субклинические нейрогенные нарушения могут быть выявлены только уродинамически, а наилучшие результаты оперативного лечения наблюдаются у пациенток, которым перед операцией выполнялось КУДИ. Следует отметить, что уродинамическое исследование при недержании мочи является главным фактором юридической защиты врача.

Для диагностики повреждений тазового дна используются такие методы, как рентген, компьютерная томография, УЗИ и магнитно-резонансная томография (МРТ). УЗИ подходит для визуализации тазового дна, особенно в форме промежностной или транслабиальной визуализации. Метод безопасен, прост, дешев, легкодоступен и обеспечивает высокое пространственное и временное разрешение [30]. Благодаря УЗИ можно оценить высоту сухожильного центра, толщину пучков *musculus bulbocavernosus*, диастаз этих мышц, топографию, толщину и структуру *musculus puborectalis*. Патогномичным симптомом дисплазии соединительной ткани является уменьшение линейных размеров *musculus puborectalis* менее 0,7 см [31]. Так же при УЗИ оценивается состояние внутреннего и наружного анальных сфинктеров. Современные исследования с трехмерной реконструкцией позволяют оценить мышцу, поднимающую задний проход и «щель» между мышцами. Это треугольное отверстие, ограниченное лобковым симфизом спереди и лобково-прямокишечной мышцей сбоку и сзади. Это отверстие является значимыми грыжевыми воротами в

организме человека. Все пролапсы тазовых органов, в том числе ректальная инвагинация и выпадение, представляют собой грыжи через эту щель [32].

Применение МРТ так же имеет место в диагностике ДТД, включая изучение топографии тазовых органов, ее изменения в покое и при натуживании. МРТ используется после хирургических вмешательств по поводу пролапса гениталий, при осложнениях после оперативного лечения [33]. Преимуществом метода является хорошее качество изображения мягких тканей тазового дна, отсутствие ионизирующего излучения, высокая разрешающая способность, хорошая контрастность, получение изображения в любой плоскости. МРТ метод позволяет фиксировать не только степень ПТО с увеличением внутрибрюшного давления (проба Вальсальвы, кашель), но и непроизвольное закрытие и открытие уретры в зависимости от изменений внутрибрюшного давления. Но данный метод имеет ограничения ввиду отсутствия стандартизации выполнения данного исследования, так как протокол исследования варьирует в зависимости от положения тела, наполненности мочевого пузыря, кишечника, зависит от плоскостей разметки последовательностей МРТ.

Заключение

ДТД является многофакторным заболеванием, не всегда связанным с родами и встречающимся у нерожавших женщин, о чем свидетельствуют генетические изменения структуры соединительной ткани. Однако родовой травматизм по-прежнему остается одним из серьезных провоцирующих факторов ДТД.

Диагностика ДТД является дискуссионной в отношении отдельных исследований (КУДИ), но ни в коей мере не исключает данное исследование при спорных случаях и неэффективном лечении нарушений мочеиспускания

Ультразвуковая диагностика тазового дна имеет четкие анатомические критерии и позволяет диагностировать дефекты тазового дна, требующие хирургической коррек-

ции. Данное направление получило широкое распространение и является достаточно успешным ввиду доступности метода.

Библиографический список

1. Self-Reported Vaginal Laxity-Prevalence, Impact, and Associated Symptoms in Women Attending a Urogynecology Clinic / P. Campbell [et al.] // *J Sexual Medicine*. – 2018. – Vol. 15(11). – P. 1515-1517. DOI: 10.1016/j.jsxm.2018.08.015.
2. Alexander, J.W. Is vaginal laxity a nearly symptom of pelvic organ prolapse? / J.W. Alexander, M. Gillor, H.P. Dietz // *International Urogynecology Journal*. – 2021. DOI: 10.1007/s00192-021-04927-3
3. Vaginal laxity: what does this symptom mean? / H.P. Dietz [et al.] // *International Urogynecology Journal*. – 2018. – Vol. 29(5). – P. 723-728. DOI: 10.1007/s00192-017-3426-0.
4. Pelvic organ prolapse in nulliparae / H.P. Dietz [et al.] // *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. – 2022. – Vol. 62(3). – P. 420-425. doi: 10.1111/ajo.13481.
5. Prevalence, risk factors, and predictors of pelvic organ prolapse: a community-based study / J. Awwad [et al.] // *Menopause*. – 2012. – Vol. 19(11). – P. 1235-1241. DOI: 10.1097/gme.0b013e31826d2d94
6. Клиническая эффективность вагинального тренажера в лечении несостоятельности мышц тазового дна у женщин пожилого возраста / О.С. Короткевич [и др.] // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2018. – Т. 3(4). – С. 32-38. eLIBRARY ID: 36689902.
7. Petros, P. An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations / P. Petros, U. Ulmsten // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 1990. – Vol. 69. – P. 1-37.
8. Шкарупа, Д.Д. Женская тазовая медицина и реконструктивная хирургия / Д.Д. Шкарупа, Н.Д. Кубин. – М.: «МЕДпресс-информ», 2022, – С. 35-37.
9. Hallock, J.L. The epidemiology of pelvic floor disorders and childbirth: an update / J.L. Hallock, V.L. Handa // *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 2016. – Vol. 43(1). – P. 1-13. DOI: 10.1016/j.ogc.2015.10.008.
10. Nevler, A. Epidemiology of anal incontinence and evaluation of the severity of symptoms / A. Nevler // *Gastroenterology Report*. – 2014. – Vol. 2(2). – P. 79-84. DOI: 10.1093/gastro/gou005.
11. Biomechanics of the female pelvic floor / M. Alperin, K. Debes, L. Hoyte, M. Damaser, eds. – Academic press, 2016. – 437 p.
12. Consultation about urinary and faecal incontinence in the year after childbirth: a cohort study / S. Brown [et al.] // *BJOG*. – 2015. – Vol. 122(7). – P. 954-962. DOI:10.1111/1471-0528.12963
13. Non-Invasive Determination of LOXL1 and Fibulin-5 Levels in the Vaginal Secretions of Women with and Without Pelvic Organ Prolapse / B. Garcia [et al.] // *J Med Res Surg*. – 2021. – Vol. 2(2). DOI: 10.52916/jmrs214042.
14. Дисфункция тазового дна у женщин в аспекте генетических исследований / Л.В. Акуленко [и др.] // *Урология*. – 2017. – Т. 1. – С. 76-81.

15. Elbiss, H.M. Prevalence, risk factors and severity of symptoms of pelvic organ prolapse among Emirati women / H.M. Elbiss, N. Osman, F.T. Hammad // Multicenter Study BMC Urol. – 2015. – Vol. 15. – no. art. 66. doi: 10.1186/s12894-015-0062-1.
16. A systematic review of clinical studies on hereditary factors in pelvic organ prolapse / S.L. Lince [et al.] // Int. Urogynecol. J. – 2012. – Vol. 23(10). – P. 1327-1336. DOI: 10.1007/s00192-012-1704-4.
17. Alcalay, M. Family history associated with pelvic organ prolapse in young women / M. Alcalay, K. Stav, V.H. Eisenberg // Int Urogynecol J. – 2015. – Vol. 26(12). – P. 1773-1776. DOI: 10.1007/s00192-015-2779-5.
18. Генетические основы патобиохимических особенностей соединительной ткани больных с пролапсом гениталий / В.Е. Радзинский [и др.] // Гинекология. – 2017. – Т. 19, №6. – С. 38-42. DOI: 10.26442/2079-5696_19.6.38-42.
19. Хапачева, С.Ю. Факторы риска дисфункции тазового дна и компьютерная программа его прогнозирования у женщин в послеродовом периоде / С.Ю. Хапачева, Н.В. Артымуков // Медицина в Кузбассе. – 2021. – Т. 2. – С. 59-64. DOI: 10.24411/2687-0053-2021-10024.
20. Obesity and pelvic organ prolapse / U.J. Lee [et al.] // Curr Opin Urol. – 2017. – Vol. 27. – P. 428-434. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000428.
21. How do delivery mode and parity affect pelvic organ prolapse? / A.O. Yeniel [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2013. – Vol. 92(7). – P. 847-851. DOI: 10.1111/aogs.12129
22. Minassian, V.A. Urinary incontinence in women: variation in prevalence estimates and risk factors / V.A. Minassian, W.F. Stevart, G.C. Wood // Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 111 (2Pt 1). – P. 324-331.
23. Risk factors for urinary incontinence among women aged 60 or over with hypertension in Taiwan / K.-M. Chang [et al.] // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 53(2). – P. 183-186.
24. John, G. Urinary incontinence and cardiovascular disease a narrative review / G. John // Int Urogynecol. J. – 2020. – Vol. 31(5). – P. 857-863.
25. Коршунов, М.Ю. Опросник пд-кж – валидированный способ оценки симптомов дисфункций тазового дна и качества жизни у пациенток с пролапсом тазовых органов / М.Ю. Коршунов, Е.И. Сазыкина // Журнал Акушерства и Женских болезней. – 2008. – Т. LVII, выпуск 3. – С. 86-91.
26. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction / C.B. Richard [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 1996. – Vol. 175. P. 10-17. DOI: 10.1016/s0002-9378(96)70243-0
27. Современные методы оценки функции и силы мышц тазового дна у женщин / Г.Б. Дикке [и др.] // Медицинский алфавит. – 2019. № 1(1). – С. 80-85. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-80-85.
28. Pad weight testing in the evaluation of urinary incontinence / J. Krhut [et al.] // Neurourol. Urodyn. – 2014. – Vol. 33(5). – P. 507-510.
29. Wong, Jennifer W.H. Urinary Incontinence and Pelvic Organ Prolapse / Jennifer W.H. Wong, O. Ramm // Clin Obstet Gynecol. – 2021. – Vol. 64(2). – P. 314-320. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000615.
30. Ультразвуковая диагностика пролапса гениталий и недержания мочи у женщин / М.А. Чечнева [и др.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2019. – С. 17-19
31. Dietz, H.P. Ultrasound in the assessment of pelvic organ prolapse / H.P. Dietz // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2019. – Vol. 54. – P. 12-30. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.006
32. Khatri, G. MR Imaging of the Pelvic Floor / G. Khatri, A.D. de Leon, M.E. Lockhart // Magn Reson Imaging Clin N Am. – 2017. – Vol. 25(3). – P. 457-480. DOI: 10.1016/j.mric.2017.03.003
33. Female pelvic organ prolapse using pessaries: systematic review / S.C. DeAlbuquerque [et al.] // Int. Urogynecol. J. – 2016. – Vol. 27(12). – P. 1797-1803.

O.V. Murashko, A.S. Podgornaya, A.Y. Zakharko

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF PELVIC FLOOR DYSFUNCTION (LITERATURE REVIEW)

Pelvic floor dysfunction (PFD) in women includes conditions such as vaginal relaxation syndrome (VRS), pelvic organ prolapse (POP), urinary and fecal incontinence, obstructed defecation, and sexual dysfunction. Etiopathogenesis is associated with disorders of the pelvic floor fixing apparatus that arise due to traumatic childbirth, genetic changes in the structure of connective tissue (polymorphism of the gene for connective tissue enzymes NAT2). Techniques used to diagnose pelvic floor injuries include x-rays, computed tomography, magnetic resonance imaging (MRI), and ultrasound. In this publication, we presented an overview of the most relevant and recent data on the etiopathogenesis, diagnosis of DTD.

Key words: *pelvic floor dysfunction, pelvic organ prolapse, urinary incontinence*

Поступила 26.02.24

ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Развитие атопического дерматита в раннем возрасте и последующего аллергического ринита и астмы в более позднем известно как явление атопического марша. Несмотря на сложность и многообразие механизмов развития атопии, показано, что атопический дерматит и аллергические заболевания дыхательных путей имеют общий патогенез. Установлено, что прогрессирование от атопического дерматита до бронхиальной астмы и ринита связано со сложным взаимодействием генетических, иммунологических, экологических и психосоциальных факторов. В частности, на прогрессирование атопии влияет наличие мутаций гена филаггрина, время начала и тяжесть атопического дерматита, эпикутанная сенсibilизация к аэроаллергенам и колонизация бактериальными суперантигенами. Информация о наиболее значимых факторах, связанных с повышенным риском развития атопического марша, может быть полезна специалистам, оказывающим медицинскую помощь детям с аллергическими заболеваниями.

Ключевые слова: атопический дерматит, бронхиальная астма, атопический марш, филаггрин, тимусный стромальный лимфопоэтин

Введение

Атопический дерматит (АД) – хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения, имеющее выраженный генетический компонент [1]. Риск возникновения симптомов респираторной аллергии у пациентов, страдающих АД, по разным данным, составляет 30-80% [2]. Наиболее склонны к заболеванию дети раннего возраста. У 60% детей с ранним дебютом и тяжелым течением АД происходит прогрессирование патологического процесса с развитием респираторных аллергических заболеваний в типичной последовательности. АД – это первая стадия атопического марша, который представляет собой ступенчатое возникновение аллергических заболеваний, таких как пищевая аллергия, бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР) [3, 4].

В эволюции атопического марша БА является следствием гиперреактивности

дыхательных путей как части иммунологических реакций, начавшихся в более раннем возрасте. На сегодняшний день доказано, что клещи домашней пыли, аллергены животных, грибковые аллергены играют важнейшую роль в формировании эпикутанной сенсibilизации и развитии БА у детей с АД. Установлено, что сенсibilизация к клещу домашней пыли в 65-90% случаев является одним из ведущих факторов в ранней манифестации БА у детей. Длительное существование сенсibilизации к домашней пыли инициирует развитие астмы, особенно в раннем возрасте, и является триггером у 85% детей [5]. В исследованиях зарубежных авторов была показана распространенность атопического марша у более 2000 детей в возрасте от 2 до 17 лет с подтвержденным диагнозом АД, и определено, что у 66% наблюдаемых была зарегистрирована как минимум одна дополнительная форма атопии (БА или АР), тогда как у 38% исследуемых пациентов наблюдались симптомы как БА, так и АР [6].

Кроме того, тяжесть атопических состояний, таких как астма, в значительной степени определяется семейным анамнезом атопии [3]. В исследованиях установлено, что пациенты, у которых оба родителя имели аллергологический анамнез, почти в шесть раз чаще заболевали БА, чем те, у кого в семейный анамнез не отягощен [5, 7].

Исследование, опубликованное в 2018 году в Канаде, показало, что наличие АД увеличивает риск развития бронхиальной астмы у детей в возрасте 3 лет в том случае, если состояние сопровождается сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам в возрасте одного года [8]. Пациенты с тяжелой формой АД, ранней сенсibilизацией и семейным анамнезом атопических заболеваний имеют более высокий риск формирования других атопических состояний. Динамические наблюдения привели к целесообразности выделения фенотипов и эндотипов у пациентов с АД, чтобы прогнозировать развитие атопического марша [9]. Выделяют внешний и внутренний типы атопического дерматита. Пациенты с внешним типом имеют высокий уровень общего и специфических иммуноглобулинов E (IgE), особенно к аэроаллергенам в раннем возрасте, соответственно в данной группе риск развития атопического марша достаточно высок. У пациентов с внутренним типом атопического дерматита без сенсibilизации внешние триггеры играют гораздо меньшую роль в провоцировании обострений. Однако при этом типе наиболее часто выявляются нарушения иммунного ответа. У пациентов с внутренним типом реже развивается типичный аллергический ринит и бронхиальная астма [10].

В недавнем исследовании [Belgrave и др, 2014] представлено, что дети с ранним атопическим дерматитом, у которых диагностирована астма и ринит, могут принадлежать к отдельному фенотипу, а не представлять собой типичное прогрессирование атопических заболеваний в общей популяции.

Использовались байесовское машинное обучение и анализ скрытых классов для изучения когорт новорожденных, и была

выявлена неоднородность в вариантах прогрессирования аллергических заболеваний. Авторы выделили восемь скрытых классов: отсутствие заболевания (51,3%), только экзема (15,3%) и только ринит (9,6%), транзитное дыхание с одышкой-визинг (7,7%), персистирующий визинг с поздним началом ринита (5,7%), атопический марш (3,1%), персистирующая экзема и визинг (2,7%), персистирующая экзема с поздним началом ринита (4,7%) [11].

Понимание патогенеза атопического дерматита и роли различных факторов и триггеров может помочь разработать алгоритмы профилактики и лечения, направленные на предотвращение развития респираторной аллергии [12]. Патогенетически, аллергические заболевания представляют собой группу гетерогенных состояний, развивающихся в результате сложного взаимодействия цитокинов, хемокинов, факторов роста, медиаторов, функционирования эпителиального барьера и других участников врожденного и адаптивного иммунитета [13].

Роль дисфункции кожного барьера в патогенезе атопического марша

Как компонент врожденной иммунной системы, кожа выполняет различные защитные функции, включая в себя химические, микробиологические, физические и иммунные барьеры [14]. Наиболее важной функцией кожи является обеспечение эффективного барьера между внутренней и внешней средой организма. Хотя общепризнано, что нарушение иммунной регуляции является определяющей в патогенезе БА («гипотеза изнутри»), появляющиеся сегодня данные свидетельствуют о том, что нарушенный кожный барьер играет одну из главных ролей в развитии атопии, способствуя проникновению аллергенов (например, клещей домашней пыли и пищевых аллергенов) и последующей активации врожденных иммунных реакций и формированию воспаления, обусловленного клетками Th-2 («гипотеза извне») [15]. Эпидермальный барьер выполняет три основные

функции: ограничивает трансдермальную пассивную потерю воды, поглощение химических веществ окружающей средой и предотвращает микробную инфекцию [14]. Дисфункция кожного барьера также может наблюдаться при внешне нормальной без повреждений коже у детей раннего возраста, страдающих АД [15]. У лиц с БА наблюдается эпидермальная дисфункция с повышенной трансэпидермальной потерей воды даже на клинически здоровых участках кожи, что увеличивает риск сенсибилизации к аллергенам. Как пораженная, так и неповрежденная кожа детей с БА демонстрирует снижение длинноцепочечных сфинголипидов и aberrантный метаболизм кожи, в основном опосредованный цитокинами Th-2 воспаления [16].

Основными патогенетическими факторами, обуславливающими нарушение кожного барьера при АД, являются снижение содержания филагтрина, керамидов и антимикробных пептидов, а также повышение уровня сериновой протеазы, снижение уровня ингибиторов сериновой протеазы и нарушение плотных соединений [14]. Основная часть механической устойчивости, обеспечиваемой эпидермальным барьером, обусловлена корнеоцитами. Белковая оболочка корнеоцитов включает в себя белки лорикрин, инволюкрин и филаггрин.

За белковой оболочкой находится липидная оболочка корнеоцита, которая представляет собой структуру специализированных липидов. Гены, кодирующие белки межклеточных соединений, относятся к группе генов, ответственных за целостность и правильное функционирование эпидермального барьера. Эти трансмембранные и внутриклеточные белки составляют комплексы, объединяющие соседние клетки, называемые плотными соединениями. Их функция заключается в регулировании трансмембранного прохождения ионов, воды и растворенных веществ. Нарушение продукции этих белков приводит к повышенной потере воды, сухости кожи, а также к инфильтрации эпидермиса и дермы антигенпрезентирующими клетками [17].

У пациентов с атопическим дерматитом наблюдается снижение содержания керамидов как в пораженной, так и в неповрежденной коже. В роговом слое кожи повышенный уровень кислотности и повышенная активность сериновой протеиназы способствуют инактивации кислой сфингомиелиназы и β -глюкоцереброзидазы, которые являются необходимыми ферментами для синтеза керамидов. Низкий уровень белка филагтрина или других структурных белков, также, как и любое другое нарушение барьерной функции кожи, приводит к гиперпродукции кератиноцитами эндогенных протеаз, интерлейкина-1, тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP), что является благоприятным фоном для развития и прогрессирования аллергических заболеваний [17, 18].

Роль генетических факторов в патогенезе атопического марша

Определение роли генетических факторов в отношении риска прогрессирования атопического марша осложняется ввиду многообразия вариантов его течения. Большой вклад в выявление генетических факторов риска внесли исследования, основанные на полногеномном поиске ассоциаций (GWAS). При этом поиск генов высокого риска был сосредоточен на генетических вариантах, общих для АД, БА, АР и пищевой аллергии. Описана взаимосвязь с проявлениями атопического марша для более 200 генов предрасположенности. Гены риска входят в функциональные пути, которые включают передачу сигналов иммунных клеток, эпидермальную дифференцировку и эпигенетические взаимодействия [19].

Так, например, один из наиболее значимых полиморфных вариантов (rs72823641) был идентифицирован в области гена IL1RL1 – одного из семейства рецепторов IL1. Он был связан с БА, поллинозом и АД, как в виде ассоциации патологий, так и с каждым из атопических заболеваний в отдельности [20]. Общими для атопических патологий были варианты генов IL1B, IL2RA, IL4, IL6R, IL13. Полиморфизмы

в генах, которые кодируют интерлейкин IL33 и его рецептор, были связаны с повышенным риском АД и БА [21, 22, 23].

Гены, обуславливающие развитие АД, расположены на хромосоме 1q21 в положении, называемом комплексом эпидермальной дифференцировки [24]. Они кодируют белки, важные для созревания эпителиальных кератиноцитов и выполнения ими барьерной функции кожи. К данной группе относятся гены SPINK5, CDSN и FLG. Ген SPINK5 кодирует ингибитор сериновых пептидаз, регулирующий продукцию протеаз, контролирующих процесс десквамации эпителия кожи. Другие генетические исследования обнаружили кодирующие полиморфизмы в гене SPINK5 в ассоциации с атопическим дерматитом и астмой, а также с повышенным уровнем общего IgE в сыворотке крови [17]. Возможно, данный дефект может способствовать сенсибилизации к бытовым аллергенам и развитию атопического марша.

Ген CDSN (хромосома 6p21) кодирует корнеодесмосин – структурный белок корнеодесмосом, который опосредует межкорнеоцитарную адгезию в роговом слое кожи. У пациентов с дефектом данного гена также наблюдается дерматит, ассоциированный с астмой, аллергическим ринитом, повышенным уровнем IgE в сыворотке крови и эозинофилией, что служит еще одним доказательством того, что дисфункция кожного барьера предшествует началу атопических заболеваний.

Филаггрин – это важный структурный белок, который отвечает за кератинизацию и антимикробные функции кожи [24, 25]. Мономеры филаггрина, обладающие кератин-связывающей активностью, способствуют плотному прилеганию клеток, которые поддерживают гидратацию верхнего слоя рогового слоя. Мутации с потерей функции в гене филаггрина FLG (хромосома 1q21) были первоначально идентифицированы как причина ихтиоза, а позже было доказано, что они также являются предрасполагающим фактором для развития атопического дерматита [25, 26, 27]. Последующие исследования

уточнили тот факт, что мутации гена FLG могут быть фактором риска развития аллергической сенсибилизации и атопического марша. Ингибирующее влияние на продукцию белка филаггрина оказывают цитокины клеток Th-2 (интерлейкины-4, -13, -17, -22, -31), а также TSLP, что приводит к увеличению кислотности эпидермиса и вследствие этого к уменьшению противомикробной чувствительности кожи. Клинически у пациентов с мутацией гена FLG имеются отличительные фенотипические особенности, которые включают раннее начало АД и БА, тяжелое течение данных аллергических заболеваний, особенности кожи, например, гиперлинейность ладоней, а также повышенный риск кожных инфекционных заболеваний, опосредованных *St. aureus*. Однако в настоящее время филаггрин не найден в эпителии бронхов человека, следовательно, мутации гена FLG, по-видимому, напрямую не оказывают влияния на верхние дыхательные пути. И тем не менее у большинства пациентов с патогенным вариантом гена FLG при сборе семейного анамнеза выявляется наличие родственников, страдающих АД и БА [24, 25].

При изучении эпигенетики атопического марша отмечена важная роль гена GATA-3, продукт которого индуцирует изменения гистонов и хроматина в Th-2 locus-контролирующем регионе, что усиливает ответ Th-2 и подавляет ответ Th-1 на аллергены [26].

Роль иммунной дисфункции в патогенезе атопического марша

Фундаментальным патогенетическим механизмом атопии является иммунная гиперчувствительность, вызванная повышением уровня IgE в сыворотке крови, которая обуславливает пищевые, кожные и респираторные аллергические реакции [24]. Воздействие пищевых аллергенов и клещей домашней пыли на кожу с нарушенной барьерной функцией приводит к проникновению антигена в эпидермис и дерму, инфильтрации этих слоев кожи антигенпрезентирующими клетками и высвобождению кератиноцитами маркеров-алар-

минов эпителиального повреждения (TSLP, интерлейкина-25 и интерлейкина-33). Это хемотаксические факторы для дендритных клеток, которые индуцируют экспрессию молекул адгезии на эндотелии, тем самым запуская врожденные иммунные реакции [28, 29, 30]. Дендритные клетки, захватывающие аллергены, мигрируют в дренирующие лимфатические узлы, а затем обрабатывают и представляют аллергены наивным Т-лимфоцитам. Наивные Т-лимфоциты дифференцируются в клетки Т-хелперы 1 типа (Th-1), которые высвобождают интерлейкин-2 и гамма-интерферон, и Th-2, высвобождающие интерлейкин-4 в лимфатических узлах. После этого следует процесс, называемый «циклом растирания царяпин», результатом которого является снижение ответа Th-1 и усиление ответа Th-2 с высвобождением интерлейкина-4 и интерлейкина-13. Th-2 взаимодействуют с фолликулярными Т-хелперами, индуцируя переключение класса иммуноглобулинов с преобладанием аллерген-специфичных IgE [29]. Аллерген-специфический IgE связывается с поверхностью эффекторных клеток (тучных клеток и базофилов) через высокоаффинный рецептор IgE (FcεRI), приводя к развитию клинических проявлений атопии.

Так же в последнее время изучены врожденные лимфоидные клетки (ILC), которые происходят от общих лимфоидных предшественников и могут дублировать фенотип и функции Т-хелперов, однако, в отличие от последних, они не имеют на своей мембране антиген-распознающего рецептора, в связи с чем их относят к клеткам системы врожденного иммунитета. Они продуцируют интерлейкин-4, -5, -9 и -13, что приводит к процессу аллергического воспаления. Нарушение регуляции или хроническая активация ILC приводит к обострению аллергических заболеваний [31, 32, 33].

Роль тимического стромального лимфопоэтина в патогенезе атопического марша

Тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) – это цитокин, ведущий маркер

эпителиального повреждения, относящийся к семейству цитокинов с 4-спиральными пучками, в первую очередь оказывающий действие на дендритные клетки. При совместном культивировании эти дендритные клетки обладают способностью стимулировать выработку интерлейкина-4, -5 и -13 наивными Т-хелперами [33, 34, 35]. Установлено, что TSLP синтезируется эпителиальными клетками кожи, верхних и нижних дыхательных путей, а также клетками слизистой оболочки кишечника после контакта с повреждающими факторами как инфекционной, так и неинфекционной природы (аллергены). Его избыточная патологическая секреция приводит к формированию хронического воспалительного очага с вовлечением множества Th-2 поляризованных иммунокомпетентных клеток (эозинофилов, дендритных клеток, врожденных лимфоидных клеток).

Помимо влияния на поляризацию Th-2 через антигенпредставляющие клетки, TSLP также оказывает прямое влияние на Т-хелперы, Т-цитотоксические лимфоциты и Т-регуляторные лимфоциты [36]. Действие данного цитокина распространяется на стимулирование Th-2 воспаления путем воздействия на тучные клетки, врожденные лимфоидные клетки, эпителиальные клетки, макрофаги и базофилы.

Связь между атопическими заболеваниями и TSLP была первоначально установлена у пациентов с БА [37]. Последующие исследования выявили наличие TSLP в дыхательных путях астматиков и носовых ходах лиц с АР. При астме уровни данного цитокина в дыхательных путях коррелируют с Th-2 привлекающих хемокинов и тяжестью заболевания [38]. TSLP продуцируется также фибробластами, эпителиальными клетками и различными типами стромальных и стромоподобных клеток [2].

Роль микробиома кожи при атопическом дерматите и атопическом марше

На коже обитают различные микроорганизмы (бактерии, вирусы и грибы), составляющие его микробиом. Здоровая

микробиота кожи важна для защиты от внешних воздействий и патогенов и имеет решающее значение для созревания иммунитета в раннем возрасте и развития кожного барьера [38, 39, 40]. На коже при АД наблюдается уменьшение бактериального разнообразия флоры. Многочисленные исследования микробного состава кожи у атопиков показали преобладание *St. aureus* у пациентов с тяжелым течением АД. *St. aureus* колонизирует кожу при АД и играет ключевую роль в развитии и обострении АД, так как напрямую может стимулировать выработку цитокинов, таких как TSLP, интерлейкин-4, -12 и -22, которые вызывают дегрануляцию тучных клеток и приводят к развитию Th-2 воспаления кожи [31, 33].

С другой стороны, снижение интенсивности синтеза антимикробных пептидов -дефензинов и дермицидина в результате ингибирования интрелейкинами 4 и 13 создает благоприятные условия для размножения *St. aureus* [36].

Эозинофильный эзофагит как проявление атопического марша

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) – это Th-2-иммунное заболевание, которое является частью атопического процесса. У пациентов с ЭоЭ обычно наблюдается множество сопутствующих аллергических заболеваний. Патопатология ЭоЭ была широко изучена и ключевые особенности патогенеза заболевания и осложнений согласуются с другими атопическими расстройствами, такими как астма и АД [41]. Недавние исследования демонстрируют, что, как и при других аллергических заболеваниях, дисфункция эпителиального барьера играет ключевую роль в патогенезе ЭоЭ. Аэро- и пищевые аллергены были идентифицированы как триггеры ЭоЭ. В связи с интегрированным иммунным ответом Th-2 у аллергиков надлежащее лечение эозинофильного эзофагита должно включать контроль основных атопических нарушений [12].

Заключение

Приведенная в статье информация позволяет актуализировать представление об атопическом марше как о сложном системном процессе. Несмотря на существенные успехи в изучении роли дефектов кожного барьера, нарушения активации Th2, наследственного компонента и факторов окружающей среды в формировании атопии, на сегодняшний день не разработан общепризнанный алгоритм определения риска прогрессирования атопических заболеваний. Необходимо дальнейшее изучение относительного вклада патогенетических факторов для прогнозирования прогрессирования атопии и определения наиболее эффективных направлений терапевтических воздействий в зависимости от индивидуального профиля риска.

Библиографический список

1. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis / G. Yang [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 8, № 21. – P. 1-14.
2. Bantz, S.K. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma / S.K. Bantz, Zhou Zhu, T. Zheng // J. Clin. Cell Immunol. – 2014. – № 5. – P. 202-210.
3. Kowalska-Oleđzka, E. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe / E. Kowalska-Oleđzka, M. Czarnecka, A. Baran // J. Drug Assess. – 2019. – Vol. 1, № 8. – P. 126-128.
4. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020 / M. Aw [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2020. – Vol. 1, № 180. – P. 10.
5. Гладков, С.Ф. Роль кишечной микробиоты в реализации атопической болезни у детей / С.Ф. Гладков, Н.К. Перовошикова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – Т. 4, № 59. – С. 29-33.
6. Круглова, Л.С. Атопический дерматит: новые горизонты терапии / Л.С. Круглова, Е.М. Генслер // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 7. – С. 29-31.
7. Baloh, C.H. Recent progress in the genetic and epigenetic underpinnings of atopy / C.H. Baloh, R.A. Mathias // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2023. – Vol. 1, № 151. – P. 60-69.
8. Irvine, A.D. Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner's guide / A.D. Irvine, P. Mina-Osorio // British Journal of Dermatology. – 2019. – № 181. – P. 895-906.
9. Bieber, T. Atopic dermatitis / T. Bieber, C. Bussmann // Dermatology St. Louis. – 2012. – № 1. – P. 203-216.

10. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma / T. Zheng [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 67-73.
11. Atopic Dermatitis and Respiratory Allergy: What is the Link / D.M. Belgrave [et al.] // *Curr. Derm. Rep.* – 2015. – № 4. – P. 221-227.
12. Spergel, J.M. New genetic links in eosinophilic esophagitis / J.M. Spergel, A.D. Irvine // *Genome Medicine.* – 2010. – № 2. – P. 60-63.
13. Agache, I. Critical points on the use of biologicals in allergic diseases and asthma. / I. Agache, C. Cojanu // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2020. – № 12. – P. 24-41.
14. Visscher, M.O. Epidermal Immunity and Function: Origin in Neonatal Skin / M.O. Visscher, A.N. Carr, V. Narendran // *Frontiers in Molecular Biosciences.* – 2022. – № 9. – P. 1-18.
15. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age / M.M. Kelleher [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2016. – Vol. 4, № 137. – P. 1111-1116.
16. The stratum corneum: a double paradox. / A. Pouillot [et al.] // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2008. – № 7. – P. 143-148.
17. McAleer, M.A. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease / M.A. McAleer, A.D. Irvine // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2013. – Vol. 2, № 131. – P. 280-291.
18. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. / C.N. Palmer [et al.] // *Nat. Genet.* – 2006. – № 38. – P. 441-446.
19. Gabryszewski, S.J. One march, many paths: Insights into allergic march trajectories / S.J. Gabryszewski, D.A. Hill // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* – 2021. – Vol. 127, № 3. – P. 293-300.
20. Genome-wide association analysis of 350 000 Caucasians from the UK Biobank identifies novel loci for asthma, hay fever and eczema / Å. Johansson [et al.] // *Human Molecular Genetics.* – 2019. – Vol. 28, № 23. – P. 4022-4041.
21. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology / M.A. Ferreira [et al.] // *Nature Genetics.* – 2017. – Vol. 49, № 12. – P. 1752-1757.
22. Salazar-Espinosa, J.F. The Atopic March. A Literature Review / J.F. Salazar-Espinosa // *International Journal of Medical Students.* – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 119-124.
23. A Large-Scale, Consortium-Based Genome-wide Association Study of Asthma / M.F. Moffatt [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 2010. – Vol. 363, № 13. – P. 1211-1221.
24. Weidinger, S. Atopic dermatitis / S. Weidinger, N. Novak // *Lancet.* – 2016. – № 387. – P. 1109-1122
25. Racial comparison of filaggrin null mutations in asthmatic patients with atopic dermatitis in a US population. / J.P. Garrett [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2013. – Vol. 5, № 132. – P. 1232-1234.
26. IL-33 impacts on the skin barrier by down-regulating the expression of filaggrin / J. Seltmann [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2015. – Vol. 6, № 135. – P. 1659-1661.
27. Genome-wide association analysis identifies 11 risk variants associated with the asthma with hay fever phenotype / M.A. Ferreira [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2014. – Vol. 133, № 6. – P. 1564-1571.
28. New Directions in Understanding Atopic March Starting from Atopic Dermatitis / N. Maiello [et al.] // *Children.* – 2022. – № 9. – P. 450-462.
29. Yaneva, M. The link between atopic dermatitis and asthma- immunological imbalance and beyond / M. Yaneva, R. Darlenski // *Asthma Research and Practice.* – 2021. – № 7. – P. 16.
30. Novak, N. Advances in atopic dermatitis / N. Novak, D.Y. Leung // *Curr. Opin. Immunol.* – 2011. – № 23. – P. 778-783.
31. Skin dysbiosis in the microbiome in atopic dermatitis is site-specific and involves bacteria, fungus and virus / R. Dybboe Bjerre [et al.] // *BMC Microbiology.* – 2021. – № 21. – P. 256-269.
32. The atopic march. Critical evidence and clinical relevance / D.A. Hill [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2018. – № 120. – P. 131-137.
33. Potential Role of Innate Lymphoid Cells in the Pathogenesis and Treatment of Skin Diseases / F. Borgia [et al.] // *Journal of Clinical Medicine.* – 2023. – № 12. – P. 3043-3055.
34. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. / A. E. van der Hulst [et al.] // *Journal of Allergy and Immunology.* – 2007. – Vol. 3, № 120. – P. 565-569.
35. Suzuki, Y. Skin Barrier-Related Molecules and Pathophysiology of Asthma / Y. Suzuki, K. Motohiro, A. Koichiro // *Allergology International.* – 2011. – № 60. – P. 11-15.
36. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions / J. Wang [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy.* – 2023. – № 8. – P. 138-168.
37. Nibbering, B. Microbial interactions in the atopic march / B. Nibbering, N.D.J. Ubags // *Clinical and Experimental Immunology.* – 2019. – № 199. – P. 12-23.
38. Current Insights into Atopic March / M. Tsuge [et al.] // *Children.* – 2021. – № 8. – P. 1-17.
39. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications / J. Kim [et al.] // *Allergy and Asthma Proceedings.* – 2019. – № 40. – P. 84-92.
40. Sroka-Tomaszewska, J. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis / J. Sroka-Tomaszewska, M. Trzeciak // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2021. – № 22. – P. 1-16.
41. Suryawala, K. Epidemiology, Clinical Presentation, and Seasonal Variation in the Diagnosis of Children with Eosinophilic Esophagitis in Oklahoma / K. Suryawala, S. Palle, M. Altaf // *South. Med. J.* – 2020. – Vol. 1, № 113. – P. 37-41.

E.S. Tikhonova, S.V. Zybleva, V.N. Martinkov

**FACTORS OF ALLERGIC DISEASE PROGRESSION
IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)**

The development of atopic dermatitis at an early age and subsequent allergic rhinitis and asthma at a later age is known as the atopic march phenomenon. Despite the complexity and diversity of mechanisms of atopy development, it has been shown that atopic dermatitis and allergic respiratory diseases share a common pathogenesis. It was determined that the atopic dermatitis progression to bronchial asthma and rhinitis is associated with a complex interaction of genetic, immunologic, environmental, and psychosocial factors. In particular, the progression of atopy is influenced by the presence of filaggrin gene mutations, the onset and severity of atopic dermatitis, epicutaneous sensitization to aeroallergens, and colonization by bacterial superantigens. Despite significant progress in the studying of the role of skin barrier defects, impaired Th2 activation, hereditary component and environmental factors in the formation of atopy, to date no generally accepted algorithm for determining the risk of progression of atopic diseases has been developed. Information about the most significant factors associated with an increased risk of atopic march development may be useful for specialists providing medical care to children with allergic diseases.

Key words: *atopic dermatitis, bronchial asthma, atopic march, filaggrin, thymus stromal lymphopoietin*

Поступила 11.03.24

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

¹ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь;
²УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

В статье представлен обзор проблемы послеоперационной надпочечниковой недостаточности (НН) у пациентов после односторонней адреналэктомии. Описана клиническая картина НН и последствия при несвоевременном оказании помощи. Систематизирована и освещена распространенность заболевания при различных вариантах новообразований надпочечников после их хирургического лечения. Приведены предикторы развития НН и современные лабораторные методы для её диагностики. Также изучен и освещен вопрос возможности фармакотерапии данной патологии на сегодняшний день. И что более важно, описаны направления профилактики надпочечниковой недостаточности у пациентов с новообразованиями надпочечников, которым показано хирургическое лечение.

Ключевые слова: надпочечниковая недостаточность, новообразование надпочечника, адреналэктомия, кортизол, адренокортикотропный гормон

Введение

Надпочечниковая недостаточность – это клинический синдром, обусловленный недостаточным биосинтезом и секрецией гормонов коры надпочечника в результате нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В отсутствие заместительной терапии НН представляет собой смертельно опасное состояние [1-3].

Выраженность клинической картины НН определяется скоростью и степенью потери функции надпочечников. Общими симптомами при НН, независимо от уровня нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, являются: потеря веса (98-100%), в основном за счет уменьшения мышечной массы, связанная со снижением аппетита, нарушением абсорбции в кишечнике, дегидратацией; тошнота и рвота; общая и мышечная слабость; адинамия (при декомпенсации) [2-5].

Крайнее проявление надпочечниковой недостаточности – адреналовый криз, со-

стояние, которое смертельно опасно для жизни и требует неотложной диагностики и лечения. По определению Allolio В. с соавт. (2015) адреналовый криз – это тяжелое нарушение общего состояния, включающее как минимум два из следующих критериев: гипотония (систолическое артериальное давление <100 мм рт. ст.), тошнота или рвота, сильная усталость, гипонатриемия, гипогликемия, гиперкалиемия и обратимость симптомов после введения парентеральных глюкокортикоидов [6]. По литературным данным около 8% пациентов с надпочечниковой недостаточностью ежегодно испытывают адреналовый (надпочечниковый) криз [7]. Смертность в мире при адреналовом кризе имеет значительный уровень – 0,5 на 100 пациенто-лет и остается лидирующей причиной смерти у лиц с надпочечниковой недостаточностью [8].

Особое место в структуре данной патологии занимает послеоперационная надпочечниковая недостаточность.

Эпидемиология послеоперационной надпочечниковой недостаточности

По данным Cooper M.S. и соавт. (2003) односторонняя адреналэктомия не приводит к развитию клинически выраженной и стойкой НН [9]. Это мнение обусловлено тем, что контралатеральная железа при нормальных общих условиях обладает достаточной способностью компенсировать утраченную функцию удаленной железы. Однако за последнее время появляется все больше данных, ставящих это мнение под вопрос. Частота развития НН после операции на надпочечнике варьирует от 22% до 100% в зависимости от объема оперативного вмешательства, гормональной активности новообразования и критериев диагностики после операции [10-15]. Так, по сообщению Yokoyama H. и Tanaka M. (2005) у 8 пациентов, перенесших нефрэктомия с унилатеральной адреналэктомией, в сравнении с 6 пациентами, которым была выполнена нефрэктомия с сохранением надпочечника, отмечалось значимое через 2 недели после операции снижение уровня кортизола в ответ на стимуляционный АКТГ-тест [16]. В свою очередь Yoshiji S. с соавт. (2017) сообщили о клиническом случае хронической первичной надпочечниковой недостаточности (ПНН), которая развилась у пациента в раннем послеоперационном периоде, перенесшего унилатеральную адренонефрэктомия по поводу почечно-клеточного рака [17].

В ретроспективном одноцентровом исследовании, опубликованном Mitchell J. с соавт. (2009), оценены 105 пациентов, перенесших одностороннюю адреналэктомия. Из исследования были исключены пациенты с синдромом Кушинга (СК), субклиническим синдромом Кушинга (ССК), двусторонним поражением надпочечников и пациенты, принимавшие глюкокортикостероиды до операции. По результатам исследования у 22% пациентов с нормальными предоперационными базальными уровнями кортизола и АКТГ в послеоперационном периоде установлена надпочечниковая недостаточность. Из них 9 пациентов на

протяжении 6 месяцев после операции получали заместительную терапию глюкокортикоидами [10].

Kahramangil B. с соавт. в 2022 г. опубликовали результаты исследования изменения биохимических показателей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в послеоперационном периоде у пациентов с новообразованиями надпочечников, не секретирующих кортизол [11]. В исследовании приняло участие 223 пациента. По их данным в 63% случаев уровень кортизола сыворотки в 1-е послеоперационные сутки был ≥ 10 мкг/дл, в 37% – менее 10 мкг/дл. При этом симптомы НН наблюдались лишь у 4% пациентов с уровнем кортизола сыворотки в 1-е послеоперационные сутки < 10 мкг/дл. У 90% бессимптомных пациентов гипокортизолемиа разрешилась без осложнений в течение недели при повторном утреннем тесте на кортизол.

Таким образом НН развивается от 2 до 22% случаев у пациентов с гормонально неактивными новообразованиями надпочечников, которые перенесли одностороннюю адреналэктомия [10, 11, 16].

В 1989 г. Gordon R.D. с соавт. указывают на значимое снижение через 6 мес. уровня кортизола в сыворотке крови у пациентов после односторонней адреналэктомии по поводу первичного гиперальдостеронизма (ПГА) в сравнении с предоперационными данными [18].

Honda K. с соавт. (2013) сообщили, что базальные уровни АКТГ повышаются после односторонней адреналэктомии при ПГА. Однако уровни пред- и послеоперационного кортизола не имели статистически значимых различий, но резервная функция оставшегося единственного надпочечника, определяемая с помощью теста стимуляции АКТГ, была значительно ослаблена [19].

Перспективное исследование Heinrich D.A. с соавт. (2019), направленное на изучение развития НН после односторонней адреналэктомии у 100 пациентов с ПГА, показало, что у 27% пролеченных пациентов развилась послеоперационная надпо-

чечниковая недостаточность. Из них у 48% пациентов послеоперационный уровень кортизола в сыворотке после стимуляции АКТГ был $<13,5$ мкг/дл, что соответствует тяжелой НН. 52% оперированных пациентов были отнесены к группе с умеренной НН, у которой уровень кортизола в сыворотке после стимуляции составил от 13,5 до 17,0 мкг/дл. Пациентам с тяжелой НН требовалась значительно более длительная заместительная терапия гидрокортизоном, чем в группе с умеренной НН: 353 (294-476) дня против 74 (32-293) дней. Кроме того, один пациент с тяжелой НН был госпитализирован по поводу острого адреналового криза, а при совокупном наблюдении в течение 14,5 лет уровень заболеваемости составил 6,9 надпочечниковых кризов на 100 пациенто-лет [12].

Итого частота развития НН после односторонней адреналэктомии у пациентов с альдостеромой надпочечника достигает 27% [12, 19].

В 2023 году Kim H.J. и Lee S.H. описали клинический случай НН в раннем послеоперационном периоде у пациентки после унилатеральной адреналэктомии, выполненной по поводу феохромоцитомы. 29-летняя пациентка на 3 сутки после операции пожаловалась на общую слабость и серповидную гиперпигментацию кожи по переднебоковой поверхности живота. По результатам лабораторных исследований были зарегистрированы гипокортизолемиа и повышение уровня АКТГ. Учитывая легкую клиническую симптоматику, заместительная терапия стероидами не назначалась. В течение месяца гиперпигментация прошла, а лабораторные показатели пришли в норму [20].

В 2014 году были опубликованы результаты исследования European-American-Chinese-Indian MEN-2 Pheochromocytoma Study (EACIMPS), инициированного группой исследователей в 2012 г. Одной из целей исследования была оценка распространенности НН у пациентов с множественной эндокринной неоплазией 2 типа (МЭН-2) после оперативного лечения феохромоци-

томы. Из 339 пациентов, которым была выполнена операция по поводу двусторонней феохромоцитомы, у 292 (86%) развилась НН, требующая заместительной терапии, при этом 257 пациентов перенесли двустороннюю адреналэктомию. Кортикосохраняющая адреналэктомия выполнена в 82 случаях, из которых у 47 (57%) пациентов не потребовалось назначение заместительной терапии. Таким образом риск развития НН у пациентов с МЭН-2 после адреналэктомии по поводу феохромоцитомы составил 41% в возрасте до 50 лет [13].

Отдельного внимания требуют пациенты с новообразованиями надпочечников, сопровождающиеся гиперкортизолемией. Так Di Dalmazi G. с соавт. (2014 г.) в своём систематическом обзоре изучили распространенность НН среди пациентов с ССК в сравнении с пациентами с СК. В исследование вошли 653 пациента (74,8% – женщины), из которых 268 с ССК и 385 с синдромом Кушинга. Средний возраст составил 45 лет (19-80), медианна индекса массы тела (ИМТ) – 28,7 кг/м² (18,0-41,2). Из 268 пациентов с ССК 248 (92,5%) перенесли одностороннюю адреналэктомию, после которой у 162 (65,3%) развилась послеоперационная надпочечниковая недостаточность. Среди 385 пациентов с синдромом Кушинга 377 (97,9%) подверглись односторонней адреналэктомии, при этом послеоперационная НН наблюдалась у 99,7% пациентов. Распространенность надпочечниковой недостаточности среди больных с субклиническим гиперкортицизмом ожидаемо была значительно ниже, чем у пациентов с синдромом Кушинга ($p < 0,001$). Летальных исходов от НН в группе с ССК зарегистрировано не было, тогда как два пациента с синдромом Кушинга умерли в раннем послеоперационном периоде вследствие острой надпочечниковой недостаточности. У 138 из 141 пациента с ССК (97,9%) нормальная функция надпочечников восстановилась в среднем спустя 6,5 месяцев после операции, что статистически было меньше, чем у больных с синдромом Кушинга (351 (93,4%) из 376 пациентов с НН), у которых

средний срок восстановления нормальной функции надпочечников составил – 50 месяцев [14].

Raffaelli M. с соавт. (2017) опубликовали результаты собственного ретроспективного исследования, изучающего результаты унилатеральной адреналэктомии у пациентов с ССК и СК [15]. Согласно опубликованным данным 79 пациентам (29 с ССК и 50 с синдромом Кушинга) после адреналэктомии потребовалась заместительная гормональная терапия по поводу надпочечниковой недостаточности. Через 6 мес. наблюдения заместительная терапия была прекращена у 28 (96,6%) пациентов с ССК и у 3 (6%) с синдромом Кушинга ($p < 0,005$). Аналогичные результаты о необходимости назначения глюкокортикоидов после адреналэктомии у пациентов с разными уровнями и клиническим проявлением гиперкортицизма получили независимо друг от друга Morelli V. и Hurtado M.D. (2018) [21, 22].

Предикторы развития надпочечниковой недостаточности

Для прогнозирования НН в послеоперационном периоде применяются предикторы, которыми могут служить гиперкортицизм любой степени выраженности, размер новообразования надпочечника или его рост в течение года более чем на 1 см, размер контрлатерального неизмененного надпочечника, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия [10, 14, 23-26].

Результаты проспективного многоцентрового исследования Eller-Vainicher С. с соавт. (2010) показали, что наличие более двух результатов тестов, отличных от нормальных (проба с 1 мг дексаметазона $> 5,0$ мкг/дл, уровень сывороточного АКТГ < 10 пг/мл, свободный кортизол мочи > 60 мкг/24ч, ночной кортизол сыворотки > 5 мкг/дл), имеет самое высокое отношение шансов (ОШ) для прогнозирования послеоперационного гипокортицизма (ОШ 10,45, 95% ДИ 2,54-42,95, $p < 0,001$). Послеоперационный гипокортицизм прогнозировался со 100% вероятностью при по-

вышенных уровнях свободного кортизола мочи и ночного кортизола сыворотки, но не исключался даже при нормальных значениях всех параметров гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [23].

Mitchell J. с соавт. (2009) утверждают, что степень выраженности гипокортицизма после операции зависит от размера новообразования оперируемого надпочечника [10]. Более низкие уровни кортизола сыворотки в 1-й послеоперационный день были связаны с увеличением размера опухоли: размеры $3,1 \pm 0,3$ см для группы с нормальным уровнем кортизола после операции (группа 1); $3,9 \pm 0,7$ см для группы с низконормальным кортизолом сыворотки (группа 2) и $5,3 \pm 1,0$ см для группы с недостаточным уровнем кортизола (группа 3) ($p < 0,03$). Кроме того, пациенты с более низкими значениями кортизола в 1-й день после операции имели более высокий индекс массы тела (ИМТ): со значениями $27,0 \pm 0,8$ кг/м² для группы с нормокортизолием, $33,0 \pm 1,8$ кг/м² для группы с низконормальными значениями кортизола и $35,0 \pm 3,2$ кг/м² для группы с недостаточным уровнем кортизола ($p < 0,01$). Так же было обнаружено увеличение заболеваемости диабетом по мере снижения послеоперационного уровня кортизола: 16% в группе 1, 43% в группе 2 и 78% в группе 3 ($p = 0,003$). После исключения пациентов с феохромоцитомой из выборки в группе с недостаточным уровнем кортизола после операции в 89% наблюдалась статистически значимая более высокая частота артериальной гипертензии, чем в двух других группах. Однако Eller-Vainicher С. с соавт. (2010) не обнаружили взаимосвязи между возникновением гипокортицизма и размером аденомы надпочечника, но при этом рекомендуют проводить послеоперационную заместительную глюкокортикоидную терапию всем пациентам с размером новообразования надпочечника более 4 см или с ростом образования > 1 см/год, независимо от их гормональной активности [23].

В своём исследовании Reincke M. с соавт. (1992) показали, что уровень кортизола

сыворотки после стимуляции кортикотропин-рилизинг-гормоном ниже 4,4 мкг/дл (120 нмоль/л) был значимо связан с развитием послеоперационной надпочечниковой недостаточности [24].

По данным Sugiura M. с соавт. (2018) такие данные, как объем контралатерального надпочечника <0,745 см³, ширина контралатерального надпочечника <6,15 мм и уровень кортизола сыворотки >2,65 мкг/дл после теста на подавление дексаметазоном в дозе 1 мг были статистически значимыми предикторами развития НН и длительной заместительной глюкокортикоидной терапии у пациентов с субклиническим синдромом Кушинга, которым была выполнена односторонняя адреналэктомия [25]. Следовательно, можно предположить, что длительная гиперкортизолемиа может вызывать гистопатологические изменения в контралатеральном надпочечнике, такие как гипотрофия и атрофия, и, соответственно, приводить к послеоперационной надпочечниковой недостаточности, требующей длительного времени, необходимого для полного восстановления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [14, 26].

Диагностика надпочечниковой недостаточности

Диагностика НН в послеоперационном периоде базируется на тщательном сборе жалоб, анамнеза и объективного осмотра. Необходимо оценить следующие лабораторные показатели: уровень кортизола в сыворотке крови, концентрацию АКТГ, ренина в плазме крови, электролитов крови [2-4]. Первым лабораторным признаком, указывающим на дисфункцию надпочечников, может являться повышение уровня ренина плазмы [27]. Повышение концентрации АКТГ происходит параллельно с утратой функции надпочечников. Превышение АКТГ в плазме верхнего уровня референсных значений указывает на дефицит кортизола (диагностическая точность выше при двухкратном превышении АКТГ) [3]. Снижение кортизола сыворотки <250 нмоль/л и повышение АКТГ при на-

личии острого состояния с симптомами, при которых возникает подозрение на надпочечниковый криз, являются диагностическими при ПНН. Кортизол в сыворотке <400 нмоль/л и повышение АКТГ при наличии симптомов надпочечникового криза – высокоподозрительны на ПНН [5]. В большинстве случаев при высоком АКТГ и уровне кортизола менее 140 нмоль/л диагноз ПНН наиболее вероятен [2, 28].

«Золотым стандартом» для диагностики НН принято считать короткий стимуляционный тест с синтетическим 1-24АКТГ-синактеном [2, 28]. Этот тест можно проводить в амбулаторных условиях, он отражает резервы коры надпочечников, т.е. реакцию на острый стресс [12, 14]. Клинические практические рекомендации Эндокринного общества (Endocrine Society, 2016) рекомендуют начало диагностики ПНН проводить с короткого стимуляционного АКТГ-теста [28]. Стандартная доза кортикотропина (250 мкг для взрослых и детей в возрасте ≥2 лет, 15 мкг/кг для младенцев и 125 мкг для детей в возрасте до 2 лет) вводится внутривенно, после чего измеряется уровень кортизола сыворотки через 30 или 60 мин. Пиковые уровни кортизола ниже 500 нмоль/л (18 мкг/дл) через 30 или 60 минут указывают на надпочечниковую недостаточность. Если тест на стимуляцию кортикотропином невозможен, предлагается измерить утренний уровень кортизола совместно с АКТГ. Повышение уровня АКТГ плазмы в 2 раза выше референсных значений и снижение утреннего кортизола сыворотки <140 нмоль/л (5 мкг/дл) соответствуют ПНН [28]. Повышенная концентрация АКТГ при нормальных показателях кортизола может являться начальным признаком ПНН [29]. В редких случаях, при доказанной ПНН, показатели АКТГ могут быть несколько выше верхнего порога референсного диапазона и не превышать 2-кратный уровень [28, 30].

При отсутствии препаратов АКТГ короткого действия возможно проведение аналогичной пробы с препаратом АКТГ пролонгированного действия для внутримышечного

введения. Пациенту в 21-22 ч вводят АКТГ длительного действия в дозе 250-1000 мкг и на следующий день в 8-9 ч утра исследуют уровень кортизола сыворотки. Пиковые значения, превышающие 500-550 нмоль/л, позволяют исключить ПНН [28, 31].

При отсутствии синтетических препаратов АКТГ возможно применение теста с инсулиновой гипогликемией [4]. Тест известен давно, но не потерял своего значения в диагностике НН, позволяя исследовать интегративную целостность сразу всей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Гипогликемический стресс является сильным непрямым стимулятором секреции кортизола, которая опосредуется через активацию гипоталамических центров и кортикотропной функции гипофиза. В ходе теста инсулин короткого действия вводится внутривенно в дозе 0,1-0,15 ЕД/кг. Исходно и после введения инсулина через 20, 30, 45, 60 и 90 мин производят забор венозной крови и в каждом образце определяют уровень кортизола и глюкозы. При проведении теста также важным показателем является пиковый уровень кортизола, более адекватно отражающий резервные функциональные способности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Если на фоне пробы уровень кортизола крови превышает 500 нмоль/л, говорят о нормальном функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и отсутствии НН. В ином случае уровень кортизола имеет диагностическое значение только при гликемии менее 2,2 ммоль/л. Основным недостатком теста является его потенциальная опасность развития при имеющейся НН тяжелой гипогликемии, на фоне которой может наступить сосудистый коллапс и спровоцирован адреналовый криз. Поэтому тест следует проводить только в стационарных условиях и сразу прервать при ухудшении самочувствия пациента, предварительно выполнив последний забор крови. Пожилым пациентам, страдающим эпилепсией, а также при имеющейся сердечно-сосудистой и другой тяжелой патологии ИТТ противопоказан [32].

Для исключения минералокортикоидной недостаточности показано единовременное исследование уровня альдостерона и ренина в крови. Определение ренина и альдостерона имеет важное значение в начале заболевания, когда минералокортикоидный дефицит может либо преобладать в клинической картине, либо быть пока еще единственным признаком заболевания. Повышенный уровень ренина (или активности ренина) в комбинации с неадекватно нормальным или низким серологическим уровнем альдостерона является подозрительным относительно ПНН [28].

Лечение надпочечниковой недостаточности

Практически во всех случаях пациентам с НН показана заместительная терапия глюкокортикоидами [1-5, 28]. Целью заместительной терапии является устранение симптомов дефицита глюкокортикоидов и предотвращение надпочечникового криза. Основным лекарственным средством для терапии является пероральный гидрокортизон, в средней суточной дозе 15-25 мг в день, принимаемый в несколько приемов. Дозировка препарата должна быть адаптирована к площади и/или весу тела пациента, при этом существует значительная индивидуальная вариабельность из-за кинетики абсорбции и выведения лекарственного средства. Можно использовать стероиды длительного действия с однократным или двукратным приемом, особенно у пациентов с плохой приверженностью к режимам многократной суточной дозы. Однако ни один из современных глюкокортикоидных препаратов не может точно имитировать физиологический цикл секреции кортизола, а чрезмерное лечение глюкокортикоидами часто сопровождается осложнениями. Не существует биохимических параметров, которые можно было бы надежно использовать для мониторинга адекватности проведения заместительной терапии. Сывороточный кортизол и АКТГ или 24-часовая экскреция свободного кортизола с мочой плохо отражают воздействие кортизола на ткани

во время заместительной терапии глюкокортикоидами. В повседневной практике для оценки адекватности доз глюкокортикоидов используется клиническая оценка. Пациентов следует наблюдать на предмет увеличения веса, развития непереносимости глюкозы, лунообразного лица, тонкой кожи, снижения минеральной плотности костей или переломов на фоне остеопороза [2, 28]. Избыточное и продолжительное лечение глюкокортикоидами может привести к увеличению риска смерти от сердечно-сосудистых и дисметаболических заболеваний [33]. И наоборот, наличие таких симптомов, как потеря веса, рвота, утомляемость, одышка или усиливающаяся пигментация кожи и слизистых указывают на недостаточную заместительную терапию.

Неотъемлемым элементом терапии пациентов с НН является их обучение. Во многих странах на практике применяют так называемые «стероидные карты» и медицинские браслеты, идентифицирующие пациента с хронической НН. Пациенты должны иметь при себе дополнительные таблетки или инъекционный гидрокортизон. Во время любого интеркуррентного заболевания, которое повышает температуру тела $>37,5^{\circ}\text{C}$ или вызывает системное недомогание, суточную дозу гидрокортизона следует корректировать [1].

Понимание циркадного ритма секреции кортизола привело к разработке современных препаратов гидрокортизона с модифицированным высвобождением, которые являются более физиологичными. Однако на сегодняшний день нет убедительных данных об абсолютном положительном эффекте препаратов для лечения пациентов с НН, а высокая стоимость препаратов не позволяет проводить широкомасштабные исследования [2].

Профилактика надпочечниковой недостаточности

Профилактика надпочечниковой недостаточности актуальна и направлена на повышение осведомленности пациентов и медицинского персонала о симптомах за-

болевания, разработку клинических рекомендаций по экстренной помощи пациентам с НН, улучшение методов хирургического лечения новообразований надпочечников [2-4, 10, 14, 26, 28].

Парциальная адреналэктомия как хирургический метод профилактики НН была предложена Walz М.К. (1996) с использованием минимально-инвазивного забрюшинного доступа, позволяющего достичь хорошего хирургического результата, сохранить корковую функцию надпочечников и избежать пожизненной заместительной глюкокортикоидной терапии. К преимуществам также следует отнести снижение риска надпочечниковой недостаточности в случае операции на контралатеральной железе в будущем [34].

В 2015 году Nagaraja V. с соавт. опубликовали мета-анализ, посвященный оценке результатов кортикосберегающей адреналэктомии [35]. Они оценили 60 статей за период с 1998 по 2014 год. Общая частота рецидивов после парциальной адреналэктомии составила 8%. В 85% случаев пациенты не принимали стероиды после операции. Частота местных рецидивов была наименьшей в группе пациентов после ретроперитонеоскопической адреналэктомии (1%) и группе с синдромом Конна (2%), а самой высокой в группе после открытой адреналэктомии (15%) и группе феохромоцитом (10%). Независимость от стероидов после операции была максимальной в группе пациентов с первичным гиперальдостеронизмом (97%) и в группе лапароскопической адреналэктомии (88%).

В 2018 году Chen W. с соавт. исследовали результаты малоинвазивного хирургического лечения крупных новообразований надпочечников, превышающих 5 см [36]. Результаты исследования показали, что парциальная резекция превосходила тотальную адреналэктомию с точки зрения гормональной зависимости после операции (0% против 48,15%, $p=0,002$). В течение 2-летнего периода наблюдения после операции рецидивов не наблюдалось в 92,6% и 92,86% для тотальной и парциаль-

ной ретроперитонеоскопической адреналэктомии соответственно ($p=0,97$).

В 2019 году Ко О.С. с соавт. опубликовали результаты исследования, оценивающего лапароскопическую тотальную (ЛТА) и парциальную адреналэктомию (ЛПА) у пациентов с новообразованиями надпочечников независимо от их гормональной функции [37]. Между группами не было статистически значимых различий по возрасту, ИМТ и размеру новообразований. Среднее время операции было значимо короче в группе ЛПА, чем при ЛТА (168,7±63,7 мин. против 123,5±51,3 мин.). Продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре была одинаковой в обеих группах (6,01±2,23 дня против 6,05±1,96 дня). Средний период амбулаторного этапа послеоперационного наблюдения составил 50,5±43,6 мес. в группе ЛТА и 49,2±39,5 мес. в группе ЛПА. За время наблюдения местных рецидивов зарегистрировано не было. Четыре пациента, которые перенесли двустороннюю ЛТА, в течение всего периода исследования принимали глюкокортикоидную терапию после операции. Напротив, 4 случая двусторонней ЛПА получали стероиды временно и через 6 месяцев после операции не нуждались в заместительной терапии.

Интересный метод кортикосберегающей адреналэктомии описали Yan H. с соавт. в 2023 году [38]. За период с 2016 по 2020 год прооперирован 61 пациент, из которых у 58 выполнена ретроперитонеоскопическая энуклеация новообразования надпочечника. В 3 случаях выполнена тотальная адреналэктомия из-за повреждения надпочечниковой вены. Размер новообразований, оперированных предложенным методом, был от 2 до 4 см. Среднее время операции составило 75 минут (66,5-88,0 минут). Переливания крови и повреждений органов во время операции не зарегистрировано. По результатам патогистологического заключения в 93,4% случаев новообразования представляли собой кортикальные аденомы. Необходимости в проведении заместительной гормональной терапии выявлено не было.

Заключение

Надпочечниковая недостаточность после хирургического лечения новообразований надпочечников встречается от 22% до 100% случаев. Такой широкий диапазон обусловлен объемом оперативного вмешательства, патоморфологической структурой и гормональной активностью новообразования, а также отсутствием единых методов и критериев диагностики НН.

На предоперационном этапе в качестве предикторов НН в литературе описаны: размер новообразования, скорость роста опухоли в течение года, объем здорового надпочечника, ИМТ, наличие гиперкортизолизма и таких коморбидных заболеваний, как артериальная гипертензия и сахарный диабет.

«Золотым стандартом» для диагностики послеоперационной НН является короткий стимуляционный тест с 1-24АКТГ-синактемом.

Единственным методом лечения послеоперационной НН является заместительная гормональная терапия. Сложность подбора дозы и коррекции режима приема препаратов диктуют поиск более совершенных методов доставки лекарственных средств в организм, разработку хирургических методов профилактики НН.

Одним из хирургических методов профилактики послеоперационной НН может быть кортикосберегающая резекция надпочечников. Дискутабельными остаются вопросы об объеме сохраняемой ткани надпочечника и снижении риска рецидива новообразования.

Библиографический список

1. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency / E.S. Husebye [et al.] // *J Intern Med.* – 2014. – Vol. 275, №2. – P. 104-115.
2. Pazderska, A. Adrenal insufficiency – recognition and management / A. Pazderska, S.H. Pearce // *Clin Med (Lond).* – 2017. – Vol. 17, №3. – P. 258-262.
3. Biryukova, E.V. Chronic adrenal insufficiency in clinical practice / E.V. Biryukova, E.S. Ganenkova, M.D. Lovanova // *Consilium Medicum.* – 2019. – Vol. 21, №4. – P. 103-108.

4. Clinical guidelines Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency in adult: a Russian Association of Endocrinology Clinical Practice Guideline (project) / G.A. Mel'nichenko [et al.] // *Consilium Medicum*. – 2017. – Vol. 19, №4. – P. 8-19.
5. Primary adrenal insufficiency: diagnosis and management (According to the 17th European Congress of Endocrinology, Dublin, Ireland 16-20 May, 2015) / Yu.I. Komissarenko [et al.] // *Mezhdunarodnyi ehndokrino-logicheskii zhurnal*. – 2015. – Vol. 7, №71. – P. 51-58.
6. Allolio, B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis / B. Allolio // *Eur J Endocrinol*. – 2015. – Vol. 172, №3. – P. 115-124
7. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies / S. Hahner [et al.] // *Eur J Endocrinol*. – 2010. – Vol. 162, №3. – P. 597-602.
8. Adrenal Crisis. / G. Elshimy [et al.] // In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. – 2023.
9. Cooper, M.S. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients / M.S. Cooper, P.M. Stewart // *N Engl J Med*. – 2003. – Vol. 348, №8. – P. 727-734.
10. Unrecognized adrenal insufficiency in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy / J. Mitchell [et al.] // *Surg Endosc*. – 2009. – Vol. 23, №2. – P. 248-254.
11. Biochemical assessment of adrenal insufficiency after adrenalectomy for non-cortisol secreting tumors: clinical correlation and recommendations / B. Kahramangil [et al.] // *Surg Endosc*. – 2022. – Vol. 36, №10. – P. 7638-7646.
12. Adrenal Insufficiency After Unilateral Adrenalectomy in Primary Aldosteronism: Long-Term Outcome and Clinical Impact / D.A. Heinrich [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2019. – Vol. 104, №11. – P. 5658-5664.
13. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study / F. Castinetti [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2014. – Vol. 15, №6. – P. 648-655.
14. Adrenal function after adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing's syndrome: a systematic review of the literature / G. Di Dalmazi [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2014. – Vol. 99, №8. – P. 2637-2645.
15. Outcome of adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing syndrome / M. Raffaelli [et al.] // *Surgery*. – 2017. – Vol. 161, №1, P. 264-271.
16. Yokoyama, H. Incidence of adrenal involvement and assessing adrenal function in patients with renal cell carcinoma: is ipsilateral adrenalectomy indispensable during radical nephrectomy? / H. Yokoyama, M. Tanaka // *BJU Int*. – 2005. – Vol. 95, №4. – P. 526-529.
17. Chronic primary adrenal insufficiency after unilateral adrenalectomy: A case report / S. Yoshiji [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, №51. – P. 90-91.
18. Reduced adrenal secretory mass after unilateral adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma may explain unexpected incidence of hypotension / R.D. Gordon [et al.] // *J Hypertens Suppl*. – 1989. – Vol. 7, №6. – P. 210-211.
19. Adrenal reserve function after unilateral adrenalectomy in patients with primary aldosteronism / K. Honda [et al.] // *J Hypertens*. – 2013. – Vol. 31, №10. – P. 2010-2017.
20. Kim, H.J. Unusual skin pigmentation after unilateral adrenalectomy due to pheochromocytoma: a case report / H.J. Kim, S.H. Lee // *Gland Surg*. – 2023. – Vol. 12, №6. – P.860-866.
21. Predictability of hypoadrenalism occurrence and duration after adrenalectomy for ACTH-independent hypercortisolism / V. Morelli [et al.] // *J Endocrinol Invest*. – 2018. – Vol. 41, №4. – P. 485-493.
22. Extensive clinical experience: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis recovery after adrenalectomy for corticotropin-independent cortisol excess / M.D. Hurtado [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2018. – Vol. 89, №6. – P. 721-733.
23. Post-surgical hypocortisolism after removal of an adrenal incidentaloma: is it predictable by an accurate endocrinological work-up before surgery? / C. Eller-Vainicher [et al.] // *Eur J Endocrinol*. – 2010. – Vol. 162, №1. – P. 91-99.
24. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal «incidentalomas»: comparison with adrenal Cushing's syndrome / M. Reincke [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1992. – Vol. 75, №3. – P. 826-832.
25. Contralateral adrenal width predicts the duration of prolonged post-surgical steroid replacement for subclinical Cushing syndrome / M. Sugiura [et al.] // *Int J Urol*. – 2018. – Vol. 25, №6. – P. 583-588.
26. Factors predicting prolonged glucocorticoid therapy in patients with adrenal insufficiency after laparoscopic adrenalectomy / F. Ziglioli [et al.] // *Ann Med Surg (Lond)*. – 2022. – Vol. 77.
27. The natural history of adrenal function in autoimmune patients with adrenal autoantibodies / C. Betterle [et al.] // *J Endocrinol*. – 1988. – Vol. 117, №3. – P. 467-475.
28. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / S.R. Bornstein [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2016. – Vol. 101, №2. – P. 364-389.
29. Haplotype analysis discriminates genetic risk for DR3-associated endocrine autoimmunity and helps define extreme risk for Addison's disease / P.R. Baker [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2010. – Vol. 95, №10. – P. 263-270.
30. Cortisol: ACTH ratio to test for primary hypoadrenalism: a pilot study / M.K. Lee [et al.] // *Postgrad Med J*. – 2013. – Vol. 89, №1057. – P. 617-620.
31. Arlt, W. Adrenal insufficiency / W. Arlt, B. Allolio // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361, №9372. – P. 1881-1893.
32. Dedov, I.I. Endokrinologiya. / I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko, V.V. Fadeev. – 3-e izd., pererab. i dop. – M.: Litterra, 2015.

33. Cardiovascular risk factors in patients with Addison's disease: a comparative study of South African and Swedish patients / I.L. Ross [et al.] // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9, №6.

34. Posterior retroperitoneoscopy as a new minimally invasive approach for adrenalectomy: results of 30 adrenalectomies in 27 patients. / M.K. Walz [et al.] // *World J Surg*. – 1996. – Vol. 20, №7. – P. 769-774.

35. Nagaraja, V. Recurrence and functional outcomes of partial adrenalectomy: a systematic review and meta-analysis / V. Nagaraja, G.D. Eslick, S. Edirimanne // *Int J Surg*. – 2015. – Vol. 16, Pt. A. – P. 7-13.

36. Surgical management of large adrenal tumors: impact of different laparoscopic approaches and resection methods on perioperative and long-term outcomes / W. Chen [et al.] // *BMC Urol*. – 2018. – Vol. 18, №1. – P. 31.

37. Laparoscopic Partial Adrenalectomy: Surgical Technique and Outcome / O.S. Ko [et al.] // *Korean J Urol Oncol*. – 2019. – Vol.17, №2. – P.103-109.

38. Retroperitoneoscopic enucleation adrenalectomy: a viable surgical option for small nonsecreting adrenal tumors with low potential of malignancy / H. Yan [et al.] // *Transl Androl Urol*. – 2023. – Vol. 12, №11. – P. 1713-1722.

A.A. Chulkov, Z.A. Dundarov, A.V. Velichko, S.L. Zyblev, Ya.L. Navmenova

**ADRENAL INSUFFICIENCY AFTER SURGICAL
TREATMENT OF ADRENAL NEOPLASMS: EPIDEMIOLOGY,
DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION**

The article provides an overview of the problem of postoperative adrenal insufficiency (AI) in patients after unilateral adrenalectomy. The clinical picture of AI and the consequences of untimely provision of medical care are described. The prevalence of the disease in various types of adrenal neoplasms after their surgical treatment is systematized and highlighted. Predictors of the AI development and modern laboratory methods for its diagnosis are presented. The issue of the current possibility of pharmacotherapy for this pathology has also been studied and highlighted. And more importantly, directions for the prevention of adrenal insufficiency in patients with adrenal neoplasms who are indicated for surgical treatment are described.

Key words: *adrenal insufficiency, adrenal neoplasm, adrenalectomy, cortisol, adrenocorticotropic hormone*

Поступила 09.04.24

ОБОСНОВАНИЕ РЕФЕРЕНТНОГО УРОВНЯ ОБЛУЧЕНИЯ ГРАЖДАН РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ В СИТУАЦИИ СУЩЕСТВУЮЩЕГО ОБЛУЧЕНИЯ, СЛОЖИВШЕЙСЯ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

¹ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь;
²УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

Впервые научно обоснован переход от ситуации аварийного облучения к ситуации существующего облучения и разработан проект постановления Совета Министров Республики Беларусь по реализации указанного перехода. Анализ доз облучения населения от природных источников ионизирующего излучения и чернобыльского происхождения позволил предложить референтный уровень облучения граждан Беларуси в сложившейся ситуации существующего облучения в 10 мЗв в год. Значение референтного уровня в основном определяется существующим облучением населения от природных источников, преимущественно радона. Доказано, что облучение от чернобыльских выпадений в настоящее время значительно ниже, чем от природных источников. Предложенное значение референтного уровня на постчернобыльский период совпадает с референтным уровнем, принятым в Японии после аварии на АЭС в Фукусиме.

Ключевые слова: ситуация аварийного облучения, ситуация существующего облучения, природные источники ионизирующего излучения, чернобыльское наследие, референтный уровень

Введение

Международной комиссией по радиологической защите (МКРЗ) [1] и Международным агентством по атомной энергии (МАГАТЭ) [2] наряду с ситуациями планируемого и аварийного облучения введено понятие ситуации существующего облучения. Под ситуацией существующего облучения понимают такую ситуацию, когда облучение уже существует и требуется принятие решения о необходимости проведения контроля или мониторинга. К ситуациям существующего облучения относят ситуации облучения от природных источников ионизирующего излучения и строительных материалов, от пищевых продуктов и питьевой воды, которые содержат радионуклиды, а также ситуации облучения от радиоактивных материалов, оставшихся после радиационной аварии.

Ситуация аварийного облучения характеризуется действиями, обусловленными

ми срочностью принятия решений и относительно высокими дозами облучения населения. В ситуации существующего облучения деятельность направлена на снижение доз облучения населения до разумно достижимых уровней в сложившихся обстоятельствах, на улучшение условий жизнедеятельности.

В данном контексте референтным уровнем считается уровень дозы, выше которого планировать допустимое облучение неприемлемо, а ниже которого следует продолжать оптимизацию обеспечения радиационной защиты и безопасности (соответствует определению, приведенному в гигиеническом нормативе «Критерии оценки радиационного воздействия», утвержденном постановлением Совета Министров Республики Беларусь 25.01.2021 № 37 (в редакции постановления Совета Министров Республики Беларусь 29.11.2022 № 829).

Перед принятием решения о переходе от ситуации аварийного облучения к ситуации существующего облучения необходимо провести анализ доз облучения населения от природных и техногенных источников ионизирующего излучения. По результатам анализа устанавливается референтный уровень дозы облучения граждан в сложившейся ситуации существующего облучения. Для практической реализации перехода от ситуации аварийного облучения к ситуации существующего облучения разрабатывается соответствующий правовой акт и, при необходимости, вносятся изменения в действующие нормативно-правовые акты.

Цель исследования – предложить и обосновать референтный уровень облучения граждан Беларуси в ситуации существующего облучения, сложившейся после аварии на Чернобыльской АЭС.

Материал и методы исследования

Объектами исследования являлись дозы облучения населения Республики Беларусь. Методы исследования – статистический и мета-анализ.

В исследованиях использованы результаты измерений содержания ^{137}Cs в организме жителей Республики Беларусь, выполненных на спектрометрах излучения человека [3], а также результаты измерений объёмной активности радона в жилых помещениях, проведенных в рамках исследований, поддержанных грантом Министерства образования Республики Беларусь «Картирование радонового риска на территории Республики Беларусь по косвенным показателям радона» (№ гос. регистрации 20163911) [4]. Оценка доз облучения по значениям объёмной активности радона проведена в соответствии с утвержденной методикой [5], основанной на рекомендациях Научного комитета Организации Объединенных Наций по действию атомной радиации (НКДАР ООН) [6].

Результаты исследования

Согласно Публикации 103 МКРЗ [1], ситуации существующего облучения

обычно осложняются тем, что могут включать несколько путей облучения. Кроме того, в таких ситуациях широкие распределения индивидуальных годовых доз, изменяющихся от очень низких до редких случаев доз, близких к нескольким десяткам миллизивертов. Такие ситуации часто возникают при облучении в условиях жилого помещения радоном, а также в случаях, когда поведение облученных лиц определяет уровень их облучения. Характерным примером является распределение индивидуальных доз облучения населения территорий, подвергшихся долгосрочному радиоактивному загрязнению, которое напрямую отражает различия в рационах питания облученных лиц.

Множественность путей облучения и значимость индивидуального поведения могут создавать трудно контролируемые ситуации облучения. В ответственность регулирующих органов входит принятие решения о юридическом статусе референтного уровня в ситуации существующего облучения, который обычно лежит в диапазоне от 1 мЗв до 20 мЗв по прогнозируемой годовой дозе.

Главными факторами, которые МКРЗ настоятельно рекомендует рассматривать при установлении референтных уровней в ситуациях существующего облучения, являются доступность контроля ситуации и опыт работы в таких ситуациях в прошлом. Облучаемые лица и органы власти в большинстве ситуаций существующего облучения желают снизить уровни облучения до таких, которые близки или равны «нормальным». Это особенно справедливо для ситуаций облучения от радиоактивных материалов, возникших в результате деятельности человека, например, загрязнения после радиационных аварий.

В национальную нормативную правовую базу термин «ситуация существующего облучения» впервые был введен в 2012 году по инициативе Кенигсберга Я.Э. Соответствующие положения были внесены в Санитарные нормы и правила «Требования к радиационной безопасности», утверж-

денные постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 213 28 декабря 2012 года. 18 июня 2019 года Законом Республики Беларусь № 198-З «О радиационной безопасности», принятым Палатой представителей 16 мая 2019г. и одобренным Советом Республики 31 мая 2019г., были установлены требования для ситуаций аварийного и существующего облучения, касающиеся порядка определения референтных уровней. Последние изменения в Гигиенический норматив «Критерии оценки радиационного воздействия» внесены в 2022 году.

Следует отметить, что для ситуаций существующего облучения руководством по защите населения является Публикация 111 МКРЗ (2009) [7]. Специальный выпуск указанной публикации был издан после аварии на АЭС «Фукусима-1», в котором предложено устанавливать для населения референтный уровень в диапазоне $1\div 20$ мЗв в год, но с примечанием, что, как правило, нет необходимости превышать уровень 10 мЗв в год. По мнению МКРЗ долгосрочной целью в ситуациях существующего облучения является оптимизации защиты и постепенное снижение уровней облучения населения загрязненных территорий до 1 мЗв в год. При этом среднемировая годовая индивидуальная эффективная доза от всех источников ионизирующего излучения оценивается в 2,2 мЗв [8].

В настоящих исследованиях проведен анализ годовых эффективных доз облучения населения Республики Беларусь с учётом вклада чернобыльских выпадений, природных источников ионизирующего излучения, а также глобальных выпадений радионуклидов после испытаний ядерного оружия. На основе результатов анализа обоснована возможность перехода от ситуации аварийного облучения к ситуации существующего облучения и предложен референтный уровень облучения населения.

В широкомасштабных исследованиях МКРЗ [9, 10] и НКДАР ООН [6] не проводятся измерения объемной активности торона в регионах с его низкой концентраци-

ей. При этом объемная активность торона либо не учитывается [9], либо принимается за постоянное значение [6]. Вклад остальных природных источников ионизирующего излучения в эффективную дозу облучения населения общеизвестен и незначительно варьирует от региона к региону [8].

Так, изотопная распространённость ^{40}K стабильна и составляет 0,012 % (за счёт периода полураспада ^{40}K в $1,2 \times 10^9$ лет природный калий радиоактивен, его удельная активность 31 кБк/кг). ^{40}K в составе природного калия является неотъемлемым и неустраняемым макроэлементом человеческого организма. Удельное содержание калия в организме может варьировать в зависимости от пола и возраста, но для настоящей оценки незначительно. Природная радиоактивность человека от присутствия ^{40}K составляет в среднем 4,5 кБк. В отличие от вклада во внешнюю дозу, основной вклад ^{40}K в дозу внутреннего облучения вносят электроны, испускаемые при его β^- -распаде в ^{40}Ca , и которые практически полностью поглощаются в тканях, тогда как фотоны с энергией 1460 кэВ, возникающие при электронном захвате $^{40}\text{K} \rightarrow ^{40}\text{Ar}$, с большой вероятностью не рассеиваются в организме. Кроме того, вероятность β^- -распада ^{40}K в 9 раз выше вероятности электронного захвата.

На территории республики вклад в дозу внешнего облучения ^{40}K , распределенного в окружающей среде, составляет 0,12 мЗв, космогенных радионуклидов (в основном ^7Be , ^{22}Na , ^{24}Na) и нейтронной компоненты космического излучения – 0,40 мЗв [5], нуклидов ториевого ряда – 0,16 мЗв и уранового ряда – 0,1 мЗв [8]. Вклад в годовую дозу внешнего облучения глобальных выпадений оценивается в 0,001 мЗв.

Внутренняя доза облучения населения Республики Беларусь формируется в основном поступлением в организм ^{222}Rn – радона, более подробно о вкладе которого приводится ниже. Торон ^{220}Rn формирует 0,16 мЗв в год [5]. Вклад в дозу внутреннего облучения от поступления в организм других нуклидов уранового и ториевого

рядов оценивается в 0,12 мЗв, среднегодовая эффективная эквивалентная доза в результате распада в органах и тканях организма ^{40}K – 0,17 мЗв [5]. Вклад космогенных радионуклидов ^3H и ^{14}C – 0,015 мЗв, ^{87}Rb – 0,006 мЗв [8]. Эффективная доза внутреннего облучения населения за счет ингаляционного поступления природных радионуклидов с пылью составляет 0,006 мЗв/год [5]. Вклад в годовую дозу внутреннего облучения глобальных выпадений радионуклидов после испытаний ядерного оружия оценивается в 0,002 мЗв.

Таким образом, без учета радона и чернобыльских выпадений средняя годовая индивидуальная эффективная доза населения Республики Беларусь составляет 1,26 мЗв, из которой 0,78 мЗв – внешний компонент (рисунок 1).

Значительную неоднозначность в радиационную обстановку на территории Республики Беларусь вносит ^{222}Rn . В таблице 1 приведены наиболее представительные и достоверные данные о средних значениях эквивалентной равновесной объемной активности (ЭРОА) радона в жилых помещениях некоторых населенных пунктов Республики Беларусь.

Измерения объемной активности проводились с применением трекового детектора два раза в год в каждом помещении (в те-

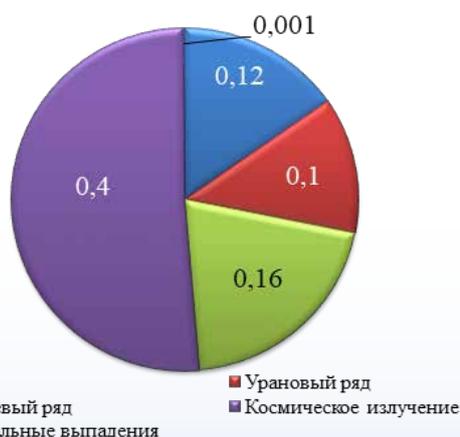


Рисунок 1 – Структура средней индивидуальной эффективной дозы внешнего облучения жителя Республики Беларусь от природных источников и глобальных выпадений (мЗв в год)

Таблица 1 – Среднегодовая концентрация радона в помещениях и дозы облучения жителей некоторых населенных пунктов от его ингаляции

Населенный пункт	Среднее значение ЭРОА радона, Бк/м ³	Средняя эффективная доза облучения от ингаляции радона и его дочерних продуктов распада, мЗв/год
Гомельская область, Житковичский район:		
г.Житковичи	17	1,2
г.Туров	20	1,3
аг.Люденевичи	24	1,6
д.Рудня	17	1,2
д.Гребень	19	1,3
аг.Кольно	23	1,5
Могилевская область, Шкловский район:		
г.Шклов	71	4,6
д.Забродье	112	7,2
аг.Староселье	100	6,4
аг.Говяды	102	6,6
д.Толкачи	53	3,4
д.Заречье	75	4,9
Витебская область, Лиозненский и Сенненский районы:		
д.Высочаны	23	1,5
д.Горелики	32	2,1
аг.Добромысли	38	2,5
аг.Крынки	42	2,7
аг.Новое Село	61	3,9
д.Перемонт	32	2,1
аг.Богданово	43	2,8
д.Ульяновичи	80	5,2
д.Большой Озерецк	60	3,9
д.Поженьки	99	6,3
аг.Ходцы	105	6,8
д.Новоселки	45	2,9
аг.Белая Липа	24	1,6
д.Липно	32	2,1
аг.Мошканы	47	3,1
д.Константово	31	2,0
д.Кругляны	23	1,6
д.Новая Оболь	37	2,4

плый и холодный период) с экспозицией не менее двух месяцев [11]. При выборе помещений для обследования соблюдался принцип пропорциональности по типам жилых домов (деревянные, каменные, многоэтажные), имеющих в населенных пунктах. При выборе населенных пунктов учитывались его размеры и равномерность покрытия региона (стремились к соответствию начальным европейским требованиям: ячейка 10 на 10 км, [12]). При выборе регионов учитывались их геофизические особенности и плотность загрязнения территории радионуклидами чернобыльского генезиса. Данные региональных центров гигиены и эпидемиологии не использовались, так как измерения концентрации радона службами Госсаннадзора, как правило, проводятся только в новых домах, однократно и менее точными аспирационными методами.

Погрешность измерений, результаты которых использовались при оценке ЭРОА радона, приведенных в таблице 1, составляла не более 20%. Однако стандартные отклонения определения среднего значения значительно выше [4].

Индивидуальные годовые эффективные дозы облучения от ингаляции радона и его дочерних продуктов распада, приведенные в таблице 1, рассчитаны в соответствии с методикой [5]. Среднее значение ЭРОА радона в воздухе на открытой территории населенного пункта принималось 6,5 Бк/м³ согласно [1]. Значения, приведенные в таблице 1, характеризуют эффективную дозу внутреннего облучения населения за счет ингаляции в основном короткоживущих дочерних продуктов распада радона. Материнский радионуклид ²²²Rn вносит дополнительный вклад в эту дозу, составляющую примерно 5% от дозы облучения за счет короткоживущих дочерних продуктов. Этот вклад был учтен при расчете ЭРОА радона, приведенных в таблице 1.

Результаты оценки годовых индивидуальных эффективных доз облучения от ингаляции радона и его дочерних продуктов распада свидетельствуют, что облучение населения республики от ингаляции этих

нуклидов может варьировать от 1 до 8 мЗв в год (с учетом неопределенности выполненных измерений). Следует отметить, что в таблице 1 приведены выборочные средние. Как установлено ранее [4], в генеральной совокупности значения 99%-ого квантиля распределения объемной активности радона в исследованных населенных пунктах Шкловского района превышают десятикратное среднереспубликанское значение объемной активности радона (400 Бк/м³), что характерно для критической зоны радоноопасности. В целом северные регионы Могилевской области характеризуются неблагоприятной радоновой обстановкой. Согласно рекомендациям МКРЗ [9, 10], на данных территориях должны быть проведены тотальные измерения объемной активности радона в жилых зданиях с оценкой годовых доз облучения от радона и его дочерних продуктов распада.

Средние дозы облучения жителей исследованных населенных пунктов Республики Беларусь от всех природных источников ионизирующего облучения и чернобыльских выпадений ¹³⁷Cs [3] сведены в таблице 2. Вклад в дозу облучения ⁹⁰Sr и трансураниевых элементов чернобыльского происхождения на порядки ниже вклада ¹³⁷Cs.

Имеющиеся данные свидетельствуют, что с учетом радона доза облучения населения республики от всех природных источников может варьировать от 2,3 до 9,3 мЗв в год, с учетом погрешности измерений объемной активности радона. Следует отметить, что в таблице 2 приведены консервативные данные по дозам, обусловленным чернобыльскими выпадениями, которые оценены по репрезентативному лицу среди жителей населенного пункта, т.е. среднее по наиболее облучаемой группе. Фактическое среднее значение при этом ниже в 2 -2,5 раза.

Установлено, что в отдаленном поставарийном периоде вклад в дозу облучения радионуклидов чернобыльского происхождения ничтожен практически во всех населенных пунктах Республики Беларусь. Исключения составляют единичные случаи,

Таблица 2 – Средняя доза облучения жителей населенных пунктов от всех природных источников ионизирующего облучения и ^{137}Cs чернобыльского происхождения, мЗв/год

Населенный пункт	Доза облучения от всех природных источников ионизирующего облучения	Доза облучения от чернобыльских выпадений ^{137}Cs в 2021 году	Суммарная доза облучения
Гомельская область, Житковичский район:			
г. Житковичи	2,5	0,07	2,5
г. Туров	2,6	0,07	2,6
аг. Люденевичи	2,9	0,12	3,0
д. Рудня	2,5	0,12	2,6
д. Гребень	2,6	0,07	2,6
аг. Кольно	2,8	0,07	2,8
Могилевская область, Шкловский район:			
г.Шклов	5,9	0,03	5,9
д.Забродье	8,5	0,03	8,5
аг.Староселье	7,7	0,04	7,7
аг.Говяды	7,9	0,04	7,9
д.Толкачи	4,7	0,03	4,7
д.Заречье	6,2	0,03	6,2
Витебская область, Лиозненский район:			
д.Высочаны	2,8	0,03	2,8
д.Горелики	3,4	0,03	3,4
аг.Добромысли	3,8	0,03	3,8
аг.Крынки	4,0	0,03	4,0
аг.Новое Село	5,2	0,03	5,2
д.Перемонт	3,4	0,03	3,4

причины которых хорошо изучены и сообщены местным жителям – поступление радионуклидов в организм связаны с нарушением общеизвестных рекомендаций по отказу от потребления дикорастущих пищевых продуктов, заготовленных на территории радиоактивного загрязнения. Так, из 65 тысяч жителей загрязненных районов, прошедших в 2022 году обследование на спектрометрах излучения человека, только у 15 лиц (у 0,02% населения) зарегистрированы эффективные дозы внутреннего облучения, превышающие 1 мЗв/год. Характерно, что наибольшая относительная численность таких лиц (один на 2000 об-

следованных) наблюдалась не в самом загрязненном районе, а в регионе, известном охотой, грибными местами, сбором дикорастущих ягод и других «даров леса». В 2023 году, по имеющимся на момент подготовки статьи сведениям, зарегистрировано только три жителя с дозами $1 \div 1,15$ мЗв/год.

Поэтому для постчернобыльской ситуации существующего облучения в Республике Беларусь предлагается принять значение 10 мЗв в качестве референтного уровня годовой эффективной дозы облучения населения от природных источников и остаточного радиоактивного материала.

Постановление о переходе к ситуации существующего облучения позволит поддерживать облучение населения на низком уровне без необоснованных затрат на радиационную защиту. В настоящее время затраты на один предотвращенный Зиверт коллективной дозы в десятки раз выше рекомендуемых для стран с развитой экономикой. Эффективность защитных мер, применяемых в сельском хозяйстве, значительно снизилась

в отдаленный поставарийный период в связи с процессами необратимой сорбции радионуклидов, протекающими в почве и приводящими к снижению и стабилизации его доступности для корневой системы растений. Соответственно, снизился и стабилизировался переход радионуклидов в продукцию животноводства.

Переход от радиационного контроля к дозовому мониторингу значительно, на несколько порядков величины, снизит затраты, в которые входят отбор и транспортировка проб, лабораторные испытания. Так, на территории радиоактивного загрязнения каждые 5 лет проводится радиологическое

обследование почв, несмотря на то, что миграции радионуклидов не наблюдается. Продолжается радиационный контроль питьевой воды из закрытых источников, несмотря на то, что превышение допустимого уровня содержания техногенных радионуклидов было зафиксировано за 37 лет только один раз в мае 1986 года в колодце в Наровлянском районе (ныне зона отчуждения). До сих пор проводится избыточный радиационный контроль кормов и пищевой продукции, при котором регистрируются ожидаемо низкие уровни загрязнения в отсутствие новых радиоактивных выпадений.

С 1986 года население Беларуси находится в ситуации аварийного облучения, несмотря на кардинальное снижение доз облучения в постчернобыльский период. В аварийной ситуации используются общие критерии реагирования, которые значительно выше дозовых пределов облучения, установленных для ситуации существующего облучения. В аварийной ситуации принимаются срочные защитные меры для предотвращения детерминированных и снижения риска стохастических эффектов, а также сельскохозяйственные контрмеры, препятствующие пероральному поступлению радионуклидов.

Согласно международным рекомендациям и национальным нормативным правовым актам к ситуациям существующего облучения относится облучение от остаточного радиоактивного материала, когда необходимо принимать решение о целесообразности ограничения облучения населения. В ситуациях существующего облучения долгосрочные защитные меры, такие как ограничение потребления пищевых продуктов или ограничение землепользования, доступа к территориям, могут сохраняться.

Заключение

В рамках Государственной программы по преодолению последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС на 2021-2025 годы впервые научно обоснован переход от ситуации аварийного облучения, сложившейся в Республике Беларусь после аварии на четвертом энергоблоке Чернобыльской

АЭС, к ситуации существующего облучения. Исследования проведены в соответствии с рекомендациями Международной комиссии по радиологической защите и Международного агентства по атомной энергии, а также с учетом сложившихся радиоэкологических условий и возможных социально-приемлемых действий.

Анализ доз облучения населения от природных источников ионизирующего излучения и чернобыльского происхождения позволил предложить референтный уровень дозы облучения граждан Беларуси в сложившейся ситуации существующего облучения в 10 мЗв в год. Значение референтного уровня в основном определяется существующим облучением населения от природных источников, преимущественно радона. Доказано, что облучение от чернобыльских выпадений в настоящее время значительно ниже, чем от природных источников. Предложенное значение референтного уровня на постчернобыльский период совпадает с референтным уровнем, принятым в Японии после аварии на АЭС в Фукусиме.

При принятии решений о применении мер радиационной и социальной защиты в ситуации существующего облучения предлагается перейти от принципа зонирования территорий к классификации населённых пунктов по средним годовым эффективным дозам облучения т.н. критической группы жителей (репрезентативного лица) этих населённых пунктов. Стратегия защиты должна быть соразмерна радиационным рискам, связанным со сложившейся постчернобыльской ситуацией. Долгосрочные прогнозы ожидаемых доз облучения от выпадений чернобыльских радионуклидов исключают их рост в дальнейшем.

Переход от радиационного контроля к дозовому мониторингу значительно, на несколько порядков величины, снизит затраты, в которые входят отбор и транспортировка проб, лабораторные испытания.

Библиографический список

1. Recommendations of the ICRP. ICRP Publication 103 // Annals of the ICRP. – 2008. – Vol 37. – 104 p.

2. Радиационная защита и безопасность источников излучения: Международные основные нормы безопасности. Общие требования безопасности, часть 3. ВОЗ, МКРЗ, МАГАТЭ, 2015. – 520 с.
3. Дозы облучения населения Беларуси вследствие аварии на Чернобыльской атомной электростанции на 2021-2025 гг. / Л.Н. Эвентова [и др.] // Экология. – 2022. – №4. – С. 70-78. <https://doi.org/10.46646/2521-683X/2022-4-70-78>.
4. Чеховский, А.Л. Картирование территории Гомельской, Могилевской и Витебской областей по комплексному радоновому показателю и объемной активности радона в жилых зданиях / А.Л. Чеховский, Д.Н. Дроздов // Радиация и риск. – 2016. – Т. 25. – № 4. – С. 126-136.
5. Оценка индивидуальных эффективных доз облучения населения за счет природных источников ионизирующего излучения. Инструкция 2.6.1.10-12-22-2006. – Минск: Минздрава Республики Беларусь, 2008. – 20 с.
6. Источники и эффекты ионизирующего излучения. Отчет НКДАР ООН 2000 года Генеральной Ассамблеи с научными приложениями / под ред. Л.А. Ильина, С.П. Ярмоненко. – М.: РАДЭКОН, 2002. – Т. 2. – 319 с.
7. Application of the Commission's Recommendations to the Protection of People Living in Long-term Contaminated Areas after a Nuclear Accident or a Radiation Emergency. ICRP Publication 111 // Annals of the ICRP. – 2009. – V. 39. – No.3. – 69 p.
8. Козлов В.Ф. Справочник по радиационной безопасности. – 4-е изд. – М.: Энергоатомиздат, 1991. – С.96-97.
9. Риск возникновения рака легкого при облучении радоном и продуктами его распада. Заявление по радону / под ред. М.В. Жуковского, С.М. Киселева, А.Т. Губина // Перевод публикации № 115 МКРЗ. – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2013. – 92 с.
10. Защита от радона-222 в жилых зданиях и на рабочих местах / Публикация № 65 МКРЗ. – М.: Энергоатомиздат, 1995. – 78 с.
11. Методические указания / Методика определения объемной активности радона в воздухе жилых и производственных помещений с использованием интегральных радонометров на основе твердотельных трековых детекторов альфа-частиц: МВИ. МН 1111-99. – Минск: Белорусский государственный институт метрологии, 2002. – 19 с.
12. Friedmann, H. Final results of the Austrian radon project / H. Friedmann // Health Physics. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. – Vol. 89. – 2005. – P. 339-348.

N.G. Vlasova, K.N. Buzdalkin, A.N. Mataras

SUBSTANTIATION OF THE EXPOSURE REFERENCE LEVEL OF BELARUS CITIZENS IN THE SITUATION OF EXISTING EXPOSURE AFTER THE CHERNOBYL ACCIDENT

For the first time, the transition from an emergency exposure situation to an existing exposure situation has been scientifically substantiated and a draft resolution of the Council of Ministers of the Republic of Belarus on the implementation of this transition has been developed. The analysis of the radiation doses of the population from natural sources of ionizing radiation and Chernobyl origin allowed us to propose a reference level of exposure of citizens of Belarus in the current situation of the existing exposure of 10 mSv per year. The value of the reference level is mainly determined by the existing exposure of the population from natural sources, mainly radon. It has been proved that the radiation from the Chernobyl fallout is currently significantly lower than from natural sources. The proposed value of the reference level for the post-Chernobyl period coincides with the reference level adopted in Japan after the accident at the Fukushima nuclear power plant.

Key words: *the situation of emergency exposure, the situation of existing exposure, natural sources of ionizing radiation, Chernobyl legacy, reference level*

Поступила 26.03.24

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ОЦЕНКИ НАКОПЛЕННЫХ ДОЗ ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЗАГРЯЗНЕННОЙ РАДИОНУКЛИДАМИ ТЕРРИТОРИИ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧАЭС, ЗА ПЕРИОД 1986-1989 гг.

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

Сравнительный анализ применяемых методик для оценки и прогноза индивидуализированных накопленных с момента аварии на ЧАЭС доз внешнего облучения показал, что консервативные подходы к оценке доз и недоучёт косвенных дозоформирующих факторов негативно сказываются на прогнозе доз в целом. Предлагаемый новый методический подход оценки индивидуализированных доз внешнего облучения согласуется со своими аналогами (коэффициент конкордации Кендалла $W=0,96$; $p<0,03$), но, при этом позволяет учесть не только прямой дозоформирующий фактор (плотность загрязнения населённого пункта), но и косвенные факторы в совокупности (профессиональная занятость, гендерная принадлежность и возраст), что, в свою очередь, позволяет выполнить реконструкцию индивидуализированных доз внешнего облучения за каждый исследуемый год с минимальной ошибкой. Регрессионный анализ показал, что между модельными оценками и данными индивидуального дозиметрического контроля наблюдается высокая корреляционная связь ($r=0,875$; $p<0,05$), ошибка оценки предлагаемого метода ~ в 4 раза ниже, чем предыдущих методов.

Ключевые слова: *доза внешнего облучения, индивидуальный дозиметрический контроль, индивидуализированная доза, реконструкция, накопленная доза*

Введение

Оценка доз облучения населения как внутреннего, так и внешнего, является неотъемлемой составляющей радиационно-эпидемиологических исследований по установлению зависимости «доза-эффект» и выявлению наиболее облучаемых групп населения и в то же время, актуальной и сложной проблемой дозиметрии и радиобиологии, поскольку последняя зависит не только от прямого фактора дозоформирования – плотности загрязнения населённого пункта, но и от косвенных факторов, таких как социально-демографические характеристики жителей, так как ведущим фактором дозоформирования является непосредственно сам индивид и его социально-обусловленное поведение [1-4].

Индивидуальный дозиметрический контроль (ИДК) – самый надежный ис-

точник информации об индивидуальных дозах внешнего облучения населения, однако в связи с трудоемкостью данного метода не всегда возможно его применение на территории, подвергшейся радиоактивному загрязнению [5]. Как следствие, при отсутствии или недостатке данных ИДК оценка доз облучения может быть выполнена по методическим указаниям [6-7], основанным на радиоэкологическом моделировании, и соответствующим методикам [8], основанным на плотности загрязнения территории соответствующего населённого пункта (далее – НП) и эмпирическим константам, учитывающим половозрастную структуру населения. В итоге применение этих методов приводит к большой неопределённости оценок [9-10].

Несомненно, большую часть облучения население получило в первые годы по-

сле аварии на ЧАЭС, но для анализа и прогноза доз облучения необходимо учитывать динамику их снижения с постоянным пересмотром эмпирических коэффициентов.

Вышеизложенное показывает важность применения более прогрессивных методических подходов оценки индивидуализированных доз внешнего облучения, поскольку применяемые методические подходы консервативны и не учитывают социально-обусловленного поведения индивида, что, в свою очередь, не соответствует задаче индивидуализации доз, поскольку эти методы позволяют оценить среднегрупповые дозы внешнего облучения для наиболее облучаемых групп населения.

Методические основы прогноза уровня облучения населения от радионуклидов цезия при постоянном проживании на территории, загрязненной в результате аварии на ЧАЭС [8], базируются исключительно на плотности поверхностного загрязнения населённого пункта по ^{137}Cs и типа НП без учета индивидуальных особенностей индивида, что соответствует только раннему послеаварийному периоду, тем самым позволяя лишь рассчитать среднее значение накопленной дозы внешнего облучения в пределах одного ареала обитания, что, в свою очередь, полностью не соответствует задаче индивидуализации доз.

В методических рекомендациях [11] частично было учтено социально-обусловленное поведение индивида, учитывая косвенные дозоформирующие факторы, но, основываясь на средней годовой эффективной дозе внешнего облучения населённого пункта, в котором проживал индивид, и классификации жителей этих НП лишь на 2 группы объединённых профессий по типу занятости, процедура реконструкции накопленных доз внешнего облучения так же не соответствует задаче индивидуализации.

Метод реконструкции индивидуализированных накопленных доз облучения [12] – более прогрессивен по отношению к предыдущим методам, но в нем не учтён косвенный фактор – профессиональная занятость, что увеличивает ошибку оценки.

Разработанный ранее методический подход оценки индивидуализированных доз внешнего облучения [13] позволяет учесть косвенные факторы, что, в свою очередь, позволит снизить ошибку оценки индивидуализированных доз внешнего облучения и корректно проводить радиационно-эпидемиологический анализ.

Цель исследования – показать преимущества предлагаемого нового метода оценки индивидуализированных накопленных доз внешнего облучения в сравнении с другими методами.

Материал и методы исследования

Материалами явились данные об инструментально полученных индивидуальных дозах внешнего облучения жителей населённых пунктов Добрушского, Ветковского и Наровлянского районов Гомельской области, методом индивидуального дозиметрического контроля («База данных индивидуального дозиметрического контроля жителей Гомельской области Беларуси», рег. свидетельство № 5871404082 от 10.06.2014); «База данных плотностей загрязнения территории населённых пунктов Республики Беларусь радионуклидами цезия, стронция и плутония по состоянию на 1986 год», рег. свидетельство № 58709000639 от 20.05.2009.

Индивидуальный дозиметрический контроль был проведен методом термoluminesцентной дозиметрии (далее – ТЛ-измерения) на основе Al O (ТЛД-500) по метрологически аттестованной методике измерений индивидуальных доз сотрудниками Гомельского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, а также сотрудниками ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России за период 1987-1989 гг.

Расчет накопленных доз внешнего облучения был проведен по методикам [8, 11-12] и по предлагаемому новому методу оценки индивидуализированных доз внешнего облучения [13]. Для проведения адекватного сравнительного анализа методических подходов рассчитанные индивидуализирован-

ные дозы внешнего облучения были приведены как средние значения по НП.

Статистический анализ проведен прикладными методами статистики. Сила линейной корреляционной связи между двумя выборками определялась непараметрическим тестом Спирмена (r ; p). Согласованность методических подходов определялась коэффициентом конкордации Кендалла (W ; p). Уровень значимости (α) принят равным 0,05.

Статистическая обработка данных проведена с использованием MS Excel и программного пакета для статистического анализа Statistica 12.0 (StatSoft, USA).

Результаты исследования

Для проведения сравнительного анализа методических подходов оценки накопленных доз внешнего облучения была сформирована исследовательская выборка из трех населенных пунктов по представительности обследованных лиц за каждый послеаварийный год с 1987 по 1989 гг.

В таблице 1 представлены данные о дозах внешнего облучения за каждый год по каждому НП в виде среднего значения по НП, поскольку метод 1991 года [8] позволяет лишь оценить среднее значение накопленной дозы внешнего облучения у жителей этих НП.

Сравнительный анализ методов оценки накопленных доз внешнего облучения лиц, проживающих на загрязнённой радионуклидами территории в результате аварии на ЧАЭС, осуществлялся путем определения ошибки оценки для каждого метода:

1. Оценка накопленных доз внешнего облучения по методическим указаниям 1991 года [8]

Базовым параметром при оценке доз внешнего облучения по данным методическим указаниям (далее – МУ) является плотность поверхностного загрязнения территории НП по ^{137}Cs и коэффициента связи дозы внешнего облучения с плотностью загрязнения. Накопленная доза внешнего облучения за 1986-1989 гг. оценивается по следующему соотношению:

$$D_{\text{внеш}} = K \cdot \sigma \quad (1)$$

где: $D_{\text{внеш}}$ – доза внешнего облучения за 1986-1989 гг.;

K – коэффициент связи, $\text{мЗв} \cdot \text{км}^2 \cdot \text{Ки}^{-1}$;

σ – плотность поверхностного загрязнения ^{137}Cs НП в 1986 г., $\text{Ки} \cdot \text{км}^2$.

Расчет накопленной дозы внешнего облучения по МУ 1991 года представлен в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, ошибка оценки по методическим указаниям 1991 года достаточна высока. Это обусловлено кон-

Таблица 1 – Средние значения дозы внешнего облучения по выбранным НП

Населенный пункт (район)	Доза внешнего облучения, мЗв/год*			Накопленная доза внешнего облучения за 1986-1989 гг., мЗв
	1987	1988	1989	
Смолегов (Наровлянский)	5,24	5,30	4,66	24,63
Морозовка (Добрушский)	5,13	4,40	4,76	23,52
Хизы (Ветковский)	9,73	12,46	8,09	47,80

* – для обеспечения единства расчетов накопленных доз облучения и последующего сравнительного анализа, дозы внешнего облучения за 1986 год были экстраполированы по методическим указаниям 1991 года [8].

Таблица 2 – Сравнение накопленных доз, рассчитанных по МУ 1991 года с данными ИДК

Населенный пункт (район)	Плотность загрязнения НП, $\text{Ки} \cdot \text{км}^{-2}$	K , $\text{мЗв} \cdot \text{км}^2 \cdot \text{Ки}^{-1}$	Накопленная доза внешнего облучения, мЗв		Ошибка оценки, %
			МУ	ИДК	
Смолегов (Наровлянский)	17,96	1,90	34,13	24,63	39
Морозовка (Добрушский)	27,74	1,60	34,78	23,52	48
Хизы (Ветковский)	49,56	1,60	79,29	47,80	66

сервативным подходом к оценке доз внешнего облучения, учитывая только плотность загрязнения и не учитывая структуры населения. Такой методический подход не соответствует задаче индивидуализации доз, а позволяет лишь оценить среднее значение накопленной дозы внешнего облучения для НП или района.

2. Оценка накопленных доз внешнего облучения по методическим указаниям, применяемым в Российской Федерации

Индивидуализированная годовая эффективная доза внешнего облучения (далее – ИГЭД) жителя для населенного пункта за k-ый год в данных методических указаниях [11] определяется как сумма произведений средней годовой эффективной дозы (далее – СГЭД) внешнего облучения в населенных пунктах, в которых проживал данный житель в оцениваемом году, на фактор (α) – фактор учета доли времени его проживания в НП оцениваемого года, и на коэффициент (β) – поправки на социальный статус данного жителя и на тип дома, в котором проживал данный житель в НП в оцениваемом году (2). В качестве СГЭД внешнего облучения в НП в расчётном году используется среднее для данного НП за k-ый год значение годовой эффективной дозы внешнего облучения, содержащееся в «Региональной» базе данных доз облучения населения.

$$ИГЭД_{внеш}^k = \sum_n СГЭД_{внеш}^{kn} \cdot \alpha_n^k \cdot \beta_n^k \quad (2)$$

Значения долей времени (α), проведенных жителем в n-ом НП, расположенном в зоне радиоактивного загрязнения, в k-ом году, определяются из дополнительных данных, представленных в соответствии с разделом 3 данных МУ [11]. Значения (β) зависят от типа населенного пункта (село, посёлок городского типа, город), одной из

двух представленных в методике профессиональной группы среди жителей НП и типа дома, в котором он проживает (одноэтажный деревянный, одноэтажный каменный, многоэтажный).

Расчет накопленной дозы по методическим указаниям, применяемым в Российской Федерации (РФ) представлен в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, ошибка оценки дозы внешнего облучения несколько ниже, чем в предыдущей методике, так как уже присутствует элемент индивидуализации: учитывается влияние косвенных дозоформирующих факторов. Но для индивидуализации доз внешнего облучения недостаточно разбиения на 2 группы профессиональной занятости, поскольку в каждой из этих групп имеет место широкий разброс доз из-за усреднённого значения дозы внешнего облучения.

3. Оценка индивидуализированных накопленных доз внешнего облучения по методике, применяемой в Республике Беларусь

Применяемый сегодня в Республике Беларусь метод реконструкции индивидуализированных накопленных доз облучения [12] позволяет оценить не только накопленную дозу внешнего облучения по НП (начиная с 1990 года), но и индивидуализировать для каждого лица, учитывая как прямой фактор дозоформирования, так и гендерно-возрастные особенности индивида.

Методической основой оценки индивидуализированной накопленной с момента аварии на ЧАЭС за период с 1986-1989 гг. дозы внешнего облучения (E_{ext}) является плотность загрязнения территории НП по ^{137}Cs , эмпирический коэффициент и коэффициент индивидуализации (для соответствующей половозрастной группы) [12]. Накопленная индивидуализированная доза

Таблица 3 – Сравнение накопленных доз, рассчитанных по МУ РФ с данными ИДК

Населенный пункт (район)	Накопленная доза внешнего облучения, мЗв		Ошибка оценки, %
	МУ РФ	ИДК	
Смолегов (Наровлянский)	32,47	24,63	32
Морозовка (Добрушский)	32,12	23,52	37
Хизы (Ветковский)	64,77	47,80	36

внешнего облучения за 1986-1989 гг. оценивается по следующему соотношению:

$$E_{ext} = K \cdot \sigma \cdot k_3 \quad (3)$$

где: E_{ext} – накопленная индивидуализированная доза внешнего облучения за 1986-1989 гг.;

K – эмпирический коэффициент, мЗв·кБк⁻¹·м⁻²;

σ – плотность загрязнения территории НП ¹³⁷Cs в 1986 г., кБк·м⁻²;

k^3 – коэффициент индивидуализации, отн. ед.

Расчет накопленной дозы внешнего облучения по применяемой сегодня в Республике Беларусь Инструкции по применению представлен в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, ошибка оценки доз внешнего облучения несколько ниже, чем в предыдущих методиках, поскольку расчет доз внешнего облучения по инструкции предусматривает учет дополнительных факторов дозоформирования, таких как гендерно-возрастные особенности индивида, что, в свою очередь, позволяет корректно оценить накопленную дозу внешнего облучения населения НП, но данный методический подход не предусматривает учета профессиональной занятости, что усредняет значение индивидуализированной дозы внешнего облучения. С другой стороны, метод не позволяет выполнить реконструкцию индивидуализированных доз внешнего облучения за каждый год периода с 1986 по 1989 гг.

4. Оценка индивидуализированных накопленных доз внешнего облучения по предлагаемому методическому подходу

Разработанный ранее метод оценки индивидуализированных доз внешнего облу-

чения жителей, проживающих на территории радиоактивно загрязнённых НП [13], согласуется с рассматриваемыми ранее методическими подходами (коэффициент конкордации Кендалла $W = 0,96$; $p < 0,03$), но при этом позволяет учесть не только плотность загрязнения НП, пол и возраст индивида, но и профессиональную занятость, которая в большей степени оказывает влияние на формирование индивидуальной дозы внешнего облучения. Другой отличительной особенностью разработанного метода является возможность реконструкции индивидуализированных доз за каждый послеаварийный год.

В основе метода – статистическая модель множественной линейной регрессии, которая описывается следующим уравнением:

$$E_i^{ext} = K_{reducej} \cdot e^{(b_i + [k_{1i} \cdot \ln(\frac{\sigma}{\sigma_{87}})] + [k_{2i} \cdot G] + [k_{3i} \cdot A])} \quad (4)$$

где: E_i^{ext} – индивидуализированная годовая доза внешнего облучения лица, относящегося к соответствующей i -той группе профессиональной занятости, мЗв·год⁻¹;

b_i – свободный член уравнения регрессии для i -той группы профессиональной занятости, мЗв·год⁻¹;

k_{1i}, k_{2i}, k_{3i} – коэффициенты регрессии, соответствующие каждому объясняющему фактору для i -той группы профессиональной занятости, отн.ед;

σ – плотность загрязнения территории по ¹³⁷Cs исследуемого населённого пункта, кБк·м⁻²;

G – гендерная принадлежность индивида (используется бинарная классификация: 0 – женщины, 1 – мужчины);

A – возраст, количество полных лет;

$K_{reducej}$ – коэффициент снижения

Таблица 4 – Сравнение накопленных доз, рассчитанных по Инструкции РБ с данными ИДК

Населенный пункт (район)	Плотность загрязнения НП, Ки·км ⁻²	Накопленная доза внешнего облучения, мЗв		Ошибка оценки, %
		Инструкция по применению РБ	ИДК	
Смолегов (Наровлянский)	17,96	31,54	24,63	28
Морозовка (Добрушский)	27,74	33,03	23,52	40
Хизы (Ветковский)	49,56	68,36	47,80	43

Таблица 5 – Сравнение накопленных доз, рассчитанных по предлагаемому методу с данными ИДК

Населенный пункт (район)	Накопленная доза внешнего облучения, мЗв		Ошибка оценки, %
	Предлагаемый метод	ИДК	
Смолегов (Наровлянский)	28,08	24,63	14
Морозовка (Добрушский)	23,61	23,52	<1
Хизы (Ветковский)	58,32	47,80	22

дозы внешнего облучения для j-того типа НП, отн. ед;

Расчет накопленной дозы внешнего облучения по предлагаемому новому методу представлен в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, ошибка оценки предлагаемого методического подхода по отношению к предыдущим методам значительно снизилась, что, в свою очередь, подтверждает гипотезу о том, что учет информативных фактор-признаков, оказывающих влияние на формирование индивидуальной дозы внешнего облучения, обеспечивает снижение ошибки оценки доз облучения, при этом между дозами, рассчитанными по модели и данными ИДК, наблюдается высокая корреляционная связь ($r=0,875$; $p<0,05$).

Проведенный сравнительный анализ демонстрирует, что предлагаемый методический подход оценки индивидуализированных доз внешнего облучения полностью согласуется с рассмотренными выше методическими указаниями [8, 11] и инструкцией по применению [12], но, учитывая дозоформирующие факторы, позволяет отойти от консервативных подходов и средних оценочных параметров, при этом с высокой точностью реконструировать индивидуализированные накопленные дозы внешнего облучения жителей, постоянно проживающих на радиоактивно загрязнённой территории, за каждый послеаварийный год.

Заключение

Сравнительный анализ методических подходов оценки накопленных доз внешнего облучения за послеаварийный период с 1986 по 1989 г. показал, что применение консервативных подходов оценки доз облучения искажает реальную картину за счет

вариабельности доз и не позволяет реконструировать их за каждый послеаварийный год. Для обеспечения адекватности оценки накопленных индивидуализированных доз внешнего облучения необходимо учитывать социальные и демографические особенности индивида. Предлагаемый методический подход, который учитывает вышеизложенные факторы, не противоречит рассмотренным выше методам, при этом позволяет более точно оценить индивидуализированные дозы внешнего облучения, снижая оценку ошибки ~ в 4 раза по отношению к предыдущим методическим подходам.

Библиографический список

1. Distribution of doses received in rural areas affected by the Chernobyl accident. JSP-2 task 5 / A. M. Skryabin [et al.] // Report NRPB-R277 National Radiological Protection Board. – UK: Chilton, 1995. – 52 p.
2. Golikov, V.Yu. External Exposure of the Population Living in Areas of Russia Contaminated due to the Chernobyl Accident / Yu.V. Golikov, M.I. Balonov, P. Jacob // Radiation and Environmental Biophysics. – 2002. – V. 41. – P. 185-193.
3. Optimization of health protection of the public following a major nuclear accident: interaction between radiation protection and social and psychological factors / P.T. Allen [et al.] // Health Phys. – 1996. – Vol. 71, No 5. – P. 763-765.
4. Dose Assessment in Population Living on Contaminated Territories at the Remote Period after the Chernobyl Accident. International Conference on Global Emergency Preparedness and Response. International Atomic Energy Agency (IAEA) / N.G. Vlasova [et al.] // Book of Synopses. – IAEA Headquarters, Vienna, Austria, 19-23 October 2015. – Ref. No: CN-213. – P. 250-255.
5. Куликович, Д.Б. Статистический анализ факторов, оказывающих влияние на формирование дозы внешнего облучения / Д.Б. Куликович, Н.Г. Власова // Проблемы здоровья и экологии. – 2022. – Т. 19. № 3. – С. 99-105.
6. Реконструкция средней (индивидуализированной) накопленной эффективной дозы облучения жителей населенных пунктов Российской Федерации, подвергшихся радиоактивному загрязнению вслед-

ствии аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 году: Методические указания (Дополнение 2 к МУ 2.6.1.579-96). – Москва: Роспотребнадзор, 2005. – 11 с.

7. Реконструкция средней накопленной в 1986-2001гг эффективной дозы облучения жителей населённых пунктов Российской Федерации, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 году: МУ 2.6.1.579-96. – Москва. – 1996.

8. Методические основы прогноза уровней облучения населения от радионуклидов цезия при постоянном проживании на территории, загрязнённых в результате аварии на ЧАЭС: Методические указания. – Москва: МЗ СССР, 1991. – 72 с.

9. International Atomic Energy Agency. Working papers of the TC project RER/9/074 «Radiation monitoring of public exposure in the remote period after the accident at the Chernobyl nuclear power plant», Vienna. IAEA. 2007.

10. Effective doses due to external irradiation from the Chernobyl accident for different population groups of Ukraine / I. Likhtariov [et al.] // Health Physics. – 1996. – Vol. 70, No 1. – P. 87-98.

11. Получение индивидуальных накопленных доз с использованием содержащихся в региональной базе данных доз облучения населения. Методические указания. – М.: Федеральный Центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2015. – 21 с.

12. Метод реконструкции индивидуализированных накопленных доз облучения включённых в Государственный регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, других радиационных аварий. Инструкция по применению: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 12.12.2014 г., № 095-0914. – Гомель. – 2014. – 8 с.

13. Куликович, Д. Б. Статистическая модель оценки индивидуализированных доз внешнего облучения / Д. Б. Куликович, Н. Г. Власова // Ильинские чтения 2023: Сборник материалов международной научно-практической конференции молодых учёных и специалистов (Москва, 15-16 марта 2023 года). – Москва: Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, 2023. – С. 32-34.

D.B. Kulikovich

COMPARATIVE ANALYSIS OF METHODOLOGICAL APPROACHES TO ASSESSING ACCUMULATED EXTERNAL EXPOSURE DOSES OF PERSONS PERMANENTLY RESIDING IN A CONTAMINATED AREA WITH RADIONUCLIDES AS A RESULT OF THE CHERNOBYL ACCIDENT FOR THE PERIOD 1986-1989

A comparative analysis of the methods used for assessing and forecasting individual accumulated external exposure doses since the Chernobyl accident showed that conservative approaches to assessing doses and underestimation of indirect dose-forming factors have a negative influence on dose forecasting in general. The proposed new methodological approach of assessing of individualized external exposure doses is consistent with its analogues (Kendall's concordance factor $W=0,96$; $p<0,03$), but at the same time allows taking into account not only the direct dose-forming factor (contaminated density) but also indirect factors in the aggregate (occupational employment, gender and age), which, in turn, makes it possible to reconstruct individualized external exposure doses for each year under study with minimal error. Regression analysis showed that there is a high correlation between new method's estimates and individual dosimetric control data ($R=0,875$; $p<0,05$), the estimation error of the proposed method is ~ 4 times lower than previous methods.

Key words: *external exposure dose, individual dosimetric control, dose assessment method, reconstruction of individual doses, accumulated external exposure dose*

Поступила 01.03.24

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ УДАЛЕННЫХ ИСТОЧНИКОВ ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ

¹ГНТУ «Центр по ядерной и радиационной безопасности», Минск, Беларусь;

²ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь;

³ГУ «РЦ по гидрометеорологии, контролю радиоактивного загрязнения и мониторингу окружающей среды», Минск, Беларусь

Предложен компьютерно-ориентированный метод экспресс-оценки активности удаленных источников гамма-излучения *in-situ* (в полевых условиях без отбора образцов). Для калибровки переносных и бортовых блоков детектирования эталонные источники гамма-излучения последовательно располагаются в двух точках: один вплотную к корпусу кристалла, а второй, с активностью не менее 50 кБк, на расстоянии 2 м или более по оси детектора. Чистые площади фотопиков полного поглощения, живое время набора спектров, расстояния до источников и их активности используются для определения специальных калибровочных коэффициентов. Калибровочные коэффициенты совместно с кривой эффективности регистрации на нулевом расстоянии используются при оценке активности удаленных источников гамма-излучения (если расстояние до источника на порядок величины и более превышает его размер). При вычислениях указывается приблизительное расстояние до детектора, могут учитываться материал и толщина стенок контейнера. Независимой экспертизой установлено, что неопределенность предложенного метода измерений не превышает 30% ($p=0,95$), что вполне приемлемо для исследований *in-situ*.

Ключевые слова: метод, активность, источник, гамма-спектрометр, *in-situ*

Введение

Центр по ядерной и радиационной безопасности совместно с Республиканским научно-практическим центром радиационной медицины и экологии человека разрабатывает методологию независимой экспресс-оценки радиационной обстановки в зоне воздействия объектов использования атомной энергии и источников ионизирующего излучения с применением мобильной лаборатории радиационного контроля [1]. Исследования проводятся в рамках мероприятия «Выполнение работ по оказанию научно-технической поддержки Министерству по чрезвычайным ситуациям Республики Беларусь в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности» подпрограммы «Научное обеспечение эффективной и безопасной работы Белорусской атомной электростанции и перспективных направ-

лений развития атомной энергетики» Государственной программы «Научные технологии и техника» на 2021-2025 годы.

В число измеряемых параметров входит активность удаленных источников гамма-излучения (Бк). Для оценки активности источников *in-situ* ведущие производители блоков детектирования гамма-излучения предлагают специальные программные пакеты и для их использования характеризуют поставляемые детекторы [2]. Однако в результате введения санкций приобретение продукции двойного назначения стало невозможным. Кроме того, установлено, что применение указанного программного обеспечения имеет ограничения для ряда геометрий источников.

Цель исследования – разработать метод экспресс-оценки активности удаленных источников гамма-излучения.

Материал и методы исследования

Объектами исследования являлись результаты обработки гамма-спектров от эталонных источников, размещенных на различных расстояниях от блоков детектирования. Метод исследования – гамма-спектрометрический.

Применялась мобильная лаборатория, укомплектованная переносным гамма-спектрометром Falcon 5000 на основе детектора из особо чистого германия, двумя бортовыми боковыми сцинтилляционными блоками детектирования с размерами кристалла NaI(Tl) 7,62×7,62 см и одним бортовым передним блоком детектирования с размерами кристалла LaBr₃(Ce) 2,54×2,54 см. Бортовые блоки детектирования размещены в свинцовых коллиматорах толщиной 5 см.

Поставленное в составе мобильной лаборатории программное обеспечение Genie 2000 содержит набор программных средств для набора и обработки спектров с многоканальных анализаторов [2, 3]. Штатное программное обеспечение реализует функции управления многоканальными анализаторами, отображения спектра и выполнения с ним ряда операций, базовые функции обработки спектра и создания отчетов.

Результаты исследования

В комплектацию блоков детектирования в цифровом виде входят регрессионные полиномиальные зависимости эффективности регистрации от энергии. Как правило, указанные калибровки соответствуют расположению эталонных источников гамма-излучения вплотную к корпусу кристалла блока детектирования.

Для того, чтобы проводить оценку активности удаленных источников гамма-излучения *in-situ*, поставляемых стандартных калибровок недостаточно. Чтобы учесть уменьшение потока фотонов в результате их рассеяния в воздухе, контейнере, а для бортовых блоков детектирования и в стенке кузова транспортного средства, рассчитать поправку на форму указанного выше эталонного источника, предлагается следующее.

Так как при измерениях *in-situ* понятие «фона» не имеет смысла, а поправками на распад радионуклидов во время набора спектра и мультиплетностью обычно пренебрегают, общеизвестная [3] формула для расчета активности, применяемая в гамма-спектрометрии, принимает вид:

$$A_i = \frac{N_{i,0}}{\eta_i \varepsilon_i(E) g_i(E) \cdot T}, \quad (1)$$

где A_i – активность i -го радионуклида, Бк;
 $N_{i,0}$ – «чистая» площадь фотопика полного поглощения i -го радионуклида;

T – «живое» время набора спектра, с;

η_i – квантовый выход;

$\varepsilon_i(E)$ – эффективность регистрации блока детектирования при энергии E ;

$g_i(E)$ – геометрический фактор, зависящий от расположения и формы источника, распределения в нем i -го радионуклида, а также рассеивающих свойств сред в источнике и между источником и детектором.

Задача оценки геометрического фактора $g_i(E)$ значительно упрощается, если ввести ограничение относительно расстояния до источника и его формы. Любой источник можно считать точечным, если его размер, например, в 10 или более раз меньше расстояния от него до детектора (и диаметра детектора). Как показывает опыт, при измерениях *in-situ* указанные ограничения незначительны. Однако позволяют применять следующее приближение для расчёта геометрического фактора $g_i(E)$ в выражении (1):

$$g_i(E) \approx \frac{d^2}{16r^2} e^{-(\mu_a(E)r + \mu_h(E)r_h + \mu_c(E)r_c)}, \quad (2)$$

где d – диаметр детектора, м;

r – расстояние от источника до детектора, м;

$\mu_a(E)$ – линейный коэффициент ослабления при энергии E в воздухе, м⁻¹;

$\mu_h(E)$ – линейный коэффициент ослабления в материале стенки контейнера источника, м⁻¹;

r_h – толщина стенки контейнера, м;

$\mu_c(E)$ – линейный коэффициент ослабления в материале кузова автомобиля, м⁻¹;

r_c – толщина кузова автомобиля, м.

В формуле (2) отражена доля потока фотонов, достигающих с исходной энергией поверхности детектора, расположенного коаксиально источнику, которая равна отношению площади открытой поверхности детектора ($\pi \cdot d^2/4$) и площади сферы радиусом r ($4 \cdot \pi \cdot r^2$).

Чтобы компенсировать отклонения, связанные с неопределенностями расположения, формы и футляра неизвестного эталонного источника поставщика, в выражение (2) предлагается ввести калибровочные (поправочные) безразмерные коэффициенты k_1 и k_2 , при которых выражение для расчета активности источника (1) принимает вид:

$$A_i \approx \frac{k_1}{\eta_i \cdot \varepsilon_i(E)} \cdot \frac{16 \cdot (r + k_2 \cdot d)^2}{d^2} \cdot \exp(\mu_a(E) \cdot r + \mu_h(E) \cdot r_h + \mu_c(E) \cdot r_c) \cdot \frac{N_{i,0}}{T}, \quad (3)$$

Коэффициент k_1 компенсирует неучтенное поглощение фотонов при калибровке поставщиком, а k_2 в «диаметрах детектора» отражает расстояние, на которое мог быть удалён эталонный источник от детектора при калибровке. Например, авторы столкнулись со случаем, когда поставщик мобильной лаборатории радиационного контроля откалибровал бортовые блоки детектирования, прикладывая эталонные источники ко внешней поверхности кузова автомобиля. Безразмерный коэффициент k_1 зависит только от формы и материалов неизвестного эталонного источника, безразмерный коэффициент k_2 – от расположения этого эталона при калибровке, и оба коэффициента не зависят от энергии.

На практике в выражении (3) величинной k_1 удобнее также учитывать постоянные множители «16» и $\exp(\mu_c(E) \cdot r_c)$, который отвечает за поглощение потока фотонов в стенке кузова транспортного средства:

$$A_i \approx \frac{k_1}{\eta_i \cdot \varepsilon_i(E)} \cdot \frac{(r + k_2 \cdot d)^2}{d^2} \cdot \exp(\mu_a(E) \cdot r + \mu_h(E) \cdot r_h) \cdot \frac{N_{i,0}}{T}, \quad (4)$$

Для определения значений k_1 и k_2 разработана специальная калибровочная процедура, в которой можно применять только

один эталонный источник. Расчёт k_1 и k_2 проводится по аппаратурным линиям двух спектров каждого блока детектирования. Формулы для расчёта k_1 и k_2 получены путём решения системы из двух уравнения вида (4) (индексы 1 и 2 введены для первого и второго спектра):

$$k_1 = \frac{A_2 \cdot T_2 \cdot \varepsilon_i(E)}{N_2 \cdot \exp(\mu_a(E) \cdot r_2 + \mu_{h2}(E) \cdot r_{h2}) \cdot \left(\frac{d \cdot (1 - \xi)}{r_2 - r_1}\right)^2}, \quad (5)$$

$$k_2 = \frac{r_2 \cdot \xi - r_1}{d - d \cdot \xi}, \quad (6)$$

$$\text{где } \xi = \frac{A_1 \cdot T_1 \cdot N_2 \cdot \exp(\mu_a(E) \cdot r_2 + \mu_{h2}(E) \cdot r_{h2})}{A_2 \cdot T_2 \cdot N_1 \cdot \exp(\mu_a(E) \cdot r_1 + \mu_{h1}(E) \cdot r_{h1})}.$$

Например, при оценке k_1 и k_2 для трех бортовых сцинтилляционных блоков детектирования набор спектров производился при расположении штатного источника на расстояниях 0 и 20 см от кузова транспортного средства по осям детекторов. Активность штатного «точечного» эталонного источника ^{137}Cs из комплекта мобильной лаборатории составляла 8833 Бк. Заявленная поставщиком эффективность регистрации на линии 661,7 кЭв составляла 0,0088, 0,0098 и 0,0048 для правого, левого и переднего блока детектирования, соответственно. Линейный коэффициент ослабления в воздухе при энергии фотонов 661,7 кЭв $1,0 \times 10^{-4} \text{ см}^{-1}$, квантовый выход на указанной линии ^{137}Cs – 0,8510.

При определении k_1 и k_2 для переносного полупроводникового блока детектирования использовались спектры от эталонных источников, расположенных коаксиально на расстояниях 0 м и 2 м от крышки корпуса кристалла. Для формирования первого спектра применялся прижатый вплотную фильтр диаметром 10 см из нетканого полимерного материала с нанесённой «точечной» активностью ^{137}Cs 1721 Бк. Второй спектр набран от «точечного» источника ^{137}Cs с активностью 180,2 кБк, отнесенного по оси детектора на расстояние 2 м. Диаметр полупроводникового кристалла 6,15 см, а заявленная эффективность регистрации на линии 661,7 кЭв ^{137}Cs – 0,013.

Таблица 1 – Результаты расчётов поправочных коэффициентов k_1 и k_2

Детектор	r = 0 см		r = 20 см		r = 2 м		k_1	k_2
	N	T, сек	N	T, сек	N	T, сек		
Правый NaI(Tl)	247601	2213	99791	8375	-	-	0,086	2,54
Левый NaI(Tl)	157238	1648	87381	7421	-	-	0,090	2,84
Передний LaBr ₃ (Ce)	39408	1138	29434	12750	-	-	0,064	3,93
Переносной hpGe	179662	10209	-	-	2935	2203	0,34	1,80

Таблица 2 – Результаты верификации предложенного метода

Детектор	Энергия, кЭв	N	T, сек	Фактическая активность, Бк	Измеренная активность, Бк
Правый NaI(Tl)	661,7	43059	2161	1721	1573
Левый NaI(Tl)		43704	2414		1676
Передний LaBr ₃ (Ce)		4272	681		1794
Переносной hpGe		179662	10209		1711
Правый NaI(Tl)	1173,2	20139	2161	1236	1323
Левый NaI(Tl)		18910	2414		1434
Передний LaBr ₃ (Ce)		2034	681		1163
Переносной hpGe		74507	10209		1109

Результаты расчётов поправочных коэффициентов k_1 и k_2 по формулам (5) и (6) для бортовых сцинтилляционных и переносного полупроводникового блоков детектирования сведены в таблице 1.

Верификация результатов оценки активности источников по предложенной формуле (4) проводилась с использованием эталонов, которые не применялись при определении k_1 и k_2 для данного блока детектирования, таблица 2. Для верификации предложенного метода применялся источник с активностью ^{137}Cs 1721 Бк и ^{60}Co 1236 Бк, прижатый к кузову автомобиля по оси детектора или крышке корпуса полупроводникового кристалла. В расчетах принималось, что линейный коэффициент ослабления в воздухе при энергии фотонов 1173,2 кЭв равен $0,7 \times 10^{-4} \text{ см}^{-1}$, а квантовый выход на указанной линии ^{60}Co – 0,999. Заявленная поставщиком эффективность регистрации на линии 1173,2 кЭв ^{60}Co составляла 0,00394, 0,00399, 0,0025 и 0,0075 для правого, левого, переднего и переносного блоков детектирования, соответственно.

Результаты верификации свидетельствуют, что отклонения результатов измерений от паспортных данных эталонного

источника не превышают 15%. Измеренные и фактические значения совпали в пределах неопределенности применяемых гамма-спектрометрических методов.

Независимая экспертиза предложенного метода оценки активности удаленных источников проводилась экспертом, получившим право на проведение экспертизы безопасности в области использования атомной энергии и источников ионизирующего излучения (Протокол заседания №2 от 28.02.2019 комиссии Госатомнадзора Республики Беларусь по предоставлению допуска к проведению экспертизы безопасности). Область/часть экспертизы безопасности по которой выдан допуск – радиационная спектрометрия объектов окружающей среды.

Экспертиза проводилась путем определения эффективности регистрации блоков детектирования при размещении эталонных «точечных» источников эксперта на расстояниях 0,5, 1 и 2 метра от кузова автомобиля и переносного блока детектирования. Для бортовых сцинтилляционных блоков детектирования применялись источники ^{137}Cs с активностью 98 кБк и ^{60}Co с суммарной активностью 169,5 кБк. Для

определения эффективности регистрации переносного полупроводникового детектора применялись точечные источники ^{60}Co с активностью на момент набора спектров 144,2 кБк и ^{137}Cs активностью 180,2 кБк. Экспертиза проводилась путём сравнения эффективностей регистрации, представленных экспертом для различных расстояний, с результатами расчётов $\varepsilon'_i(E)$ по выражению, полученному из предлагаемой формулы (4):

$$\varepsilon'_i(E) \approx \frac{\varepsilon_i(E)}{k_1} \cdot \frac{d^2}{(r + k_2 \cdot d)^2} \cdot \exp(-\mu_a(E) \cdot r - \mu_h(E) \cdot r_h), \quad (7)$$

Эффективности регистрации, рассчитанные программным методом по формуле (7) для энергий 661,65 и 1173,24 кЭв на различных расстояниях от детектора, представлены в таблице 3 в столбце « $\varepsilon'_i(E)$, метод». В таблице 3 также сведены соответствующие расчёты эффективности независимым экспертом, стандартные отклонения и приведены результаты сравнения.

Отклонения, приведенные в таблице 3, не превышают 21%, что свидетельствует о соответствии результатов расчетов, проведенных с использованием предложенного метода, и расчетов независимого эксперта.

С учетом неопределенности активности поставляемых эталонных источников суммарная неопределенность предложенного метода оценки активности удаленных источников гамма-излучения оценивается в 30%.

Значения эффективностей, представленные изготовителем оборудования, умножаются на факторы, не зависящие от энергии. Поэтому можно утверждать, что если эффективности, рассчитанная предложенным методом и представленная экспертом, близки на указанных энергиях, то это совпадение будет справедливо на всем диапазоне энергий.

Заключение

Предложен оригинальный компьютерно-ориентированный метод экспресс-оценки активности удаленных источников гамма-излучения. Для калибровки переносных и бортовых блоков детектирования источники гамма-излучения с известной активностью располагается в двух точках: вплотную к корпусу кристалла и на расстоянии не менее 2 м оси детектора. Данные о чистых площадях фотопиков полного поглощения, живом времени набора спектров, расстояниях до источников и их ак-

Таблица 3 – Результаты экспертизы предложенных методов оценки

Детектор	г, м	Энергия, кЭв	$\varepsilon'_i(E)$, метод	Ст. откл. $\varepsilon'_i(E)$, метод	Эффективн., эксперт	Ст. откл. эфф., эксперт	Откл, %
Правый NaI(Tl)	0,5	661,66	$4,14 \times 10^{-4}$	$2,20 \times 10^{-5}$	$4,15 \times 10^{-4}$	$2,08 \times 10^{-5}$	-2,4
	1		$1,23 \times 10^{-4}$	$6,12 \times 10^{-6}$	$1,21 \times 10^{-4}$	$6,06 \times 10^{-6}$	1,6
	2		$3,36 \times 10^{-5}$	$1,78 \times 10^{-6}$	$3,19 \times 10^{-5}$	$1,67 \times 10^{-6}$	5,1
Левый NaI(Tl)	0,5	1173,24	$1,51 \times 10^{-5}$	$3,10 \times 10^{-6}$	$1,92 \times 10^{-5}$	$1,02 \times 10^{-6}$	-21
	1		$4,26 \times 10^{-4}$	$2,21 \times 10^{-5}$	$4,15 \times 10^{-4}$	$2,11 \times 10^{-5}$	2,6
	2		$1,28 \times 10^{-4}$	$7,11 \times 10^{-6}$	$1,30 \times 10^{-4}$	$6,55 \times 10^{-6}$	-1,5
Передний LaBr3(Ce)	0,5	661,66	$3,55 \times 10^{-5}$	$2,57 \times 10^{-6}$	$3,04 \times 10^{-5}$	$1,57 \times 10^{-6}$	14
	1		$1,44 \times 10^{-5}$	$2,21 \times 10^{-6}$	$1,77 \times 10^{-5}$	$9,43 \times 10^{-7}$	-18
	2		$7,29 \times 10^{-5}$	$4,25 \times 10^{-6}$	$7,96 \times 10^{-5}$	$4,05 \times 10^{-6}$	-8,4
Переносной hpGe	0,5	661,66	$2,07 \times 10^{-5}$	$4,21 \times 10^{-6}$	$2,24 \times 10^{-5}$	$4,14 \times 10^{-6}$	-7,6
		1173,24	$5,52 \times 10^{-6}$	$3,92 \times 10^{-7}$	$6,08 \times 10^{-6}$	$3,71 \times 10^{-7}$	-9,2
	1	661,66	$2,91 \times 10^{-6}$	$1,85 \times 10^{-7}$	$3,17 \times 10^{-6}$	$1,73 \times 10^{-7}$	-8,2
		1173,24	$1,20 \times 10^{-4}$	$0,29 \times 10^{-4}$	$1,26 \times 10^{-4}$	-	-4,8
	2	661,66	$6,82 \times 10^{-5}$	$1,68 \times 10^{-5}$	$6,41 \times 10^{-5}$	-	6,4
		1173,24	$3,32 \times 10^{-5}$	$0,83 \times 10^{-5}$	$3,38 \times 10^{-5}$	-	-1,8
2	661,66	$1,89 \times 10^{-5}$	$0,47 \times 10^{-5}$	$1,66 \times 10^{-5}$	-	14	
	1173,24	$8,75 \times 10^{-6}$	$0,22 \times 10^{-5}$	$8,84 \times 10^{-6}$	-	-1,0	
		1173,24	$4,98 \times 10^{-6}$	$1,75 \times 10^{-6}$	$4,86 \times 10^{-6}$	-	2,5

тивностях используются для определения двух специальных калибровочных коэффициентов. Калибровочные коэффициенты далее совместно с эффективностью регистрации, заявленной поставщиком оборудования, используются при оценке активности удаленных неизвестных источников гамма-излучения. Источник считается удаленным (точечным), если его размер в 10 и более раз меньше расстояния до детектора (и размера детектора). При проведении вычислений указывается приблизительное расстояние до детектора. Может учитываться материал и толщина стенок контейнера источника.

Независимой экспертизой установлено, что неопределенность предложенного метода измерений не превышает 30% ($p=0,95$), что вполне приемлемо для полевых методов исследований *in-situ*. Результаты верификации и экспертизы демонстрируют возможность применения

предложенного метода для количественной оценки *in situ* активности источников. Экспресс-метод позволяет оперативно выполнять измерения при принятии решений о применении защитных мер.

Библиографический список

1. Нилова, Е.К. Методы экспресс-оценки радиационной обстановки с применением мобильной лаборатории в чрезвычайных ситуациях / Е.К. Нилова, К.Н. Буздалкин // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2023. – № 1(29). – С. 35-42.
2. Спектрометрическая система Genie 2000 версия 3.3. Руководство пользователя / Canberra Industries, Meriden, USA. – 2012. – 310 с.
3. Genie™ 2000 Spectroscopy Software. Customization Tools. 9233653J V3.4. – Meriden, USA: Canberra Industries. – 2013. – 571 p.
4. Measuring, Evaluating and Reporting Radioactivity in Releases of Radioactive Materials in Liquid and Airborne Effluents from Nuclear Fuel Processing and Fabrication Plants \94 (December, 1985). U.S. Nuclear Regulatory Commission Regulatory Guide 4.16.

E.K. Nilova, K.N. Buzdalkin, V.L. Samsonov

ASSESSMENT OF THE ACTIVITY OF REMOTE GAMMA RADIATION SOURCES

A computer-oriented method for rapid assessment of the activity of remote gamma radiation sources *in situ* (in the field without sampling) is proposed. For calibration of portable and on-board detection units, reference gamma radiation sources are sequentially located at two points: one close to the crystal body, and the second, with an activity of at least 50 kBq, at a distance of 2 m or more along the axis of the detector. The net areas of the total absorption photopics, the live time of the spectrum set, the distances to the sources and their activity are used to determine special calibration coefficients. The calibration coefficients, together with the zero-distance efficiency curve, are used to assess the activity of remote gamma radiation sources (if the distance to the source exceeds its size by an order of magnitude or more). When calculating, the approximate distance to the detector is indicated, the material and wall thickness of the container can be taken into account. An independent expert examination found that the uncertainty of the proposed measurement method does not exceed 30% ($p=0,95$), which is quite acceptable for *in-situ* studies.

Key words: *method, activity, source, gamma-ray spectrometer, in-situ*

Поступила 19.03.24

УДК 614.876:314.42/.44(476)
DOI: 10.58708/2074-2088.2024-1(31)-61-69

А.В. Рожко¹, И.В. Веялкин¹, П.В. Сачек²,
С.Н. Никонович¹, В.М. Мицура¹,
С.В. Панкова¹, О.П. Овчинникова¹,
В.В. Дробышевская¹

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В 21 РАЙОНЕ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ, ПОСТРАДАВШЕМ В РЕЗУЛЬТАТЕ КАТАСТРОФЫ НА ЧАЭС

¹ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь;

²Белорусский национальный технический университет, г. Минск, Беларусь

В статье проведен анализ динамик численности населения (всего, детей и лиц трудоспособного и пенсионного возраста), показателей смертности и первичной заболеваемости в 21 районе Республики Беларусь, признанном пострадавшим в результате катастрофы на ЧАЭС. Показано снижение численности населения в пострадавших районах. Снижение численности городского населения менее выражено, максимальные темпы снижения отмечаются среди сельского населения районов, наиболее удаленных от областных центров и крупных городов с развитой инфраструктурой. При этом отмечено отсутствие роста показателей смертности в пострадавших районах и его снижение в Республике Беларусь на 1,4% в год. Смертность от злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний была в 1,5 раза выше в пострадавших районах, чем в Республике Беларусь. Заболеваемость всеми нозологическими формами была выше в 1,5 раза ($p < 0,05$) в Республике Беларусь. Однако заболеваемость болезнями щитовидной железы, системы кровообращения была значимо выше в пострадавших районах. Заболеваемость раком щитовидной железы была выше в пострадавших районах, однако статистически незначимо, что свидетельствует о выравнивании показателей на всех территории республики.

Ключевые слова: катастрофа на ЧАЭС, демография, смертность, заболеваемость

Введение

Авария на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) по масштабам радиационного воздействия на население и степени радиоактивного загрязнения территории относится к числу наиболее значимых техногенных катастроф второй половины XX столетия [1]. Важность развития чернобыльских районов закреплена в Резолюции Генеральной Ассамблеи ООН от 16 декабря 2019 года по сотрудничеству для смягчения и минимизации последствий Чернобыльской катастрофы. Лидирующая роль в восстановлении пострадавших регионов принадлежит Правительству Республики Беларусь. Реализуя дополняющую роль, с 1986 года международные организации и общественные организации поддерживали

восстановление пострадавших районов и население, проживающее на этих территориях. Наиболее крупную поддержку пострадавшим районам оказала Программа развития ООН (ПРООН), реализовав более 200 проектов местного развития за последние 25 лет, в том числе, за последние 5 лет – более 25 местных инициатив на сумму более 4 млн. долларов. Для вовлечения более широкого числа инвесторов в реализацию новых проектов и дальнейшего масштабирования ранее созданного малого и среднего бизнеса на территории 21 района, восстанавливающегося после аварии на ЧАЭС, ПРООН была предложена Платформа регионального развития и инвестиций. При налаживании диалога с потенциальными белорусскими и зарубежными

инвесторами по финансированию инициатив для малого бизнеса и улучшения социального положения населения ПРООН столкнулась с проблемой закрепившихся комплексных предубеждений в отношении состояния здоровья, профессиональной пригодности, повышенной инвалидности и смертности населения, проживающего или ранее проживавшего на территории 21 района, восстанавливающегося после аварии на ЧАЭС. Предубеждения о состоянии здоровья населения приводили к завышению бюджетов проектов на медицинское страхование, социальные нужды и реабилитацию, и отпугивали инвесторов, препятствуя развитию предпринимательских и социальных инициатив. Основой для этих предубеждений являлось отсутствие научно обоснованных выводов о демографическом потенциале и состоянии здоровья населения, проживавшего в пострадавших районах. В этом смысле демографический потенциал и состояние здоровья населения данного региона является важнейшим фактором привлекательности его экономического и социального развития.

В связи с вышеизложенным, *целью* данной работы было провести анализ динамики численности населения, показателей заболеваемости и смертности населения 21 района, восстанавливающихся после аварии на ЧАЭС (ПР).

Материал и методы исследования

Исходным материалом для данного исследования служили данные Государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, проживающих в Республике Беларусь (Госрегистр), Национального статистического комитета Республики Беларусь, Белорусского республиканского канцер-регистра и сводные статистические отчеты учреждений здравоохранения республики о работе лечебно-профилактических учреждений республики по областям.

В работе были проанализированы показатели первичной заболеваемости (с 2010 по 2021 гг.) злокачественными новообра-

зованиями, лейкозами, раком щитовидной железы, заболеваниями системы кровообращения, щитовидной железы, пороками развития и смертности (с 2010 по 2019 гг.) от них у населения в ПР, а также демографические данные (с 2010 по 2022 гг.). Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных методов эпидемиологического анализа [2]. Показатели заболеваемости и смертности между группами сопоставлялись с использованием 95% доверительного интервала. Для изучения динамик показателей рассчитывался показатель среднегодового темпа прироста на основании экспоненциальной модели регрессии (АРС), оценка которого проводилась с использованием построения 95% доверительного интервала [3].

Результаты исследования

В таблице 1 приведено описание динамики численности населения, проживающего в ПР (всего населения, городского и сельского). Во всех исследуемых районах наблюдается спад численности населения. Темп спада варьирует от максимального в Ельском, Краснопольском и Костюковичском районах (-1,6% в год) до минимальных в Ветковском, Наровлянском, Пинском, Чечерском (-0,6% в год) и Речицком районах (-0,7% в год). Наиболее высокие темпы снижения численности отмечаются в группе детского населения, в сельской местности. Темп снижения детского населения варьирует от максимального в Краснопольском (-2,7% в год), Ельском (-2,2% в год), Быховском (-2,1% в год) и Костюковичском районах (-1,9% в год) до минимальных в Пинском (-0,1% в год), Ветковском и Речицком районах (-0,3% в год). Доля детского населения снизилась в Краснопольском (с 25,2% в 2010 г. до 22,3% в 2022 г.), Ельском (с 22,8% в 2010 г. до 20,9% в 2022 г.), Быховском (с 20,5% в 2010 г. до 19,5% в 2022 г.) и Костюковичском районах (с 22,6% в 2010 г. до 21,2% в 2022 г.). Постарение населения наблюдается в Лунинецком и Рогачевском районах. Там количество лиц старше 65 лет увеличивалось на протяжении 2010-2022 гг. на 1,2% и 1,3% в год, со-

Таблица 1 – Динамика и темпы прироста численности населения, проживающие в 21 районе Республики Беларусь, признанными пострадавшими в результате катастрофы на ЧАЭС

	Все			Городское население			Сельское население		
	2010	2022	Темп % в год	2010	2022	Темп % в год	2010	2022	Темп % в год
БРАГИНСКИЙ									
Все	14110	11951	-1,30%	6136	6596	0,60%	7974	5355	-3,10%
0-19	3625	2898	-1,90%	1844	1799	-0,50%	1781	1099	-3,80%
20-64	7831	7312	-0,50%	3715	4040	0,70%	4116	3272	-1,70%
Старше 65	2654	1741	-3,20%	577	757	3,00%	2077	984	-5,90%
БУДА-КОШЕЛЕВСКИЙ									
Все	35388	29616	-1,30%	11308	10843	0,00%	24080	18773	-2,00%
0-19	7996	6442	-1,50%	2812	2817	0,90%	5184	3625	-2,90%
20-64	20964	18262	-1,00%	7044	6531	-0,40%	13920	11731	-1,30%
Старше 65	6428	4912	-2,20%	1452	1495	0,30%	4976	3417	-3,00%
БЫХОВСКИЙ									
Все	35047	28927	-1,50%	17089	16514	-0,10%	17958	12413	-3,10%
0-19	7171	5637	-2,10%	3706	3593	-0,10%	3465	2044	-4,80%
20-64	21293	17677	-1,50%	11240	10438	-0,50%	10053	7239	-2,70%
Старше 65	6583	5613	-1,00%	2143	2483	1,60%	4440	3130	-2,60%
ВЕТКОВСКИЙ									
Все	18662	17283	-0,60%	7930	8566	0,60%	10732	8717	-1,50%
0-19	4171	3964	-0,30%	1967	2283	1,30%	2204	1681	-1,90%
20-64	10566	10332	-0,20%	4817	5219	0,60%	5749	5113	-0,90%
Старше 65	3925	2987	-2,10%	1146	1064	-0,60%	2779	1923	-2,80%
ДОБРУШСКИЙ									
Все	40381	35346	-1,00%	20158	21207	0,20%	20223	14139	-2,50%
0-19	8434	7490	-0,80%	4392	4839	0,80%	4042	2651	-3,10%
20-64	24215	20988	-1,20%	12691	12660	-0,30%	11524	8328	-2,20%
Старше 65	7732	6868	-0,70%	3075	3708	1,60%	4657	3160	-2,70%
ЕЛЬСКИЙ									
Все	17790	14466	-1,60%	9779	8925	-0,80%	8011	5541	-2,90%
0-19	4049	3027	-2,20%	2290	2050	-0,70%	1759	977	-4,60%
20-64	10674	8786	-1,60%	6194	5422	-1,20%	4480	3364	-2,10%
Старше 65	3067	2653	-0,90%	1295	1453	1,40%	1772	1200	-3,10%
КАЛИНКОВИЧСКИЙ									
Все	63540	55523	-1,10%	39424	38273	-0,20%	24116	17250	-2,60%
0-19	14281	13063	-0,50%	9501	9889	0,70%	4780	3174	-3,30%
20-64	39280	33715	-1,30%	25663	23410	-0,90%	13617	10305	-2,20%
Старше 65	9979	8745	-0,80%	4260	4974	1,50%	5719	3771	-3,20%

Продолжение таблицы 1									
КОРМЯНСКИЙ									
Все	15481	13446	-1,10%	7565	7875	0,30%	7916	5571	-2,70%
0-19	4088	3285	-1,70%	2147	2202	0,20%	1941	1083	-4,40%
20-64	9114	8363	-0,60%	4691	4858	0,30%	4423	3505	-1,70%
Старше 65	2279	1798	-1,90%	727	815	1,40%	1552	983	-3,80%
КОСТЮКОВИЧСКИЙ									
Все	26235	21887	-1,50%	15919	15181	-0,30%	10316	6706	-3,60%
0-19	5934	4642	-1,90%	3731	3529	-0,20%	2203	1113	-5,90%
20-64	16285	14002	-1,20%	10612	9847	-0,60%	5673	4155	-2,50%
Старше 65	4016	3243	-1,80%	1576	1805	1,20%	2440	1438	-4,40%
КРАСНОПОЛЬСКИЙ									
Все	11112	9032	-1,60%	6104	5735	-0,40%	5008	3297	-3,40%
0-19	2804	2016	-2,70%	1574	1428	-0,70%	1230	588	-6,10%
20-64	6620	5580	-1,30%	3817	3472	-0,70%	2803	2108	-2,20%
Старше 65	1688	1436	-1,20%	713	835	1,50%	975	601	-3,90%
ЛЕЛЬЧИЦКИЙ									
Все	27751	24119	-1,10%	10887	12392	1,20%	16864	11727	-2,90%
0-19	7147	5964	-1,40%	3072	3627	1,80%	4075	2337	-4,70%
20-64	16036	14085	-1,10%	6852	7350	0,50%	9184	6735	-2,50%
Старше 65	4568	4070	-0,60%	963	1415	3,60%	3605	2655	-2,20%
ЛУНИНЕЦКИЙ									
Все	72785	63004	-1,10%	36625	36020	-0,10%	36160	26984	-2,30%
0-19	17390	14138	-1,50%	9007	9210	0,60%	8383	4928	-4,40%
20-64	45218	37591	-1,60%	24524	21640	-1,20%	20694	15951	-2,10%
Старше 65	10177	11275	1,20%	3094	5170	4,90%	7083	6105	-1,00%
НАРОВЛЯНСКИЙ									
Все	11350	10555	-0,60%	8126	8364	0,30%	3224	2191	-3,10%
0-19	3136	2770	-1,10%	2479	2394	-0,30%	657	376	-4,80%
20-64	6449	6383	-0,10%	4772	5134	0,60%	1677	1249	-2,30%
Старше 65	1765	1402	-1,50%	875	836	0,20%	890	566	-3,60%
ПИНСКИЙ									
Все	179985	166348	-0,60%	131348	126674	-0,30%	48637	39674	-1,50%
0-19	42421	41418	-0,10%	32155	32696	0,20%	10266	8722	-1,10%
20-64	113449	100439	-1,10%	86542	78195	-1,00%	26907	22244	-1,50%
Старше 65	24115	24491	0,40%	12651	15783	2,10%	11464	8708	-2,00%
РЕЧИЦКИЙ									
Все	104836	95944	-0,70%	71511	70852	-0,10%	33325	25092	-2,30%
0-19	22712	21301	-0,30%	15694	16787	0,80%	7018	4514	-3,60%
20-64	66116	59528	-1,00%	46567	43891	-0,70%	19549	15637	-1,80%
Старше 65	16008	15115	-0,20%	9250	10174	1,10%	6758	4941	-2,40%

Окончание таблицы 1									
РОГАЧЕВСКИЙ									
Все	60271	51594	-1,30%	33971	32168	-0,40%	26300	19426	-2,50%
0-19	12366	10744	-0,80%	7058	7520	1,00%	5308	3224	-4,00%
20-64	38161	29871	-2,10%	23077	17944	-2,20%	15084	11927	-2,00%
Старше 65	9744	10979	1,30%	3836	6704	5,50%	5908	4275	-2,70%
СЛАВГОРОДСКИЙ									
Все	14781	12513	-1,30%	7917	7867	0,00%	6864	4646	-3,10%
0-19	3581	2871	-1,70%	2042	2058	0,40%	1539	813	-5,20%
20-64	8882	7589	-1,30%	4975	4747	-0,40%	3907	2842	-2,60%
Старше 65	2318	2053	-0,80%	900	1062	1,40%	1418	991	-2,60%
СТОЛИНСКИЙ									
Все	79997	69885	-1,10%	25014	25009	0,10%	54983	44876	-1,60%
0-19	21827	18396	-1,30%	6662	6750	0,50%	15165	11646	-2,20%
20-64	44879	39358	-1,10%	15647	14667	-0,70%	29232	24691	-1,30%
Старше 65	13291	12131	-0,50%	2705	3592	2,80%	10586	8539	-1,60%
ХОЙНИКСКИЙ									
Все	22301	18836	-1,30%	14057	13263	-0,50%	8244	5573	-2,90%
0-19	5740	4580	-1,80%	3586	3272	-0,80%	2154	1308	-3,70%
20-64	12978	11410	-1,00%	8586	8204	-0,50%	4392	3206	-2,30%
Старше 65	3583	2846	-1,70%	1885	1787	-0,30%	1698	1059	-3,60%
ЧЕРИКОВСКИЙ									
Все	14874	12673	-1,30%	8198	7782	-0,40%	6676	4891	-2,40%
0-19	3517	2888	-1,60%	2009	1939	-0,40%	1508	949	-3,50%
20-64	9088	7762	-1,30%	5294	4766	-0,90%	3794	2996	-1,90%
Старше 65	2269	2023	-0,60%	895	1077	2,10%	1374	946	-2,90%
ЧЕЧЕРСКИЙ									
Все	15746	14387	-0,60%	8041	8865	0,90%	7705	5522	-2,60%
0-19	4014	3669	-0,50%	2352	2582	1,10%	1662	1087	-3,40%
20-64	8916	8727	-0,20%	4877	5351	0,70%	4039	3376	-1,40%
Старше 65	2816	1991	-2,60%	812	932	1,30%	2004	1059	-4,90%

ответственно. Доля людей в возрасте старше 65 лет в Лунинецком районе увеличилась с 14,0% до 17,9%, а в Рогачевском с 16,2% до 21,3%. Максимальное снижение количества лиц старше 65 лет отмечалось в Брагинском (на 3,2% в год, в возрастной структуре их доля снизилась с 18,8% в 2010 г. до 14,6% в 2022 г.), Чечерском (на 2,6% в год, в возрастной структуре их доля снизилась с 17,9% в 2010 г. до 13,8% в 2022 г.), Буда-Кошелевском (на 2,2% в год, в возрастной структуре их доля снизилась с 18,2% в 2010 г. до 16,6%

в 2022 г.) и Ветковском (на 2,1% в год, в возрастной структуре их доля снизилась с 21,0% в 2010 г. до 17,3% в 2022 г.).

Численность лиц трудоспособного возраста снижалась во всех районах, максимально в Рогачевском (на -2,1% в год или с 63,3% в 2010 г. до 57,9% в 2022 г.), минимально в Наровлянском (на -0,1% в год, однако их доля в возрастной структуре выросла с 56,8% в 2010 г. до 60,5% в 2022 г.), в Ветковском (на -0,2% в год, однако их доля в возрастной структуре выросла с 56,6%

в 2010 г. до 59,8% в 2022 г.) и Чечерском районах (на -0,2% в год, однако их доля в возрастной структуре выросла с 56,6% в 2010 г. до 60,7% в 2022 г.).

Во всех исследуемых районах минимальные темпы спада численности населения отмечаются в городе, а максимальные – на селе, что определяется миграцией лиц из села в город и созданными более благоприятными условиями для жизни в городе. Темп спада городского населения практически равен нулю в Буда-Кошелевском, Быховском, Калинковичском, Лунинецком, Речицком, Славгородском районах, а в Лельчицком, Чечерском, Ветковском и Брагинском районах наблюдается прирост населения от максимального 1,2% в год (в Лельчицком) до 0,6 % в год (в Брагинском и Ветковском районах). При этом максимальные темпы спада численности городского населения отмечались в Ельском (-0,8% в год) и Хойникском (-0,5% в год).

Темп прироста детского городского населения свыше 1,0% отмечался только в трех районах: Лельчицком (1,8% в год), Ветковском (1,3% в год) и Чечерском (1,1% в год). Максимальные темпы спада детского городского населения отмечались в Хойникском (-0,8% в год) и Краснопольском (-0,7% в год) районах. Основной прирост количества городских жителей происходил за счет лиц старше 65 лет во всех исследуемых районах (за исключением Хойникского и Ветковского районов). Максимально рост лиц старше 65 лет в городах отмечался в Рогачевском (на 5,5% в год, доля их в возрастной структуре выросла с 11,3% в 2010 г. до 20,8% в 2022 г.), Лунинецком (на 4,9% в год, доля их в возрастной структуре выросла с 8,4% в 2010 г. до 14,4% в 2022 г.), Лельчицком (на 3,6% в год, доля их в возрастной структуре выросла с 8,8% в 2010 г. до 11,4% в 2022 г.) и Брагинском (на 3,0% в год, доля их в возрастной структуре выросла с 9,4% в 2010 г. до 11,5% в 2022 г.). Значимый спад трудоспособного населения происходил в Рогачевском районе (на 2,2% в год, доля их в возрастной структуре

уменьшилась с 67,9% в 2010 г. до 55,8% в 2022 г.).

Спад численности населения в основном происходил за счет сельского населения. Он отмечался во всех районах. Минимальный темп спада численности сельского населения отмечался в Пинском, Ветковском (на 1,5% в год) и Столинском (на 1,6% в год) районах, а максимальный (свыше 3% в год) в Брагинском, Быховском, Костюковичском, Краснопольском, Наровлянском и Славгородском районах. Максимальные темпы снижения сельских жителей в этих районах отмечались у детей (в Краснопольском, Костюковичском и Славгородском районах – свыше 5,2% в год) и лиц старше 65 лет (в Брагинском, Костюковичском и Чечерском районах – свыше 4,4% в год).

В таблице 2 приведены показатели первичной заболеваемости и смертности от наиболее социально-значимых заболеваний, которые могут влиять на экономическое развитие региона. Как видно из таблицы, показатели смертности за исследуемый период в пострадавших районах (ПР) имели тенденцию к снижению, но без статистической значимости (АРС=-0,7 (-1,5–0,12)% в год, в отличие от среднереспубликанских показателей, которые снижались с темпом -1,4 (-2,13–0,74)% в год ($p < 0,05$)). При этом уровень смертности в ПР был значимо выше (1,4 раза), чем в среднем по Республике Беларусь, что скорее связано с различиями в возрастной структуре населения и превалированием лиц пожилого возраста в ПР.

В структуре причин смертей первое место занимали болезни системы кровообращения 62,7% в ПР и 58,9% в РБ ($p=0,02$). Смертность от онкологических заболеваний в структуре составляла 16,7% в ПР и 15,6% в РБ ($p=0,3$). Таким образом по экстенсивным показателям смертность была значимо выше в ПР для сердечно-сосудистых заболеваний. При анализе интенсивных показателей смертности статистически значимые различия в смертности отмечались для злокачественных новооб-

Таблица 2 – Динамика и темпы прироста показателей заболеваемости и смертности по ключевым классам заболеваний населения ПР и Республики Беларусь

Заболевания (МКБ 10)	Смертность (на 100 000 населения)						Первичная заболеваемость (на 100 000 населения)					
	ПР			РБ			ПР			РБ		
	2010	2019	АРС % в год	2010	2019	АРС % в год	2010	2021	АРС % в год	2010	2021	АРС % в год
Все (A00-Z99)	1975,7± 105,35+	1811,8± 109,33*	-0,7 (-1,5-0,12)	1445,95± 7,65+	1278,91± 7,22*	-1,4 (-2,13-0,74)*	67986,75± 618,02+	65740,52± 671,97*	-0,9 (-1,7-0,06)*	81804,23± 57,56+	99411,32± 64,07*	1 (-0,16-2,07)
Злокачественные новообразования (C00-C96)	269,1± 38,88+	302,3± 44,66*	2,1 (-0,4-4,59)	187,68± 2,76+	199,59± 2,85*	1 (0,05-1,86)*	598,13± 57,97	561,41± 62,1	0,9 (-1,05-2,79)	459,44± 4,31	502,25± 4,55	1,3 (0,05-2,59)*
Рак щитовидной железы (C73)	-	-	-	0,46±0,14	0,33±0,12	-3,4 (-7,34-0,58)	14,62± 9,06	21,46± 12,14	3,1 (-3,81-9,95)	12,29± 0,71	13,11± 0,74	1,3 (0,27-2,38)*
Лейкозы (C90-C96)	4,4±4,4	8,6±7,54	8,2 (-0,18-16,6)	8,3±0,3	8,0±0,29	0,4 (-1,01-1,91)	29,91± 13,11	14,08± 9,76	-3,6 (-9,11-1,85)	14,8±0,77	12,6±0,72	-0,5 (-2,47-1,53)
Болезни щитовидной железы (E00-E07)	-	-	-	-	-	-	685,88± 62,08+	436,26± 54,74*	-1,6 (-4,84-1,7)	272,31± 3,32+	326,84± 3,67*	2,9 (1,49-4,4)*
Болезни системы кровообращения (I00-I99)	1180,2± 81,43+	1136,9± 86,61*	-0,1 (-1,38-1,25)	779,22± 5,62+	753,92± 5,54*	-0,3 (-1,3-0,63)	5805,83± 180,6+	4235,61± 170,56*	-2 (-3,41--0,58)*	2716,4± 10,49+	3000,09± 11,13*	1,8 (0,46-3,18)*
Инфаркт миокарда (I21)	10,2± 7,56	18,9± 11,17	7,6 (-5,84-20,99)	12,95± 0,72	10,51± 0,65	-1,0 (-2,94-0,86)	119,92± 25,96	142,54± 30,67	2,4 (-0,56-5,32)	137,81± 2,36	128,01± 2,28	-0,6 (-1,39-0,27)
Врожденные аномалии (пороки развития) Q00-Q99	2,9±4,02	1,7±3,33*	-12,7 (-35,12-9,63)	2,87±0,34	1,67±0,26	-3,8 (-6,39--1,21)*	276,4± 39,41+	216,34± 38,55	2,7 (-1,45-6,92)	126,37± 2,26+	186,56± 2,78	3,9 (1,89-6,01)*

Примечание: +, * – Различия статистически значимы при p<0,05;

разований и сердечно-сосудистых заболеваний, смертность была выше в ПР (в 1,5 раза). При этом в ПР показатели смертности от изученных заболеваний не имели статистически значимой тенденции к изменению, в отличие от Республики Беларусь, где отмечался рост смертности от злокачественных новообразований на 1,0% в год и спад от врожденных пороков развития на 3,8% в год. В исследуемой когорте случаи смерти от рака и других заболеваний щитовидной железы не отмечались.

При анализе показателей первичной заболеваемости было отмечено, что в Республике Беларусь заболеваемость всеми нозологическими формами выше в 1,5 раза ($p < 0,05$), возможно по причине недоучета в Госрегистре случаев инфекционных заболеваний дыхательной системы. В то же время заболеваемость болезнями щитовидной железы, системы кровообращения была значимо выше в ПР, что может быть связано с более тщательной диспансеризацией населения ПР, особенно на предмет поиска заболеваний щитовидной железы. При этом заболеваемость раком щитовидной железы была выше в ПР, однако статистически незначимо. Заболеваемость врожденными пороками развития была статистически значимо выше в ПР в 2010 г. в 2,5 раза, в 2021 году значимых различий не наблюдалось. При этом в ПР у детей 71,7% врожденных пороков – это патология системы кровообращения (Q20-Q28), выявляемая методом УЗИ, в то время как в Республике Беларусь – 55,7% ($p < 0,05$). Доля лиц с синдромом Дауна среди всех детей с врожденными пороками развития была в 2021 г. 0,45% в РБ и 0,94% в ПР ($p = 0,45$). Таким образом можно предположить, что более высокая заболеваемость связана с более тщательным УЗИ обследованием детей из ПР. При этом в ПР показатели первичной заболеваемости достоверно снижались для всех нозологических форм на 0,9% в год и болезней системы кровообращения на 2,0% в год. В отличие от Республики Беларусь, где для всех нозологических форм динамика заболеваемости была стабильна

($APC = 1,0(-0,16-2,07)\%$ в год), и отмечался рост заболеваемости злокачественными новообразованиями на 1,3% в год, раком щитовидной железы на 1,3% в год, болезнями щитовидной железы на 2,9% в год, системы кровообращения на 1,8% в год и врожденными пороками развития на 3,9% в год.

Заключение

Проведенное исследование показало снижение численности населения в ПР республики. Наиболее быстрое снижение численности населения отмечается в Ельском, Краснопольском и Костюковичском районах. Если снижение численности городского населения менее выражено, то максимальные темпы снижения отмечаются среди сельского населения районов, наиболее удаленных от областных центров и крупных городов с развитой инфраструктурой.

Проведенное исследование показало отсутствие выраженного роста показателей смертности в ПР и его снижение в Республике Беларусь на 1,4% в год. Статистически значимые различия в смертности отмечались для злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний, смертность была выше в ПР (в 1,5 раза), чем в Республике Беларусь.

В Республике Беларусь заболеваемость всеми нозологическими формами была выше в 1,5 раза ($p < 0,05$). В то же время заболеваемость болезнями щитовидной железы, системы кровообращения была значимо выше в ПР, что может быть связано с более тщательной диспансеризацией населения ПР, особенно на предмет поиска заболеваний щитовидной железы.

Заболеваемость раком щитовидной железы была выше в ПР, однако статистически незначимо, что свидетельствует о выравнивании показателей в ПР и республике.

Заболеваемость врожденными пороками развития была статистически значимо выше в ПР в 2010 г. в 2,5 раза, в 2021 году значимых различий не наблюдалось. При этом в ПР у детей 71,7% врожденных пороков – это патология системы крово-

бращения (Q20-Q28), выявляемая методом УЗИ, в то время как в Республике Беларусь – 55,7% ($p < 0,05$). Доля лиц с синдромом Дауна среди всех детей с врожденными пороками развития была в 2021 г. 0,45% в РБ и 0,94% в ПР ($p = 0,45$).

Таким образом можно предположить, что более высокая заболеваемость в ПР связана с расширенным диспансерным осмотром, особенно патологии щитовидной железы. Более низкая заболеваемость всеми нозологическими формами в ПР может быть связана с недоучетом в Госрегистре случаев инфекционных заболеваний дыхательной системы.

Библиографический список

1. 35 лет после чернобыльской катастрофы: итоги и перспективы преодоления ее последствий: национальный доклад Республики Беларусь / Департамент по ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС Министерства по чрезвычайным ситуациям Республики Беларусь. – Минск: ИВЦ Минфина, 2020. – 152 с.
2. Моисеев, П.И. Эпидемиология злокачественных новообразований: принципы и методы / П.И. Моисеев, И.В. Веялкин, Ю.Е. Демидчик // Руководство по онкологии : учебник / под ред. О.Г. Суконко. – Минск, 2015. – Т. 1. – С. 51-82
3. Estimating average annual percent change for disease rates without assuming constant change / M.P. Fay [et al.] // Biometrics. – 2006. – Vol. 62, № 3. – P. 847–854.

**A.V. Rozhko, I.V. Vejalkin, P.V. Sachek, S.N. Nikonovich, V.M. Mitsura,
S.V. Pankova, O.P. Ovchinnikova, V.V. Drobyshvskaya**

ANALYSIS OF SOME HEALTH INDICATORS OF THE POPULATION LIVING IN 21 DISTRICTS OF THE REPUBLIC OF BELARUS AFFECTED BY THE CHERNOBYL DISASTER

In the article the dynamics of the population (in total, children and people of working and retirement age), mortality and incidence rates were analyzed in 21 districts of the Republic of Belarus contaminated due to the Chernobyl disaster. A decrease in the population in the affected areas was shown. The decline in the urban population is less pronounced, the maximum rate of decline was observed among the rural population of the areas most remote from large cities with developed infrastructure. At the same time, there was no increase in mortality rates in the affected areas and its decrease in the Republic of Belarus by 1,4% per year. Mortality from malignant neoplasms and cardiovascular diseases was 1,5 times higher in the affected areas than in the Republic of Belarus. The incidence rates of all diseases was 1,5 times higher ($p < 0,05$) in the Republic of Belarus. However, the incidence of thyroid and circulatory diseases was significantly higher in the affected areas. The incidence of thyroid cancer was higher in the affected areas, but statistically insignificant, which indicates an equalization of indicators in all areas of the republic.

Key words: Chernobyl disaster, demography, mortality rates, incidence rates

Поступила 15.03.24

ЭМБРИОТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕМНОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ

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

В статье представлены результаты фундаментальных исследований влияния темновой депривации на самок крыс при беременности. Темновая депривация приводит к уменьшению количества живых эмбрионов в 3,4 раза, в 3,1 раза и в 3,3 раза на 7-е, 14-е и 21-е сутки. Выявлено уменьшение средней массы эмбрионов в 1,9 раза на 7-е сутки, в 1,5 раза – на 14-е сутки и в 1,8 раза – на 21-е сутки.

Зафиксировано достоверное снижение среднего краниокаудального размера эмбрионов экспериментальной группы. Этот показатель уменьшился в 2,7 раза на 7-е сутки, в 1,8 раза – на 14-е сутки и в 1,8 раза – на 21-е сутки. Предимплантационная гибель на фоне хронодеструкции показала повышение показателя в 4,3 раза относительно контроля на заключительном этапе исследования (21-е сутки). Отмечен рост постимплантационной гибели под воздействием постоянного света на 7-е сутки до 70,51%, на 14-е сутки – до 68,26%, на 21-е сутки – до 69,71%.

Полученные данные могут иметь важное трансляционное применение и будут использованы для поиска эффективных методов профилактики осложнений у беременных женщин с нарушенными циркадными ритмами.

Ключевые слова: *темновая депривация, эмбриотоксический эффект, предимплантационная смертность, постимплантационная гибель*

Введение

Живые организмы находятся под постоянным влиянием ритмических изменений окружающей среды, которые происходят из-за вращения Земли вокруг своей оси. В попытке оптимально адаптироваться к таким повторяющимся событиям у большинства млекопитающих развилась внутренняя система синхронизации, которая контролирует 24-часовой ритм поведения и физиологических процессов (циркадные часы). Внутренняя синхронность и, следовательно, поведенческие и физиологические ритмы регулируются с помощью иерархической системы центральных и периферических механизмов. Большинство процессов в организме человека и животных находятся под контролем цир-

кадных ритмов, в том числе наступление и течение беременности. Это достигается с помощью системы циркадных часов, генерируемой на клеточном уровне посредством серии взаимосвязанных петель обратной связи. Эти паттерны экспрессии встречаются по всему телу и тесно переплетаются как с продолжительностью, так и с функцией репродуктивного процесса. Установлено, что на протяжении всего эмбриогенеза плод подвергается ритмичному воздействию собственных и материнских циркадных ритмов.

Эмбриональное развитие – это строгий и упорядоченный этап пространственно-временного развития. Развивающийся плод испытывает изменения, которые повышают его уязвимость для широкого спектра забо-

леваний в более позднем возрасте. Согласно концепции «Онтогенетических истоков здоровья и болезней», развивающаяся циркадная система плода может быть запрограммирована внешней средой. Установлено, что такой фактор как свет оказывает непосредственное влияние на эмбриогенез. Учитывая тот факт, что среда обитания стремительно меняется под влиянием достижений научно-технического прогресса, главный внешний синхронизатор всей циркадной системы – свет – в настоящее время не подвержен суточным колебаниям, и освещение присутствует в нашей жизни практически постоянно. При этом постоянное или длительное воздействие искусственного освещения способствует тому, что в организме разрушается циклическая система и возникает «автономный конфуз» (одновременная работа симпатической и парасимпатической систем), а также под действием постоянного света происходит уменьшение выработки гормона мелатонина. Так, световое загрязнение, посменная работа, смена часовых поясов или добровольное нарушение сна изменяет циркадные ритмы, нарушая их сигнальные пути, что приводит к срыву регуляторных механизмов как у матери, так и у плода. Это, в свою очередь, может способствовать развитию ряда осложнений при беременности: увеличение случаев развития аномалий и низкого веса плода, перинатальной смертности, преждевременных родов и выкидышей [1-10].

Таким образом, экспериментальное исследование с моделированием хронодеструкции, позволит установить, каким образом нарушение циркадных ритмов влияет на изменения основных показателей эмбриотоксичности у самок мышевидных грызунов. Несмотря на то, что для настоящего исследования была использована животная модель, эти наблюдения могут иметь важное трансляционное применение, поскольку в дальнейшем откроют новые возможности для поиска эффективных методов профилактики осложнений у беременных женщин с нарушенными циркадными ритмами.

Цель исследования – дать оценку эмбриотоксического эффекта экспериментальной темновой депривации у самок мышевидных грызунов.

Материал и методы исследования

Эксперимент проводился на 60 самках крыс линии Wistar массой тела 180-200 г. Выбор животных продиктован особенностями выбранного методологического подхода к решению поставленных цели и задач. Все животные находились на одинаковом оптимальном рационе питания, предусмотренном для лабораторных животных. Поставка эксперимента соответствует рекомендациям Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and Other Scientific Purposes: Strasbourg, Council of Europe, 51 pp; 18.03.1986), Директиве Совета ЕЭС от 24.11.1986 (Council Directive on the Approximation of Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Regarding the Protection of Animal Used for Experimental and Other Scientific Purposes) и рекомендациям FELASA Working Group Report (1994-1996), ТКП 125- 2008.

Экспериментальные животные случайным образом были разделены на 2 группы: группа 1 – контрольная – самки крыс (n=30), находящиеся в условиях стандартного фиксированного освещения (12 ч свет/12 ч темнота); группа 2 – экспериментальная – самки крыс (n=30) с моделированием темновой депривации в условиях круглосуточного освещения (24 ч свет) [11].

Случка самок с самцом производилась в соотношении 2:1 на протяжении 3 суток. Наступление оплодотворения регистрировали с помощью вагинальных мазков.

Животных из эксперимента выводили поэтапно: на 7-е, 14-е, 21-е сутки от начала эксперимента путем декапитации с применением гильотины в состоянии кратковременного эфирного наркоза. Производили вскрытие животных с последующим извлечением органов репродуктивной системы

(яичники и матки). После вскрытия матки подсчитывали общее количество мест имплантаций, общее количество эмбрионов, количество живых эмбрионов, измеряли их массу и краниокаудальный размер. В яичниках производили подсчет количества желтых тел. За единицу наблюдения принимали данные помета от одной самки [11].

Эмбриотоксическое воздействие темновой депривации (пред- и постимплантационная гибель) оценивали по соответствующей методике [12].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistica 10.0» (StatSoft inc., STA999K347156-W). Рассчитывали среднюю (M), медиану (Me), размах ($Min-Max$), межквартильный интервал ($Q_1; Q_3$), а также 95% доверительный интервал (ДИ, CI) для медианы и средней. Проверку статистических гипотез равенства средних генеральной совокупности проводили с помощью критериев U (Манна-Уитни) с учетом поправки Бонферрони или дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA) при принятом уровне значимости $\alpha=0,05$. Результаты в тексте представлены в виде средней (M) и доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты исследования

В ходе исследования было установлено, что у самок крыс контрольной группы количество желтых тел в яичниках, количество мест имплантаций в матке и общее количество эмбрионов на 7-е сут составили 10,20 (95% ДИ: 9,26-11,14), на 14-е сут – 11,90 (95% ДИ: 10,66-13,14), и на 21-е сут – 11,30 (95% ДИ: 9,91-12,69).

В этой же группе производили подсчет количества живых эмбрионов. Так, на 7-е сут этот показатель был на уровне 10,10 (95% ДИ: 9,12-11,08), на 14-е сут – 11,60 (95% ДИ: 10,37-12,83), на 21-е сут – 11,10 (95% ДИ: 9,61-12,59).

Средняя масса эмбрионов в контрольной группе составляла на 7-е сут – 0,67 г (95% ДИ: 0,55-0,79), на 14-е сут – 1,96 г (95% ДИ: 1,78-2,14), на 21-е сут – 4,15 г

(95% ДИ: 3,82-4,48). Средний краниокаудальный размер эмбрионов на 7-е сут был 4,40 мм (95% ДИ: 3,90-4,90), на 14-е сут – 13,00 мм (95% ДИ: 12,25-13,75), а на 21-е сут – 31,20 мм (95% ДИ: 28,34-34,06).

Предимплантационная гибель у контрольной группы не зафиксирована, тогда как постимплантационная гибель составила на 7-е и 14 сут – 1,94% (95% ДИ: 1,03-4,91), а на 21 сут – 2,5% (95% ДИ: 0,43-5,43).

На фоне темновой депривации у самок крыс отмечались следующие изменения показателей эмбриотоксичности. Так, на всем протяжении эксперимента количество желтых тел в яичниках, количество мест имплантаций и общее количество живых эмбрионов сохранялось на уровне контрольных значений ($p>0,05$). При этом темновая депривация приводила к существенному уменьшению количества живых эмбрионов: в 3,4 раза ($p=0,0001$), в 3,1 раза ($p=0,0001$) и в 3,3 раза ($p=0,0001$) на 7-е, 14-е и 21-е сут, соответственно, по сравнению с контролем.

Темновая депривация оказывала существенное влияние и на массо-ростовые показатели эмбрионов. Отмечалось уменьшение средней массы эмбрионов в 1,9 раза ($p=0,0012$, 95% ДИ: 0,26-0,44), в 1,5 раза ($p=0,0003$, 95% ДИ: 1,19-1,37) и в 1,8 раза ($p=0,0003$, 95% ДИ: 1,79-2,87) на 7-е, 14-е и 21-е сут по сравнению с контрольной группой.

Снижение отмечалось и при измерении среднего краниокаудального размера эмбрионов экспериментальной группы. Так, эти показатели уменьшились в 2,7 раза ($p=0,0002$) на 7-е сут (95% ДИ: 1,12-1,88), в 1,8 раза ($p=0,0002$) на 14-е сут (95% ДИ: 6,62-7,98) и в 1,8 раза ($p=0,0002$) на 21-е сут (95% ДИ: 14,6-20,6) относительно контрольной группы.

Анализ данных предимплантационной гибели на фоне хронодеструкции выявил повышение показателя в 4,3 раза ($p=0,0001$) (95% ДИ: 0,82-9,49) относительно контроля на заключительном этапе исследования (21-е сут). Вместе с тем постимплантационная гибель резко возрас-

тала под воздействием постоянного света и на 7-е сут составляла 70,51% (95% ДИ: 59,91-81,11), на 14-е сутки – 68,26% (95% ДИ: 57,47-79,05), на 21-е сутки – 69,71% (95% ДИ: 58,45-80,97).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что хронический сдвиг фотопериода во время беременности приводит к развитию осложнений у крыс. Данные, полученные в ходе настоящего исследования, подтверждают результаты других авторов, в работах которых показано, что нарушение циркадных ритмов может оказывать негативное воздействие на самих беременных и их потомство [13, 14]. В более ранних исследованиях было установлено, что при повреждении циркадных центров гипоталамуса у самок хомяков на седьмые сутки беременности наблюдалась десинхронизация активности их потомства, что указывает на то, что циркадные ритмы матери вовлечены в регуляцию ритмов плода на ранних сроках беременности [15]. Другими авторами было отмечено, что потомство десинхронизированных крыс страдало ожирением и плохим метаболизмом глюкозы. Таким образом, изучение животных моделей с нарушениями циркадных ритмов позволит сформировать представление о репродуктивной физиологии, фертильности и беременности у людей, имеющих хрондеструкцию.

Заключение

Хрондеструкция, вызванная темновой депривацией, у крыс приводит к снижению количества живых эмбрионов в 3,1-3,4 раза, уменьшению средней массы и среднего краниокаудального размера эмбрионов, а также резкому возрастанию предимплантационной смертности в 4,3 раза и постимплантационной гибели в 37,7-39 раз по сравнению с контролем.

Библиографический список:

1. Bates, K. Maternal-fetal circadian communication during pregnancy / K. Bates, E. Herzog // *Front Endo-*

crinol (Lausanne). – 2020. – Vol. 15. – P. 198.

2. Hsu, C. Light and circadian signaling pathway in pregnancy: programming of adult health and disease / C. Hsu, Y. Tain // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 23. – P. 2232.

3. Ведищев, С.И. Современные представления о причинах невынашивания беременности / С.И. Ведищев // *Вестник российских университетов*. – 2013. – Т.4, № 1. – С. 87-91.

4. Takahashi, J.S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock / J.S. Takahashi // *Nat. Rev. Genet.* – 2017. – Vol. 18. – P. 164-179.

5. Summa, K.C. Environmental Perturbation of the Circadian Clock Disrupts Pregnancy in the Mouse / K.C. Summa, M.H. Vitaterna, F.W. Turek // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7(5). – P. e37668.

6. Amano, T. Changing the light schedule in late pregnancy alters birth timing in mice / T. Amano, J.A. Ripperger, U. Albrecht // *Theriogenology*. – 2020. – Vol. 154. – P. 212-222.

7. Astiz, M. Feto-maternal crosstalk in the development of the circadian clock system / M. Astiz, H. Oster // *Front. Neurosci.* – 2021. – Vol.14. – P. 631687.

8. Erren, T.C. Defining chronodisruption / T.C. Erren, R.J. Reiter // *J. Pineal Res.* – 2009. – Vol. 46. – P.245-247.

9. Gestational chronodisruption impairs circadian physiology in rat male offspring, increasing the risk of chronic disease / N. Mendez [et al.] // *Endocrinology*. – 2016. – Vol. 157. – P. 4654-4668.

10. Sobolevskaya, I.S. Dynamics of Indicators of Lipid Metabolism in Rats at Dark Deprivation in Experiment / I.S. Sobolevskaya, O.D. Myadelets, N.N. Yarotskaya // *JMBS*. – 2020. – Vol. 5(3). – P. 145-150.

11. Пашинская, Е.С. Генотоксический, цитотоксический и эмбриотоксический эффекты трихинеллеза при комбинированном лечении инвазии хозяина во время беременности / Е.С. Пашинская, В.Я. Бекиш // *Вестник ВГМУ*. – 2011. – Т. 10, №2. – С. 103-112.

12. Изучение репродуктивной токсичности лиофилизированной липосомальной лекарственной формы борхлорина / О.И. Коняева [и др.] // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2017. – Т. 2. – С. 50.

13. Miller, V.H. Circadian clock mutation disrupts estrous cyclicity and maintenance of pregnancy / V.H. Miller // *Curr Biol*. – 2004. – Vol. 14. – P. 1367-1373.

14. Developmental and reproductive performance in circadian mutant mice / H. Dolatshad [et al.] // *Hum Reprod*. – 2006. – Vol. 21. – P. 68-79.

15. The influence of interfered circadian rhythm on pregnancy and neonatal rats / W.-J. Chen [et al.] // *Article in Chinese*. – 2015. – Vol. 67. – P. 521-526.

**I.S. Sobolevskaya, E.S. Pashinskaya, A.K. Pashinskaya, I.V. Ignateva, V.V. Pobyarzhin,
S.M. Sedlovskaya, S.L. Sobolevsky, A.V. Yashkina**

EMBRYOTOXIC EFFECT OF EXPERIMENTAL DARK DEPRIVATION

The article presents the results of fundamental research into the effect of dark deprivation on female rats during pregnancy. Dark deprivation leads to a decrease in the number of living embryos by 3,4 times, 3,1 times and 3,3 times on the 7th, 14th and 21st days. A decrease in the average weight of embryos was revealed by 1.9 times on the 7th day, by 1.5 times on the 14th day and by 1.8 times on the 21st day.

A significant decrease in the average craniocaudal size of embryos in the experimental group was recorded. This indicator decreased by 2,7 times on the 7th day, by 1,8 times on the 14th day and by 1,8 times on the 21st day. Preimplantation death due to chronodestruction showed an increase of 4,3 times relative to the control at the final stage of the study (day 21). There was an increase in post-implantation death under the influence of constant light on the 7th day to 70,51%, on the 14th day – to 68,26%, on the 21st day – to 69,71%.

The findings may have important translational implications and will be used to find effective methods to prevent complications in pregnant women with disrupted circadian rhythms.

Key words: *dark deprivation, embryotoxic effect, preimplantation mortality, postimplantation death*

Поступила 04.12.23

УДК 614.876:621.039.58:616-073.7(476.2)
DOI: 10.58708/2074-2088.2024-1(31)-75-80

Л.Н. Эвентова, А.Н. Матарас,
Н.Г. Власова, В.В. Дробышевская,
А.Е. Филюстин

СТРУКТУРА РЕНТГЕНОДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И УРОВНИ ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД 2014-2021 ГГ.

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

На основе данных Государственного дозиметрического регистра проведен анализ структуры рентгенодиагностических исследований и уровней эффективных доз облучения населения Гомельской области за период 2014-2021 гг.

За исследуемый период в структуре рентгенодиагностических исследований, проводимых в медицинских учреждениях Гомельской области, наблюдается доминирование рентгенографических (51-54 %) и флюорографических (40-35 %) методов.

За период 2014-2021 гг. отмечаются тенденция роста коллективной эффективной дозы медицинского облучения населения Гомельской области на 38% и существенные изменения в самой структуре коллективной дозы: в 2014 году вклад рентгенографических исследований составлял 50%, а к 2021 году – снизился до 25%, в то время как вклад компьютерной томографии за соответствующий период увеличился с 15% до 53%.

Число рентгенологических процедур в медицинских учреждениях Гомельской области в среднем составляет 1,8 на душу населения в год в течение всего периода наблюдений. Средняя эффективная доза от медицинского облучения на душу населения Гомельской области увеличилась за исследуемый период на 44%.

Ключевые слова: медицинское облучение, рентгенодиагностические исследования, эффективная доза облучения, рентгенография, флюорография, компьютерная томография

Введение

Ионизирующее излучение воздействует на человека в течение всего времени его существования. Многие тысячелетия это воздействие определялось естественным радиационным фоном, но с открытием явления радиоактивности добавилась еще антропогенная составляющая. Если естественная составляющая эффективной дозы за счёт радиационного фона имеет величину порядка 1,0-2,0 мЗв/год, то антропогенная составляющая добавляет порядка 2-3 мЗв/год, т.е. практически удваивает облучение людей. Медицинские источники ионизирующего излучения составляют наиболее существенную часть антропогенной составляющей облучения человека 1,2-1,5 мЗв/год [1, 2].

Медицинское облучение населения обусловлено широкомасштабным приме-

нием источников ионизирующей радиации в трёх отраслях практической медицины: рентгеновской диагностике, радионуклидной диагностике и лучевой терапии. Существенный вклад в коллективную дозу от медицинского облучения вносят рентгенодиагностические исследования, поскольку их применение носит массовый характер и охватывает практически все население страны, включая детей и новорожденных.

Результатирующим показателем уровня лучевой нагрузки, используемым для характеристики как индивидуального, так и коллективного облучения пациентов, является эффективная доза. Эффективная доза относится не к конкретному лицу, а к условному человеку одной из шести возрастных групп, установленных Международной комиссией по радиа-

ционной защите (МКРЗ) независимо от пола, подвергающемуся облучению в тех же условиях, что и обследуемый пациент [3]. Эффективная доза не учитывает ни пол, ни рост и вес пациента, а учитывает его принадлежность к одной из шести возрастных групп.

Цель исследования: анализ структуры рентгенодиагностических исследований и уровней доз облучения населения Гомельской области при проведении медицинских рентгенодиагностических процедур за период 2014-2021 гг.

Материал и методы исследования

Материалами исследования явились базы данных Государственного дозиметрического регистра о дозах облучения пациентов Гомельской области, полученных при проведении рентгенодиагностических исследований за период 2014-2021 гг.

Среднегодовая численность населения Гомельской области по каждому году исследуемого периода представлена согласно данным статистических бюллетеней Национального статистического комитета Республики Беларусь.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета прикладных программ MS EXCEL.

Результаты исследования

Данные о количестве медицинских учреждений Гомельской области в которых проводились рентгенодиагностические процедуры за период 2014-2021 гг. представлены в таблице 1.

Проведен анализ динамики количества выполненных рентгенодиагностических исследований в медучреждениях Гомельской области за исследуемый период. Результаты анализа представлены в таблице 2.

Как следует из данных таблицы 2, за период с 2014 по 2021 год наибольшее количество рентгенодиагностических исследований пациентам Гомельской области проведено в 2014 г., наименьшее – в 2015 г. Начиная с 2016 г. число рентгенодиагностических исследований стабильно превышает уровень в 2,5 млн. процедур в год.

За исследуемый период времени проведен анализ структуры выполненных рентгенодиагностических исследований. Результаты представлены на рисунке 1.

Неизменно наибольший вклад в структуру рентгенодиагностических исследований приходится на рентгенографические процедуры. Второе место занимает флюорография.

С 2014 года по 2021 год наблюдается ежегодное снижение абсолютных значений выполненных флюорограмм, что нахо-

Таблица 1 – Количество медицинских учреждений Гомельской области, в которых проводились рентгенодиагностические процедуры за период 2014-2021 гг.

Год	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Количество медицинских учреждений	89	83	86	95	92	95	93	92

Таблица 2 – Количество выполненных рентгенодиагностических исследований в медучреждениях Гомельской области за исследуемый период

Вид рентгенодиагностического исследования	Количество исследований							
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Флюорография	1 059 643	999 121	1 035 805	957 766	957 798	956 634	924 862	897 016
Рентгенография	1 459 312	1 219 511	1 331 348	1 402 078	1 364 112	1 436 927	1 366 954	1 378 424
Рентгеноскопия	35 409	44 169	55 372	57 107	47 582	57 225	79 907	45 638
Компьютерная томография	70 734	62 403	44 741	69 960	61 152	74 177	145 770	161 620
Системные исследования	90 185	88 003	78 571	93 150	91 058	104 099	99 801	111 589
Всего исследований	2 715 283	2 413 207	2 545 837	2 580 061	2 521 702	2 629 062	2 617 294	2 594 287

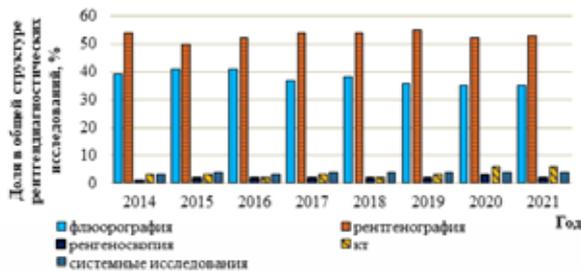


Рисунок 1 – Структура рентгенодиагностических исследований, проведенных пациентам Гомельской области за период 2014-2021 гг.

дит отражение в снижении вклада флюорографии в общую структуру рентгенодиагностических исследований с 40% до 35%.

За исследуемый период вклад рентгенографических процедур в общую структуру колеблется в пределах 51-54%.

Доля вклада рентгеноскопических исследований в общую структуру составляет 1-3% на фоне постепенного увеличения абсолютного количества выполненных рентгеноскопических процедур вплоть до 2020 года.

За период с 2014 года по 2019 год в среднем в Гомельской области ежегодно выполнялось около 62000 рентгеновских компьютерно-томографических исследований, что в общей структуре процедур составляло 2-3%. За 2020-2021 годы в связи с коронавирусной инфекцией COVID-19 абсолютное количество рентгеновских компьютерно-томографических исследований выросло более чем в 2 раза, что увеличило вклад данного вида исследований в общую структуру до 6%.

В проводимых системных исследованиях после 2016 года наблюдается тенденция постепенного увеличения абсолютного количества процедур при сохранении относительного значения на среднемноголетнем уровне 4%.

Изменения в структуре выполненных рентгенодиагностических исследований повлияли на изменения в структуре коллективной эффективной дозы медицинского облучения населения Гомельской области.

Динамика коллективной эффективной дозы медицинского облучения насе-



Рисунок 2 – Годовые коллективные эффективные дозы медицинского облучения населения Гомельской области за период 2014-2021 гг.

ления Гомельской области представлена на рисунке 2.

С 2017 года отмечается рост годовой коллективной эффективной дозы медицинского облучения населения Гомельской области. При этом, как отмечалось выше, общее количество исследований осталось практически на том же уровне.

Значительно изменилась структура коллективной эффективной дозы медицинского облучения при проведении рентгенодиагностических исследований.

На рисунке 3 показан вклад основных видов рентгенодиагностических исследований в формирование годовой коллективной эффективной дозы медицинского облучения.

В 2014 году доминирующее значение в формировании годовой коллективной дозы оказали рентгенографические исследования (401,20 чел.·Зв), что составило 50% в общей структуре коллективной эффективной дозы медицинского облучения. К 2021



Рисунок 3 – Вклад видов рентгенодиагностических исследований в коллективную дозу медицинского облучения населения Гомельской области за период 2014-2021 гг.

году данный вид исследований со значением 278,785 чел.·Зв внес вклад 25% в общую структуру коллективной эффективной дозы медицинского облучения.

Вклад рентгеновской компьютерной томографии, напротив, в 2014 году со значением 121,34 чел.·Зв составлял всего 15% в годовую коллективную дозу, а к 2021 году увеличился до 53% (595,81 чел.·Зв) и стал лидирующим в структуре годовой коллективной дозы при проведении рентгенодиагностических исследований. Увеличение более чем в 3 раза вклада данного вида исследований в общую структуру медицинского облучения обусловлено проведением большого количества исследований компьютерной томографии грудной полости вследствие пандемии коронавирусной инфекции COVID-19.

Системные исследования в общей структуре коллективной эффективной дозы медицинского облучения за исследуемый период снизились со второго места на третье (16%, 131,40 чел.·Зв в 2014 г. и 14%, 150,87 чел.·Зв в 2021 г.).

Вклад в коллективную эффективную дозу вследствие выполнения рентгеноскопических процедур снизился с 7% в 2014 году (56,97 чел.·Зв) до 5% в 2021 году (55,38 чел.·Зв).

В формировании годовой коллективной эффективной дозы существенно изменилась роль флюорографических исследований с 12% в 2014 году (98,88 чел.·Зв) до 3% в 2021 году (36,39 чел.·Зв). Уменьшение

доли флюорографических исследований в структуре коллективной эффективной дозы обусловлено переходом от пленочной технологии получения изображения к цифровым технологиям.

Для решения практических задач радиационной защиты пациента необходимо проведение оценки средних годовых эффективных доз облучения пациента при прохождении рентгенологических исследований.

В процессе работы проведена оценка средних годовых эффективных доз облучения населения Гомельской области, обусловленных медицинской рентгенодиагностикой по каждому году периода 2014-2021 гг. Результаты представлены в таблице 3.

За восьмилетний период 2014-2021 гг. наблюдается постепенное убывание численности населения Гомельской области, количество же процедур на душу населения существенно не меняется и остается в пределах 1,7-1,9, как и количество ежегодно проводимых рентгенодиагностических исследований за рассматриваемый период не претерпело значительных изменений и, как указано в таблице 2, остается в пределах 2,5 млн. процедур в год.

Средняя годовая эффективная доза медицинского облучения на процедуру и средняя годовая доза медицинского облучения, приходящаяся на одного жителя Гомельской области, увеличились на 43% и 44% соответственно, что отчетливо прослеживается на графике (рисунок 4).

Таблица 3 – Средние годовые эффективные дозы медицинского облучения населения Гомельской области

Год	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Среднегодовая численность населения Гомельской области	1424751	1423452	1421799	1418204	1412819	1390410	1381054	1366592
Количество процедур на одного жителя	1,91	1,70	1,79	1,82	1,78	1,89	1,90	1,90
Средняя годовая доза медицинского облучения на процедуру, мЗв/год	0,30	0,32	0,31	0,39	0,37	0,41	0,47	0,43
Средняя годовая доза медицинского облучения на душу населения, мЗв/год	0,57	0,55	0,55	0,71	0,66	0,78	0,89	0,82

Очевидно, что факт роста данных показателей обусловлен увеличением количества высокодозообразующих компьютерно-томографических исследований, особенно в период 2020-2021 гг. в связи пандемией короновиральной инфекции COVID-19. Эффективные дозы от компьютерно-томографических исследований в десятки раз превышают дозы от рентгенографии [4, 5].

Заключение

Количество ежегодно выполняемых в Гомельской области диагностических процедур с использованием источников ионизирующего излучения за период времени 2014-2021 гг. существенно не изменилось и колеблется в пределах 2,5 млн. процедур в год, что соответствует в среднем 1,8 процедуры в год на душу населения в течение всего исследуемого восьмилетнего периода.

Численно преобладают рентгенографические и флюорографические исследования, причем количество последних неизменно сокращается.

Наиболее быстро возросло число проведенных компьютерных томографий, что увеличило вклад данного вида исследований в общую структуру более чем в 2 раза.

Вклады системных и рентгеноскопических исследований общую структуру рентгенодиагностических процедур невелики.

За исследуемый период отмечаются тенденции роста коллективной эффективной дозы медицинского облучения населения Гомельской области и существенные изменения в самой структуре коллективной эффективной дозы.

К 2021 году наибольший вклад в коллективную эффективную дозу вносит компьютерная томография.

Вклады рентгенографических и флюорографических исследований в формирование годовой коллективной эффективной дозы к 2021 году уменьшились в 2 и 4 раза соответственно.

Доля системных и рентгеноскопических исследований в общей структуре



Рисунок 4 – Динамика средней годовой эффективной дозы медицинского облучения в расчете на рентгенологическую процедуру и на душу населения Гомельской области

коллективной эффективной дозы за счет медицинского облучения за исследуемый период изменилась незначительно.

С ростом числа высокодозного метода рентгенодиагностики – компьютерной томографии связан значительный рост средних доз медицинского облучения в расчете на одну процедуру и в расчете на одного жителя Гомельской области.

Библиографический список

1. Дозы облучения населения Гомельской области от основных источников радиационного воздействия, в том числе медицинской рентгенодиагностики / Н.Г. Власова [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2006. – № 3(9). – С. 7-18.
2. Тарутин, И.Г. Радиационная защита при медицинском облучении / И.Г. Тарутин. – Минск: Вышэйшая школа, 2005. – 335 с.
3. Международная комиссия по радиационной защите. Рекомендации 2007 г. Международной комиссии по радиационной защите: Публикация 103 МКРЗ / пер. с англ. под общей ред. М.Ф. Киселёва и Н.К. Шандалы. – М.: Изд-во ООО ПКФ «Алана», 2009.
4. Дозы облучения населения Гомельской области от медицинской рентгенодиагностики до и в начале пандемии COVID-19 / Н.Г. Власова [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2022. – № 2(28). – С. 35-40.
5. Современные уровни медицинского облучения в России / М.И. Балонов [и др.] // Радиационная гигиена. – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 67- 79.

L.N. Eventova, A.N. Mataras, N.G. Vlasova, V.V. Drobyshevskaya, A.E. Filyustin

**STRUCTURE OF X-RAY DIAGNOSTIC STUDIES AND
LEVELS OF EXPOSURE TO THE POPULATION OF THE
GOMEL REGION FOR THE PERIOD OF 2014-2021**

The analysis of the structure of X-ray diagnostic examinations and the levels of effective exposure doses to the population of the Gomel region for the period of 2014-2021 has been conducted based on data of the State Dosimetry Registry.

The dynamics of indicators from 2014 to 2021 are shown.

During the studied period there was a dominance of radiographic (51-54)% and fluorographic (40-35)% methods for examinations in the structure of X-ray diagnostic studies carried out in medical institutions of the Gomel region.

There is a trend towards an increase in the collective effective dose of medical exposure to the population of the Gomel region by 38%. The significant changes in the structure of the collective dose were observed: in 2014 radiographic examinations accounted for 50%, and by 2021 their contribution decreased up to 25%, while the contribution of computed tomography over the corresponding period increased from 15% up to 53%.

The number of X-ray procedures in medical institutions of the Gomel region in average 1,8 per capita annually during the entire observation period. The average effective dose from medical exposure per capita of the Gomel region increased by 44%.

Key words: *medical exposure, X-ray diagnostic examination, effective exposure dose, radiography, fluorography, computed tomography*

Поступила 11.03.24

УДК 612.017:612.014.4-053.2(479.25)
DOI: 10.58708/2074-2088.2024-1(31)-81-87

Т.М. Астабациян^{1,2}, Д.Б. Нижегородова²,
В. Григорян³, З. Карабекян³,
М.М. Зафранская²

ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РЕГИОНАХ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ

¹Армянский медицинский институт, Армения;

²Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь;

³НИИ физиологии имени Л. Орбели НАН, Армения

Влияние окружающей среды на функционирование иммунной системы может приводить к развитию экологически обусловленного вторичного иммунодефицитного состояния. Значимость поиска иммунологических маркеров для оценки влияния экологических факторов на здоровье детского населения может быть выражена в результатах иммунологических исследований и может показать степень влияния загрязнений окружающей среды на здоровье и состояние детского организма. В данной статье проведен анализ гуморальных факторов защиты у детей, проживающих в экологически неблагополучном Араратском районе Республики Армения. Установлено снижение концентрации IgM и IgG в слюне в сочетании с повышением уровня общего IgE и C3a компонента системы комплемента в сыворотке крови обследованных детей, что свидетельствует о проявлении экологической иммуносупрессии и может служить маркером состояния иммунной системы в условиях воздействия различных неблагоприятных факторов окружающей среды.

Ключевые слова: *детское население, экология, иммуноглобулины, иммунитет, Республика Армения*

Введение

На протяжении последних десятилетий экологическая ситуация в Армении вызывает серьезные опасения. Особенности географического положения и климатические пояса Республики Армения (РА) играют важную роль в регуляции экологической обстановки: характерными чертами Армении как горной страны, не имеющей выхода к морю, являются уязвимость экосистем, засушливый климат, активные экзогенные процессы и процессы опустынивания, и частые стихийные бедствия. Эти факторы определяют неблагоприятные последствия для Армении к нынешним и прогнозируемым последствиям изменения климата.

Основные задачи государственной экологической и социальной политики – народосбережение и природосбережение,

улучшение состояния окружающей среды и социальных условий, стратегия сохранения и укрепления здоровья населения с развитием концепции нормы в условиях изменяющейся экологической обстановки и разработка иммунологических показателей здоровья [1].

Организм ребенка – одна из наиболее чувствительных систем, отражающих изменение качества окружающей среды. Влияние окружающей среды на функционирование иммунной системы может приводить к развитию экологически обусловленного вторичного иммунодефицитного состояния. За период 2012-2018 гг. в РА установлена выраженная тенденция к росту впервые выявленной заболеваемости среди детского населения по заболеваниям крови и кроветворной системы с участием иммунных

механизмов ($R^2=0,90$) и новообразованиям ($R^2=0,77$) наряду со слабовыраженной тенденцией к увеличению заболеваемости инфекционными и паразитарными инфекциями ($R^2=0,60$) и отсутствием устойчивости к росту заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа ($R^2=0,21$) [2]. Наиболее неблагоприятные районы РА с впервые выявленной заболеваемостью среди детского населения являются регионы: Лори, Арагатсон, Гегаркуник и Сюник – заболеваемость заболеваниями крови и кроветворной системы с участием иммунных механизмов; Ереван, Армавир, Гегаркуник и Арарат – заболеваемость новообразованиями; Сюник, Гегаркуник, Лори, Ереван, Арарат, Арагатсон и Армавир – заболеваемость бронхиальной астмой; Лори и Тавуш – инфекционная заболеваемость.

Качество окружающей среды в значительной мере определяет уровень защитных сил организма человека. Это относится к широкому спектру факторов окружающей среды, как естественного, так и искусственного происхождения. На территории РА это связано с большим объемом поступлений в окружающую среду загрязнителей, низким уровнем контроля промышленных, сельскохозяйственных и бытовых отходов. Совместное действие различных по интенсивности климатических, геофизических и техногенных факторов РА накладывает свой отпечаток на состояние внутренней среды организма. Явления неспецифического иммунитета тесно связаны с общими в физиологическом плане категориями гомеостаза и резистентности. Критерии факторов неспецифического иммунитета отражают физиологическое состояние организма, его потенциальную возможность противостоять и адаптироваться к различным воздействиям внешней и внутренней среды.

Значимость поиска иммунологических маркеров для оценки влияния экологических факторов на здоровье детского населения и принятия своевременных мер по устранению негативного влияния неблагоприятных факторов на организм ребенка

может быть выражена в результатах иммунологических исследований и может показать степень влияния загрязнений окружающей среды на здоровье и состояние детского организма.

Материал и методы исследования

Основную группу исследования составили 35 практически здоровых детей (19 девочек и 16 мальчиков, средний возраст – 8,0 (6,0÷11,0) лет), проживающих в экологически неблагополучном Араратском регионе РА и наблюдающихся в Медицинском центре ИММА (г. Ереван, Республика Армения). Лабораторные исследования по определению гуморальных факторов иммунной защиты проводились на базе лаборатории иммунологии и тканевой инженерии НИИ физиологии имени Л. Орбели НАН РА.

Группу сравнения составили 16 практически здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу, которые проживали в сравнительно чистых районах Армении (курортные зоны Вайоцзорской области (Джермук), Гугаркской области и Дилижана) и по данным опроса и клинко-лабораторного обследования не имели в анамнезе признаков иммунообусловленной патологии, острых инфекций в течение 1 месяца до забора материала или клинически явных хронических заболеваний любого генеза. Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Письменное информированное добровольное согласие на проведение исследований получено от всех законных представителей детей исследуемых групп.

Материалом для исследования явилась сыворотка крови и слюна обследуемых детей.

Определение общего IgM, IgG, IgA в сыворотке крови. Концентрацию общего IgM, IgG и IgA определяли в сыворотке крови исследуемых групп детей методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя с использованием коммерческих наборов: «IgM общий-ИФА-БЕСТ» (А-8664, Вектор-

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп

Группы	Место проживания	n (% от общего числа)	Возраст, года	Пол, м/ж
Основная группа, n=35	село Армаш	12 (34,3%)	9,5 (7,7÷12,0)	4/8
	село Ерасх	2 (5,7%)	12,0 (11,5÷12,5)	2/0
	город Арташат	10 (28,5%)	6,2 (6,0÷6,8)	3/7
	село П. Севак	2 (5,7%)	10,5 (10,3÷10,8)	2/0
	село Далар	1 (2,9%)	12,0	0/2
	село Востан	3 (8,5%)	12,0 (9,5÷12,5)	2/1
	село Азатаван	2 (5,7%)	3,5 (2,8÷4,3)	1/1
	село Аревшат	1 (2,9%)	1,8	1/0
	село Варташен	1 (2,9%)	6,0	0/1
	село Баграмян	1 (2,9%)	1,8	1/0
Группа сравнения, n=16	Вайоцзорской область (Джермук)	4 (25,0%)	8,0 (7,5÷9,7)	2/2
	Гугаркская область	7 (43,8%)	6,2 (5,2÷8,5)	4/3
	город Дилижан	5 (31,2%)	11,0 (9,5÷13,0)	2/3

Примечание: результаты представлены в виде Me (25-й ÷ 75-й процентиля).

Бест, РФ), «IgG общий-ИФА-БЕСТ» (А-8662, Вектор-Бест, РФ) и «IgA общий-ИФА-БЕСТ» (А-8666, Вектор-Бест, РФ), соответственно. Результаты регистрировали на спектрофотометре Synergy H1 («BioTek», США) в двух-волновом режиме: основной фильтр – длина волны $\lambda=450$ нм, референс-фильтр – длина волны $\lambda=620$ нм.

Концентрацию общего IgE определяли в сыворотке крови исследуемых групп методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя с использованием коммерческого набора «IgE общий-ИФА-БЕСТ» (А-8660, Вектор-Бест, РФ). Чувствительность набора составляла 2,5 МЕ/мл. За нормативные значения принимались концентрации IgE в диапазоне 0-25 МЕ/мл.

Концентрацию компонента системы комплемента C3a определяли в сыворотке крови и слюне исследуемых групп методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя с использованием коммерческого набора «Human C3a ELISA Kit» (BMS2089, Invitrogen, Австрия). Чувствительность набора составляла 0,14 нг/мл. Результаты регистрировали на спектрофотометре Ф300 («Витязь», Республика Беларусь) в двух-волновом режиме: основной фильтр – длина волны $\lambda=450$ нм, референс-фильтр – длина волны $\lambda=620$ нм.

Концентрацию лизоцима определяли в сыворотке крови и слюне исследуемых групп методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя с использованием коммерческого набора: «Lysozym ELISA» (K6902, Immundiagnostik AG, Германия). Чувствительность набора составляла 0,821 нг/мл. Результаты регистрировали на спектрофотометре Synergy H1 («BioTek», США) в двух-волновом режиме: основной фильтр – длина волны $\lambda=450$ нм, референс-фильтр – длина волны $\lambda=620$ нм. За нормативные значения принимались концентрации лизоцима в сыворотке в диапазоне 690-2580 нг/мл.

Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия согласия Колмогорова-Смирнова (для непрерывного распределения); распределение признавалось нормальным при $p>0,20$. При сравнительном анализе использованы методы непараметрической статистики, Манна-Уитни U-тест для парных независимых групп. Результаты представлены в медианах (Me) и 25-й и 75-й процентилях (25÷75). Интерпретация полученных результатов осуществлялась при статистической значимости $p<0,05$.

Таблица 2 – Концентрации иммуноглобулинов в сыворотке и слюне у детей, проживающих в Араратском регионе РА

Показатель	Биоматериал	Группа 1 (1–13 лет), n=35	Группа 2 (1–6 лет), n=12	Группа 3 (7–13 лет), n=23	Группа сравнения, n=16
IgM, г/л	сыворотка	1,35 (1,08÷2,00)	1,53 (1,14÷1,91)	1,35 (1,08÷2,00)	1,75 (1,40÷1,90)
	слюна	1,22* (0,71÷2,23)	0,90** (0,71÷1,22)	2,05 (0,72÷2,40)	3,40 (2,42÷3,79)
IgG, г/л	сыворотка	8,96** (7,66÷10,34)	9,14* (8,32÷11,61)	8,89** (7,55÷10,09)	13,80 (12,70÷15,50)
	слюна	4,99* (2,13÷7,70)	3,93* (2,13÷4,88)	6,16 (2,52÷8,89)	7,38 (6,54÷9,17)
IgA, г/л	сыворотка	3,00 (2,04÷3,62)	3,06 (2,16÷3,44)	2,94 (2,03÷3,67)	2,45 (1,95÷2,96)
	слюна	4,20 (2,25÷4,20)	4,15 (1,85÷4,37)	4,20 (3,87÷4,20)	4,20 (4,00÷4,40)

Примечание: * – уровень статистический значимых различий $p < 0,05$ относительно группы сравнения; ** – уровень статистический значимых различий $p < 0,01$ относительно группы сравнения.

Результаты исследования

В таблице 2 представлены результаты концентраций иммуноглобулинов классов А, М и G в сыворотке крови и слюне детей, проживающих в экологически неблагополучном Араратском регионе РА. Наиболее выраженные изменения в концентрации изучаемых параметров выявлены в слюне. Так, установлено статистически значимое снижение IgM и IgG у обследованных детей из Араратского региона по сравнению с группой детей, проживающих в сравнительно чистых районах Армении. Следует отметить и снижение сывороточного IgG у обследованных детей ($p < 0,01$) несмотря на то, что показатели не превышали/не снижены пределы возрастной нормы.

Концентрация C3a компонента системы комплемента и IgE в сыворотке крови детей, проживающих в Араратском регионе РА, представлены в таблице 3. Проведенный анализ не выявил статистически значимых различий изучаемых показателей в возрастных группах (2-6 и 7-17 лет) обследованных детей, поэтому дальнейший анализ проводился без деления детей на возрастные группы.

У детей, проживающих в Араратском регионе, установлено резкое увеличение

концентрации C3a компонента системы комплемента в сыворотке крови при отсутствии статистически значимого различия изучаемого показателя в слюне (таблица 3).

Известно, что C3a – анафилатоксин, образуется при различных путях (классический, альтернативный, маннозосвязывающий/лектинный) активации системы комплемента, являющейся мощным гуморальным компонентом как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Биологически активные компоненты, которые образуются при активации системы комплемента, участвуют в развитии воспалительных реакций, приводят к высвобождению вазоактивных аминов из тучных клеток и базофильных гранулоцитов крови, усиливая проявление аллергических реакций. Кроме того, C3a выступает в роли хемотаксического фактора, активируя дегрануляцию нейтрофилов и стимулируя продукцию лейкотриенов. Результаты, полученные на экспериментальных моделях аллергического ринита и аллергической астмы, предполагают, что продукты расщепления комплемента, C3a и C5a, и активация их соответствующих рецепторов на антигенпредставляющих клетках регули-

Таблица 3 – Концентрация С3а компонента системы комплемента и IgE в сыворотке крови детей, проживающих в Араратском регионе РА

Группы	Исследуемые показатели		
	С3а, нг/мл		IgE, МЕ/мл
	Сыворотка	Слюна	
Исследуемая группа (n=35)	21200,0 (14100,0÷27000,0)	11,0 (3,0÷158,0)	56,9 (18,6÷127,4)
Группа сравнения (n=16)	6300,0 (5900,0÷9725,0)	65,8 (3,0÷213,0)	14,0 (3,5÷69,5)
p	0,004	0,38	0,02

Примечание: p – уровень статистически значимых различий относительно группы сравнения

руют развитие иммунитета со стороны Th2 и Th17 субпопуляций [3-5].

С другой стороны, появляется все больше доказательств связи комплемента, продуцируемого эндотелиальными клетками и/или канальцевыми клетками, с патогенезом ишемически-реперфузионного повреждения почек и прогрессирующего фиброза почек [6].

Наряду с этим у детей исследуемой группы установлено статистически значимое увеличение концентрации IgE в сыворотке крови (таблица 3). Причем, у 34,3% детей, проживающих в Араратском регионе, регистрировалась сывороточная концентрация IgE свыше 100 МЕ/мл и медиана составила 151,1 (124,0÷254,1) МЕ/мл, что может свидетельствовать о высокой вероятности развития атопического заболевания.

По данным ряда авторов результаты исследований состояния иммунной системы у населения экологически неблагоприятных районов проживания свидетельствуют о том, что техногенное загрязнение окружающей среды формирует иммунодефицитные состояния с риском развития аллергопатологии [7]. Перспективными методическими подходами к управлению рисками является научное обоснование эколого-валеологической реабилитации населения и разработка технологии скрининговых, легко доступных методов прогноза эколого-ассоциированных иммунопатологических заболеваний.

Для подбора оптимального алгоритма скрининга и мониторинга аллергопатологии среди детского населения, проживающего в экологически неблагоприятных регионах РА, изучены и обобщены результаты проспективных научных исследований [8, 9].

Алгоритм включает 4 этапа исследования, на каждом из которых предполагается анализ полученных результатов и установление целесообразности проведения последующих действий (рисунок 1).

Первый этап предлагаемого алгоритма включает забор биоматериала (периферической крови) для последующего определения в сыворотке обследуемого уровней общего IgE и компонента системы комплемента С3а, представляющего собой анафилотоксин. Второй этап заключается в идентификации лабораторных проявлений аллергии на основе полученных результатов уровней IgE и С3а. Установление факта наличия повышенных сывороточных концентраций IgE (>25 МЕ/мл) и С3а (>10000 нг/мл) обуславливает направление дальнейшего поиска групповых и индивидуальных аллергенов на третьем этапе. На четвертом этапе проводят постановку лабораторного диагноза аллергии с направлением на консультацию и обследование у аллерголога для выявления причин развития гиперчувствительности немедленного типа в районах проживания детского населения. Каждый этап подразумевает возможность достижения результата, достаточного для выявления причинно-значимого триггера аллергических реакций.

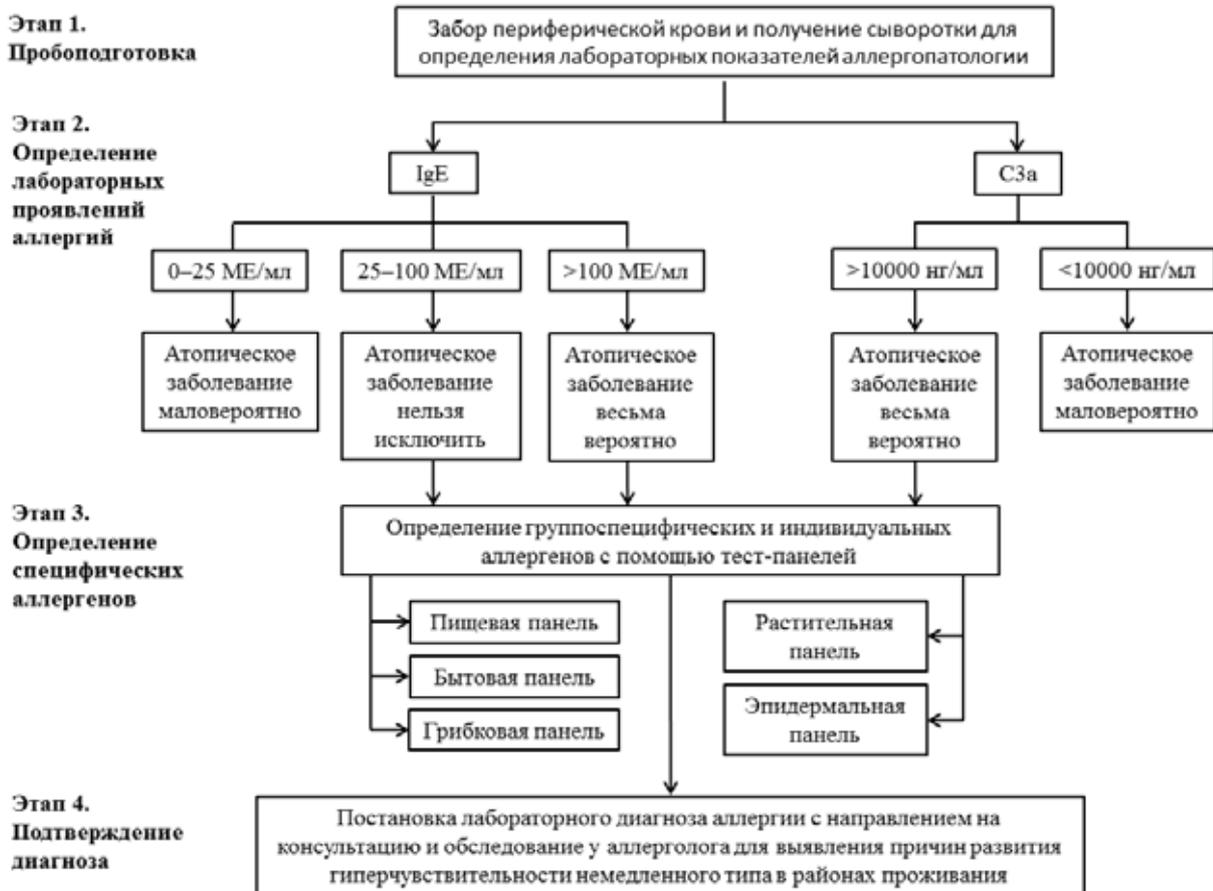


Рисунок 1 – Алгоритм скрининга и мониторинга аллергопатологии среди детского населения, проживающего в экологически неблагоприятных регионах РА

Заключение

Таким образом, снижение концентрации IgM и IgG в слюне в сочетании с повышением уровня общего IgE и С3а компонента системы комплемента в сыворотке крови детей Араратского региона свидетельствует о проявлении экологической иммуносупрессии и может служить маркером состояния иммунной системы в условиях воздействия различных неблагоприятных факторов окружающей среды. Определение общего IgE и С3а компонента системы комплемента может быть рекомендовано для скрининга и мониторинга аллергопатологии среди детского населения РА.

Библиографический список

1. Черешнев, В.А. Экология. Иммуитет. Здоровье / В.А. Черешнев. – СПб.: СПбГУП, 2016. – 32 с., ил. – (Избранные лекции Университета; Вып. 173).
2. Астабациян, Т.М. Анализ заболеваемости детского населения в Армении / Т.М. Астабациян //

Медицинская наука Армении. – 2021. – Т. LXI, №2. – С. 102-118.

3. Laumonnier, Y. The role of complement in the diagnosis and management of allergic rhinitis and allergic asthma / Y. Laumonnier, I. Schmutte, J. Köhl // Curr Allergy Asthma Rep. – 2011. – Vol. 11, no. 2. – P. 122-130.
4. Wills-Karp, M. New insights into the role of the complement pathway in allergy and asthma / M. Wills-Karp, J. Koehl // Curr Allergy Asthma Rep. – 2005. – Vol. 5, no. 5. – P. 362-369.
5. Mast cells and complement system: Ancient interactions between components of innate immunity / D. Elich [et al.] // Allergy. 2020 – Vol. 75, no. 11. – P. 2818-2828.
6. Mathern, D.R. Molecules great and small: the complement system / D.R. Mathern, P.S. Heeger // Clin J Am Soc Nephrol. 2015 – Vol. 10, no. 9. – P. 1636-1650.
7. Риск развития иммунодефицитных состояний и аллергопатологии у населения экологически неблагополучных регионов Республики Казахстан / М.А. Галиева [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2017. – №4. – С. 430-433.
8. Электронный ресурс: http://energo-cis.ru/wyswyg/file/rgos/rgos_20170912/Приложение 5.

Проект аналитического обзора 18.09.2017.pdf. – тей / Л.С. Намазова-Баранова, [и др.] // Вестник
Дата доступа: 23.07.2019. РАМН. – 2017. – Т. 72, № 1. – С. 33-41.
9. Особенности диагностики аллергии у де-

**T.M. Astabatsyan, D.B. Nizheharodava, V. Grigoryan,
Z. Karabekyan, M.M. Zafranskaya**

**HUMORAL FACTORS OF IMMUNITY IN CHILDREN
LIVING IN ECOLOGICALLY UNFAVORABLE
REGIONS IN THE REPUBLIC OF ARMENIA**

The influence of the environment on the immune system function can lead to the development of an environmentally conditioned secondary immunodeficiency. The importance of searching for immunological markers to assess the impact of environmental factors on the health of the child population can be expressed in the results of immunological studies and can show the degree of influence of environmental pollution on the child's health and condition. This article analyzes the humoral immune factors in children living in the ecologically disadvantaged Ararat region of the Republic of Armenia. A decrease of the IgM and IgG concentrations in saliva was found in combination with an increase of the total IgE and C3a component of the complement system levels in the blood serum of the examined children, which indicates the manifestation of environmental immunosuppression and can serve as a marker of the state of the immune system under the influence of various adverse environmental factors.

Key words: *child population, ecology, immunoglobulins, immunity, Republic of Armenia*

Поступила 05.03.24

УДК 616.98:578.834.1:616.89-
008.441:504.75
DOI: 10.58708/2074-2088.2024-1(31)-88-94

В.И. Бронский¹, С.В. Толканец¹,
К.В. Бронская², Е.Н. Гаврилюк²

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ С ПОЗИЦИИ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ПСИХИАТРИИ

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь;

²ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Обследованы 126 амбулаторных пациента. В январе-июне 2023 года – 29 человек с постковидным синдромом. В январе-июне 2022 года 47 человек – тревожных пациентов с признаками ковидной фобии и 50 человек с нервно-психическими расстройствами, заболевших ещё до пандемии COVID-19. Исследование проведено по методологии экологической психиатрии с использованием авторской квантифицированной карты, включающей: социально-демографический, анамнестический разделы, определение восприятия социально-средовых факторов, клинический раздел с оценкой психического статуса по МКБ-10 и психофизиологических показателей – тревожности и вегетативного обеспечения. Общее для всех групп – 2/3 женщины, перенесшие коронавирусную инфекцию, в основном, в лёгкой форме. В результате исследования установлена преимущественно психогенная этиология постковидного синдрома, с ведущими расстройствами тревожного спектра. Продолжительная экспозиция тревоги обуславливает органическую трансформацию с нарастанием когнитивных дисфункций, церебрастении и формированием психосоматической патологии. В основе когнитивного диссонанса наблюдается склонность к снижению восприятия опасности коронавирусной инфекции при наличии признаков ковидной фобии, что составляет сущность феномена. Феномен снижения восприятия фактора коронавирусной инфекции влияет на ослабление вакцинальной мотивации. Учет клинических, личностно-типологических характеристик и особенностей восприятия окружения дает основания для направленной профилактики, психокоррекции и реабилитации.

Ключевые слова: *постковидный синдром, ковидная фобия, методология экологической психиатрии, тревожные расстройства, феномен снижения восприятия фактора коронавирусной инфекции*

Введение

Критерии постковидного синдрома определены ВОЗ достаточно четко, что нашло отражение в МКБ-10 под кодом U09.9 [1]. Критерии включают три основных кластера симптомов: 1 – постоянная усталость с телесными болями с перепадами настроения, 2 – когнитивные нарушения; 3 – продолжающиеся респираторные проблемы. В работе, основанной на исследовании 1,2 млн. чел., установлено, что 90% людей с постковидным синдромом не болели COVID-19 в тяжелой форме и в 2 раза чаще среди них встречаются женщины [2].

Пандемии COVID-19 ВОЗ присвоена категория чрезвычайной ситуации с вытекающими отсюда мерами защиты, с ограничением передвижений и закрытием границ, масочно-перчаточным режимом, прививками, угрозой заражения, с отягощением утратой близких и т. д. Все это резко меняет социальную экологию, адаптацию, и, в конечном счете, обуславливает социально-стрессовые расстройства и позволяет рассматривать их в категориях экологической психиатрии. Постоянно нагнетаемый тревожный информационный фон с повторением негативных фактов и повышенным

психологическим давлением, введение режима самоизоляции вызвали всплеск психических расстройств у населения, что подтверждается постоянно обновляющимися данными из Китая, Италии и США [3].

Известно, что экстремальные ситуации порождают напряжение в обществе и социально-стрессовые расстройства [4]. Изучение социально-стрессовой проблематики концептуально решается методологией экологической психиатрии, созданной на материале чернобыльской чрезвычайной ситуации [5, 6]. Вопреки ожиданиям, для населения ионизирующее излучение оказалось в диапазоне субпорогового без радиационных энцефалопатий, как у ликвидаторов с острой лучевой болезнью [7]. Основным патогенным фактором оказалась психически опосредованная угроза неблагополучия, информационное воздействие на массовое сознание, страх, породивший широкий спектр главным образом, тревожных расстройств. Продолжительная экспозиция тревоги трансформировалась в аффективные расстройства и психосоматические заболевания, прежде всего, сердечно-сосудистые [8].

Применение нами методологии экологической психиатрии и анализ выявленной патологии при пандемии показали преимущественно психореактивный генез нарушений с преобладанием расстройств тревожного спектра [9]. В наибольшей степени это проявилось в основной группе у пациентов с тревожно-мнительным преморбидом, обостренным отношением к угрозе заражения, сравнительно с группой с пограничными нервно-психическими расстройствами (заболевшие до пандемии). Среди факторов социальной экологии установлен факт снижения восприятия обследованными группами фактора коронавирусной инфекции, что диссонирует с тревожным характером расстройств и опасениями заболеть (ковидная фобия). В трех группах пациентов наблюдается снижение приверженности к прививкам. Для сравнения оценивались адаптация и здоровье людей, занимающихся физическим оздоровлением (контроль-

ная группа), которая по всем изучаемым параметрам оказалась самой благополучной. 75% имеют высшее образование, адекватно воспринимают фактор коронавирусной инфекции (пятое ранговое место), среди них отсутствуют актуальные нервно-психические расстройства и соматические заболевания, параметры тревожности и вегетативного обеспечения находятся в нормальном диапазоне и определяется их высокая приверженность прививкам.

В работе российских авторов по постковидному синдрому утверждается о прямом воздействии на головной мозг вируса COVID-19 с картиной менингоэнцефалита (тромбоваскулит), и/или иммуно-опосредованном, с развитием «неврологической симптоматики» практически у всех респондентов [10]. Рассматриваемые симптомы: бессонница, сонливость, нарушение ритма сна и бодрствования, необычные и яркие сны, депрессия, головная боль, редкие симптомы панических атак, ощущения вибрации в голове и груди, сложности с концентрацией внимания и другие когнитивные нарушения – отражают психопатологический уровень расстройств. Наряду с этим отмечаются следующие вегетативные симптомы: слабость, повышение температуры, потливость, респираторная симптоматика.

В отсутствие прямых клинических исследований в большинстве работ, выполненных в он-лайн режиме, не учитывается обширная стрессовая и ятрогенная проблематика, и в особенности массивная при чрезвычайных ситуациях, а также большая подверженность этому женщин как эмоционально лабильного контингента, и наиболее уязвимо к угрозе неблагополучия.

В ряде работ встречается разработка клинических особенностей постковидного синдрома [11, 12, 13]. Но публикаций с оценкой реакций на пандемическую угрозу и отношение к прививкам на личностно-типологическом уровне нами не обнаружено.

В настоящее время на первый план выступили отставленные эффекты, названные постковидным синдромом. В многочисленных публикациях, основанных на он-лайн

исследованиях и отсутствии прямых клинических данных, патогенетические представления, необходимые для лечения, носят общий и гипотетический характер. Не учитывается природа информационно-психологического воздействия, психологически опосредованная угроза пандемии благополучию жизни и здоровью, обостренное восприятие населением фактора коронавирусной инфекции. Не используется опыт изучения чрезвычайной ситуации, связанной с чернобыльской катастрофой. Отсюда актуальность настоящего исследования.

Цель работы: Анализ постковидного синдрома с помощью методологии экологической психиатрии для уточнения его этиопатогенеза.

Материал и методы исследования

Обследованы 126 амбулаторных пациентов. Выделены три группы: группа с постковидным синдромом (ПКС) обследована в январе-июне 2023 года и две группы сравнения (обследованы в январь-июнь 2022 года): тревожные пациенты с признаками ковидной фобии (КФ), обратившиеся к психотерапевту ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» с предположением у себя последствий коронавирусной инфекции и пациенты с нервно-психическими расстройствами (НПР), наблюдаемые психотерапевтом в консультативной группе, заболевшие до пандемии COVID-19.

Обследовано 29 амбулаторных больных с ПКС, наблюдающихся у терапевтов в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Все пациенты осмотрены психотерапевтом. У четырех из них диагноз постковидного синдрома согласно критериям МКБ-10 не подтвердился. Мужчин – 5, женщин – 24; средний возраст составил 49 лет (27-75 лет). Коронавирусную инфекцию в средней тяжести перенесли 44%, в легкой форме – 56%.

Группу КФ составили 47 человек, средний возраст 42 года (20-74 года), мужчин – 11, женщин – 36. 36% перенесли корона-

вирусную инфекцию в средней степени тяжести, 64% – в легкой степени.

Группа НПР – 50 человек, средний возраст – 48 лет (20-81 год), мужчин – 14, женщин – 36. Коронавирусную инфекцию в средней степени тяжести перенесли 24% обследованных, в легкой форме – 76%.

Особенностью исследования является то, что жизнь населения протекает не в спокойной, нейтральной ситуации, а протекает в условиях социальной депривации, информационно-психологического давления. С этой целью предпринято изучение восприятия социальной обстановки посредством ранжирования факторов окружения, с предположением, что наиболее значимые из них влияют на адаптацию населения, в особенности в чрезвычайных ситуациях. Соответственно, изучение восприятия социально-средовых факторов важно для определения этиологии постковидного синдрома.

Исследование заключалось в использовании методологии экологической психиатрии, предусматривало заполнение авторской квантифицированной карты, включающей разделы: социально-демографический; анамнестический; клинический с верификацией по критериям МКБ-10 с выделением синдромальной структуры; восприятие социально-средовых факторов; психометрическую оценку тревожности по GAD-7 [14] и вегетативного обеспечения [15]; отношение к вакцинации от COVID-19. Использовался метод статистического анализа с определением *t* критерия Стьюдента и точного критерия Фишера.

Результаты исследования

В результате социально-демографических и анамнестических показателей выявлено, что в выделенных нами группах преобладают женщины и пациенты, перенесшие COVID-19 преимущественно в легкой степени тяжести, что соответствует данным литературы по постковидному синдрому [2].

Изучение восприятия социально-средовых факторов важно для определения этиологии постковидного синдрома. Анализ

восприятия социально-средовых факторов показал (рисунок 1), что фактор коронавирусной инфекции во всех рассматриваемых группах находится на третьем ранговом месте, в ПКС среднее его значение несколько ниже, вероятно из-за снижения внимания к нему во времени (группа ПКС обследована позже групп КФ и НПР). В сравнении с литературными данными, физически здоровые лица (группа контроля, обследованная в 2022 году), в отличие от пациентов трех групп, адекватно оценивают риски, фактор коронавирусной инфекции ставят на высшее ранговое место [8].

Другие факторы можно объединить социальным и социально-психологическим содержанием. При этом социально-экономический и материальный факторы в среднем были выше остальных, приближаясь к 4-му рангу. В группе с ПКС первое место занимает семейно-бытовой фактор. Последнее можно интерпретировать в контексте внутренней, семейной консолидации в социально-депримированной ситуации.

Резюмируя отношение к восприятию социально-средовых факторов, можно говорить о нивелировании значимости фактора коронавирусной инфекции в сознании у обследуемых пациентов, что диссонирует с реальной опасностью инфекции, особенно в группе КФ, имеющей признаки коронафобии.

Нозологическая характеристика группы с ПКС.

Пациенты, страдающие невротическими и соматоформными расстройствами, составили 48% случаев. Больные с органическими психическими (тревожно-депрессивными) расстройствами составили 52%. Численность пациентов с тревожными расстройствами совпадает с таковой в группе КФ (48% и 46%), отражая патологический характер адаптации стрессового происхождения. Сравнительно с группой НПР, в группе ПКС меньше случаев с клинически оформленной депрессией (4% против 26% в НПР). Выявлена органическая неврозоподобная симптоматика у 52% в сравнении с КФ – 8% ($p < 0,05$), НПР – 22%

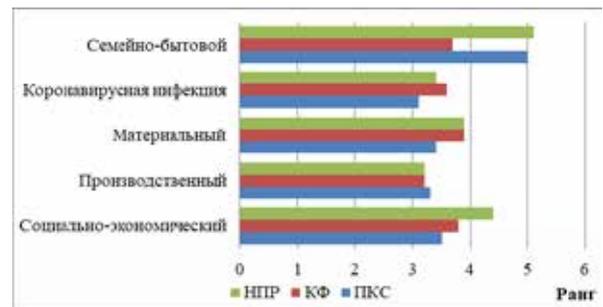


Рисунок 1 – Ранжированное восприятие внешне-средовых и социальных факторов в группах (М)

($p < 0,05$). Выявлено преобладание церебро-органической патологии в группе ПКС.

На рисунке 2 показана синдромальная психопатологическая характеристика в группах. Синдромальные характеристики в ПКС: тревожный – 40%, астенический – 48%, депрессивный – 4%, сопутствующие когнитивные дисфункции у 21% обследованных. Уровень тревожных синдромов немногим уступает таковым в КФ (61%), в НПР – 52%. Клинически очерченные депрессивные симптомы в группе с ПКС – 4% существенно уступают аналогичным в группе НПР – 30% ($p < 0,05$). Последнее обусловлено хронизацией расстройств, депрессивной трансформацией тревоги, проводимым лечением. Существенной синдромальной особенностью группы ПКС является нарастание численности когнитивных нарушений 21% против 4% ($p < 0,05$) в группе НПР, что объясняется церебро-органическим генезом расстройств. Отдельно следует отметить астенический синдром в ПКС, по частоте встречаемости

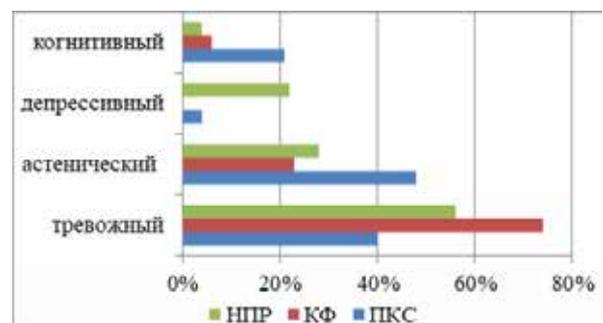


Рисунок 2 – Синдромальная психопатологическая характеристика в группах

он занимает 1 место, что связано с ростом органической патологии и согласуется с основными критериями ВОЗ [1, 2].

Актуальная соматическая патология присутствует у 80% в группе с ПКС, 51% в КФ, 28% в НПР (в ПКС значимо выше по сравнению с КФ и НПР, $p < 0,05$), и представлена главным образом артериальной гипертензией и сахарным диабетом.

Анализ психометрических параметров представлен в таблице.

Степень вегетативной дисфункции в группе с ПКС составила 38,3 балла, что существенно превышает нормативный порог в 15 баллов, выше, чем в НПР (27 баллов, $p < 0,05$) и сопоставимо с уровнем показателя в КФ (42 балла). Уровень тревожности в группе с ПКС составил 9,7 балла, что соответствует среднему уровню тревожности, и сопоставим с таковым в КФ (10 баллов), что согласуется с клиникой тревожных расстройств.

Во всех группах снижена приверженность прививкам. В большей мере это отмечается в группах КФ (58%) и ПКС (53%), с преобладанием в группе невакцинированных женщин с невысоким образовательным уровнем и тревожными расстройствами.

4 пациента, у которых не был подтвержден психотерапевтом диагноз постковидного синдрома, женщины, средний возраст 37 лет (24-59 лет). Ковидная инфекция в легкой степени перенесена 75%, в средней степени тяжести – 25%. В этой группе при оценке социально-средовых факторов выявлено снижение восприятия фактора коронавирусной инфекции до 2,5 баллов. В клинике у 2 человек реактивные тревожные расстройства, у 2 – органические. У всех регистрируется тревожный синдром. Тревожность (12,5 против 9,7 баллов в группе с ПКС) и вегетативная дисфункция (42 против 38,3) выше, чем в группе с диагностированным постковидным расстройством. У всех присутствует соматическая патология: АГ у 2 человек, АИТ и бронхиальная астма. Половина из них не вакцинировались от COVID-19. Эта подгруппа тяжелее, за счет перекрывания

Таблица – Шкала вегетативной дисфункции и тревожности (баллы, $M \pm m$)

Группы	Шкалы	
	Вегетативная дисфункция	Тревожность
ПКС	38,3 ± 3,5	9,7 ± 1,3
КФ	42 ± 2,0	10 ± 0,7
НПР	27,0 ± 2,91	7,8 ± 0,69

соматовегетативных симптомов актуальной соматической патологии.

Заключение

Методология экологической психиатрии для уточнения этиопатогенеза постковидного синдрома на примере трех групп пациентов позволила определить влияние резко изменившейся социальной экологии на патологический характер адаптации в период пандемии COVID-19. При рассмотрении патогенеза постковидного синдрома важно учитывать: преобладание женщин, перенесших COVID-189 в нетяжелой форме, а также критерии диагностики, имеющие отношение к психопатологии и вегетативным нарушениям.

Клинический анализ критериев выделения постковидного синдрома позволил сформулировать его психопатологическое содержание. Выявлен отставленный либо персистирующий характер астенических, вегетативных, невротоподобных, аффективных расстройств и, в итоге, когнитивных нарушений.

С учетом клинических характеристик, преобладания тревожных симптомов в группах в формате социально-стрессовых расстройств и сопряженных с ними клинико-физиологических параметров, органического тренда в динамике представляется возможным рассматривать преимущественно психогенный стрессовый генез постковидного синдрома.

Общим для трех исследованных групп является преобладание тревожных расстройств с нарастанием органических вариантов тревоги в группе с постковидным синдромом. В связи с большей продолжительностью заболевания в этой группе наблюдается психоорганическая трансформация, что

сопровождается повышением численности астенических и когнитивных нарушений. Это согласуется с увеличением численности гипертонической болезни и сахарного диабета. Полученные данные свидетельствуют об общих патогенетических путях, различающихся по времени, стрессового воздействия. Вследствие этого, выделенные группы могут рассматриваться как этапы развития постковидного синдрома.

Низкая оценка фактора коронавирусной инфекции в трех группах при имеющейся тревоге парадоксальным образом противоречит тревожной модели поведения, что определяет ее как феномен.

Феномен снижения восприятия фактора коронавирусной инфекции через формирование когнитивных нарушений, может обсуждаться как одна из причин снижения приверженности к прививкам.

В планировании построения профилактических и реабилитационных программ следует учитывать опыт успешной адаптации группы контроля (см. введение), с направленной психокоррекцией на всех этапах работы, физическим оздоровлением, формированием адекватного отношения к самооценке болезни и позитивной вакцинальной мотивацией.

Библиографический список

1. Всемирная организация здравоохранения. МКБ-10: Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: 10-й пересмотр: Том 1: Часть 2. Всемирная организация здравоохранения, 1995. Доступно по: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/87721>.
2. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021 Global Burden of Disease Long COVID Collaborators JAMA. – 2022 – №328(16). – P. 1604-1615.
3. Xiang, Y-T. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed / Y.-T. Xiang [et al.] // The Lancet Psychiatry. – 2020. – №7(3). – P.228-229.
4. Александровский, Ю.А. Социально-стрессовые расстройства / Ю.А. Александровский // Российский медицинский журнал. – 1996. – №3 (11). – С. 689-694.
5. Семке, В.Я. Экологическая психиатрия: настоящее и будущее / В.Я. Семке // Социальная и клиническая психиатрия. – 1992. – 3. – С.5-19.
6. Краснов, В.Н. Организационные и методологические проблемы экологической психиатрии / В.Н. Краснов // Клинические и организационные вопросы пограничной психиатрии: материалы республиканской научно-практической конференции. Кисловодск, 5-7 октября 1994. Москва – Ставрополь. – 1994. – С.235-237.
7. Гуськова, А.К. Радиация и мозг человека / А.К. Гуськова // Междунар. конф. «Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы». – Киев, 1995. – С. 22.
8. Бронский, В.И. Приспособительные психофизиологические механизмы и психосоматическое здоровье критических групп населения на радиоактивно загрязнённых территориях / В.И. Бронский / Гомель: ИММС НАНБ, 1999. – 182 с.
9. Методология экологической психиатрии в изучении стресса, ассоциированного с COVID-19 / В.И. Бронский [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2024. – № 1(122). – С. 51-60.
10. Воробьев, П.А. Постковидный синдром: образ болезни, концепция патогенеза и классификация / П.А. Воробьев, А.П. Воробьев, Л.С. Краснова // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2021. – №5-6. – С. 3-10.
11. Осколкова, С.Н. Амбулаторные случаи психических нарушений в период к коронавирусной эпидемии COVID-19 / С.Н. Осколкова // Психиатрия. – 2020. – №18(3). – С.49-57.
12. Исследование взаимосвязи социально-демографических характеристик и индивидуального опыта пандемии COVID-19 с отношением к вакцинации для определения мишеней психосоциальных интервенций / А.И. Васильева [и др.] // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2021. – №55(2). – С. 27-36.
13. Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection / T. Thaweethai [et al.] // JAMA. – 2023. – №329(22). – P. 1934-1946.
14. Опросник ГТР-7 (GAD-7) и рекомендации WFSBP по терапии генерализованного тревожного расстройства // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. – 2013. – №2. – С.78-85.
15. Вейн, А.М. Вегетативная дистония / А.М. Вейн, Н.А. Яковлев, Т.А. Слюсарь. – Москва, 1996. – 373 с.

V.I. Bronsky, S.V. Tolkanets, K.V. Bronskaya, E.N. Gavrilyuk
POST-COVID SYNDROME FROM THE PERSPECTIVE
OF ENVIRONMENTAL PSYCHIATRY

126 outpatients were examined. In January-June 2023 – 29 people with post-Covid syndrome. In January-June 2022 – 47 people were anxious patients with signs of Covid phobia and 50 people with neuropsychiatric disorders who fell ill even before the COVID-19 pandemic. The study was conducted according to the methodology in environmental psychiatry using the author's quantified map, including: socio-demographic, anamnestic sections, determination of the perception of socio-environmental factors, a clinical section with assessment of mental status according to ICD-10 and psychophysiological indicators – anxiety and vegetative support. What is common to all groups is that 2/3 of women have had a coronavirus infection, mostly in a mild form. As a result of the study, the predominantly psychogenic etiology of post-Covid syndrome was established, with leading anxiety spectrum disorders. Long-term exposure to anxiety causes organic transformation with an increase in cognitive dysfunction, cerebraesthesia and the formation of psychosomatic pathology. At the basis of cognitive dissonance, there is a tendency to reduce the perception of the danger of coronavirus infection, in the presence of signs of Covid phobia, which is the essence of the phenomenon. The phenomenon of decreased perception of the coronavirus infection factor affects the weakening of vaccine motivation. Taking into account clinical, personality-typological characteristics and peculiarities of perception of the environment provides grounds for targeted prevention, psychocorrection and rehabilitation.

Key words: *post-Covid syndrome, Covid phobia, methodology in environmental psychiatry, anxiety disorders, phenomenon of decreased perception of the coronavirus infection factor*

Поступила 29.03.24

АЛГОРИТМ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ ПАРАЦИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОНФОКАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ МИКРОСКОПИИ

¹ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь;

²УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

Проанализирована информативность метода конфокальной лазерной микроскопии (КЛМ) для диагностики патологии паращитовидной железы (ПЩЖ) (аденома/гиперплазия) у 30 пациентов, у которых имелись основные клинико-лабораторные признаки гиперпаратиреоза. Патология ПЩЖ была окончательно верифицирована гистологическим методом, на основании наличия в биоптатах фолликулоподобных структур, отсутствия клеток стромального жира, отсутствия выраженных соединительнотканых перегородок. Оценка чувствительности КЛМ выполняли в сравнении с методами УЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфии с ^{99m}Tc-sestamibi. КЛМ показала наиболее высокую диагностическую точность для выявления патологии ПЩЖ с установлением полного комплекса патогномичных критериев в 76,7% случаев ($\chi^2=74,051$, $p<0,001$). Преимущество КЛМ доказывалось отсутствием ложноотрицательных результатов, тогда как при УЗИ, сцинтиграфии, КТ и МРТ их частота составила 6,7%, 3,4%, 25,0% и 15,8%, соответственно. Комплексный подход к инструментальной диагностике патологии ПЩЖ с целью последующего оперативного лечения отражен в разработанном алгоритме. Для обеспечения точной топической диагностики с определением морфологической структуры патологических образований ПЩЖ методом КЛМ во время выполнения хирургического вмешательства разработана компьютерная программа «Гиперпаратиреоз» (свидетельство о регистрации №1377 от 31.12.2020 г.).

Ключевые слова: топическая диагностика, паращитовидные железы, конфокальная лазерная микроскопия, алгоритм диагностики

Введение

Концепция хирургического лечения пациентов с патологией паращитовидных желез (ПЩЖ) (аденома/гиперплазия) основана на точной топической диагностике. Это даёт возможность не только правильно выбрать методику хирургического вмешательства, но и оценить полноту выполненной операции. Методы топической диагностики измененных ПЩЖ разделяют на предоперационные – неинвазивные и инвазивные, и методы интраоперационной диагностики [1]. Накопление данных о достоинствах и недостатках различных диагностических методик привело к их регламентации. В значительной степени это коснулось ультразвукового ис-

следования (УЗИ) и сцинтиграфии. В настоящее время многие авторы подчеркивают, что основной проблемой УЗИ является значительное количество случаев как ложноположительных, так и ложноотрицательных заключений. Так, по данным литературы, чувствительность УЗИ при патологии ПЩЖ составляет от 22 до 82%. Необходимо признать, что УЗИ в США и Европе не используется для выявления патологически измененных ПЩЖ при гиперпаратиреозе [2, 3]. Вместе с тем, несмотря на недостатки УЗИ, в СНГ это наиболее доступный и используемый метод диагностики патологии ПЩЖ и единственный диагностический метод, который применяется в режиме скрининга.

УЗИ используется при осмотре пациентов с патологией органов шеи: щитовидной железы, лимфоузлов, пищевода, сосудов; при топической диагностике с установленными гиперкальциемией и повышенными уровнями паратиреоидного гормона, а также в предоперационном периоде на этапе выбора метода операции, интраоперационно, и в послеоперационном периоде [4]. Чувствительность сцинтиграфии обратно пропорциональна количеству изменённых ПЩЖ. При солитарной аденоме ПЩЖ она составляет 62-90%, а при множественном поражении – 15-39% [5]. В большинстве случаев множественного поражения при сцинтиграфии выявляют одну из изменённых ПЩЖ – как правило, самую крупную. Другие ПЩЖ визуализируются хуже. Ложноотрицательный результат может явиться причиной выбора неверной хирургической тактики с последующим неизбежным рецидивом гиперпаратиреоза [6]. По данным последних публикаций, лучшие результаты даёт совместное использование нескольких методик: сцинтиграфии с ^{99m}Tc-sestamibi, УЗИ, магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронно-эмиссионной томографии, компьютерной томографии (КТ) и других, что существенно повышает точность топической диагностики патологии ПЩЖ. Поэтому большинство современных лечебно-диагностических алгоритмов при заболеваниях ПЩЖ, особенно при выборе вариантов хирургического пособия, представляют собой ступенчатые структуры, ориентированные в первую очередь на лечебные учреждения, хорошо оснащенные оборудованием и имеющие подготовленных высококвалифицированных специалистов [1].

Наряду с методами радиоизотопной диагностики и УЗИ, для уточнения локализации изменённых ПЩЖ используется КТ средостения и шеи, которая является объективным методом обнаружения увеличенных ПЩЖ при их ортотопической локализации. Кроме того, КТ более информативный, чем УЗИ, метод топической диагностики эктопии и аденом, и гиперплазированных ПЩЖ в областях, труднодоступных для УЗИ. Преимуществом КТ является

то, что в ходе исследования удается получить наиболее полную информацию не только об изучаемом органе и взаимоотношениях патологического процесса с окружающими тканями, но и о состоянии близлежащих органов. В настоящее время КТ шеи является составной частью большинства протоколов обследования пациентов с первичным гиперпаратиреозом [7]. При МРТ доступна для исследования область верхней апертуры грудной клетки, меньше трудностей вызывает наличие лигатур. На T1-взвешенных изображениях увеличенные новообразования ПЩЖ демонстрируют большую плотность. Чувствительность МРТ в обнаружении эктопированных ПЩЖ при персистенции первичного гиперпаратиреоза составляет около 79%; возможности диагностики ортотопически расположенных ПЩЖ ниже, чувствительность составляет примерно 59% [8].

Из методов интраоперационной топической диагностики патологии ПЩЖ обращает на себя внимание конфокальная лазерная микроскопия (КЛМ), основанная на способности тканей к флюоресценции при облучении их лазером с длиной волны 488 нм. КЛМ – неинвазивная методика, позволяющая в режиме реального времени получать микроскопические изображения органов и тканей в высоком разрешении, приближенном к традиционной световой микроскопии. Основным преимуществом КЛМ перед световой микроскопией является возможность исследования препарата значительной толщины без выполнения микротомных срезов и фиксации, а также оценки тканей *in vivo*. В настоящее время определены критерии эндомикроскопической картины при патологии паращитовидных желез. Также было установлено, что КЛМ при интраоперационной дифференциальной диагностике патологии и нормы ПЩЖ обладает диагностическими критериями, сопоставимыми с гистологическим исследованием [9].

Цель исследования: на основе результатов оценки информативности различных инструментальных методов исследования разработать комплексный алгоритм топической

ческой диагностики патологии ПЩЖ (аденома/гиперплазия).

Материал и методы исследования

Проанализирована информативность метода КЛМ для диагностики патологии ПЩЖ (аденома/гиперплазия) у 30 пациентов, у которых имелись основные клинико-лабораторные признаки гиперпаратиреоза: синдром поражения скелета, синдром уролитиаза, повышение уровня кальция и паратиреоидного гормона, а также другие характерные метаболические нарушения (уровень маркеров резорбции кости, неорганического фосфора, витамина Д). Патология ПЩЖ была окончательно верифицирована гистологическим методом, на основании наличия в биоптатах морфологических критериев: фолликулоподобные структуры, отсутствие клеток стромального жира, отсутствие выраженных соединительнотканых перегородок, полный перечень которых выявлялся во всех случаях аденомы ПЩЖ. В случае обнаружения аналогичных признаков при проведении КЛМ новообразование ПЩЖ считалось патологическим. Оценка чувствительности КЛМ выполняли в сравнении с другими инструментальными методами, используемыми, в том числе, для топической диагностики патологии ПЩЖ – УЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфии с ^{99m}Tc -sestamibi. При оценке УЗИ шеи учитывали основные сонографические критерии – наличие гиперэхогенного образования, симптом артериальной дуги, кровоснабжение опухоли в дуплексе. Для сцинтиграфии в характерные критерии аденомы включены: новообразование с высокой интенсивностью накапливающее контраст в первую фазу исследования, с сохранением накопления во вторую фазу. Характерными признаками аденомы ПЩЖ при МРТ, которое было выполнено у 19 пациентов, считалось наличие округлого образования с сигналом высокой интенсивности и неоднородность его структуры при усилении гадолинием. При КТ-ангиографии (выполнено у 8 пациентов) патологически изменённая паращитовидная опухоль выглядела

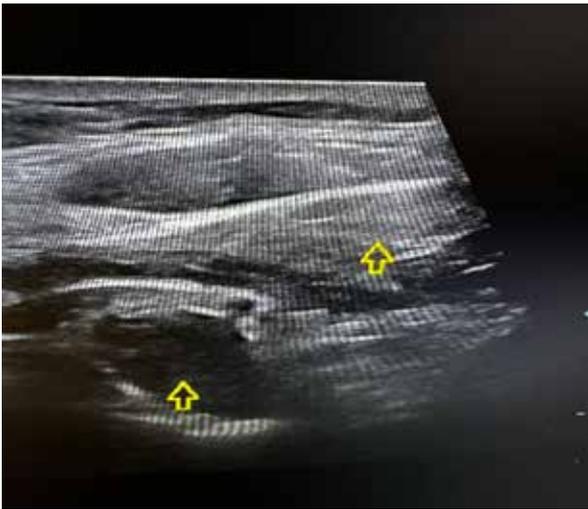
как образование низкой плотности, хорошо накапливающее контраст при усилении и наличием полярной артерии.

При статистическом описании результатов встречаемость признаков выражали в относительных частотах (%). Частотный анализ в таблицах сопряженности проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для слабонасыщенных таблиц (имелись ячейки со значениями ≤ 5), оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизированной процедуры Монте-Карло. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

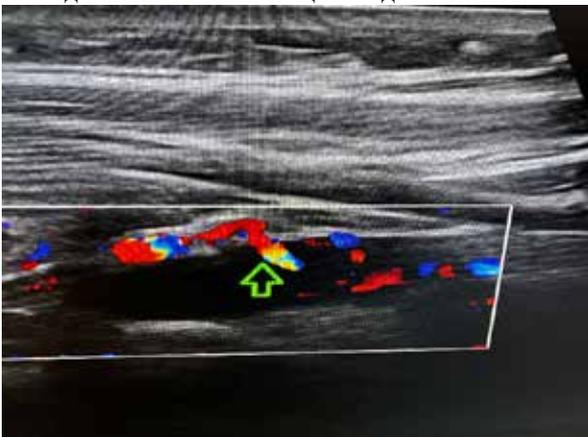
Результаты исследования

При УЗИ органов шеи гипозоногенное образование с обильным кровоснабжением в условиях ЦДК, наличием афферентной артерии с симптомом сосудистой дуги и симптомом «ветки» отмечено только у половины пациентов ($n=15$). В 43,3% случаев ($n=13$) лоцировано только 2 критерия аденомы ПЩЖ. У 2-х пациентов (6,7%) ни одного признака УЗИ, характеризующего патологию ПЩЖ, получено не было. На рисунке 1 представлена характерная сонограмма аденомы ПЩЖ.

При оценке результатов сцинтиграфии с ^{99m}Tc -sestamibi положительные результаты наличия патологии ПЩЖ по всем 3-м критериям выявлены у 70% пациентов. С одинаковой частотой 13,3% выявлялось 1 или 2 критерия. В первую фазу «равновесия» на сцинтиграммах, с поля видения детектора (области головы, шеи и средостения), фиксировалось наличие радиофармпрепарата в проекции типичного расположения ткани обеих долей щитовидной железы. Аккумуляция радиоактивного контраста также прослеживалась экстратиреоидально в виде структуры «горячего» типа. При анализе повторных планарных статических изображений в отсроченную стадию (через 90 минут после введения препарата) уровень метаболизма в структурах щитовидной железы регистрировался со значительной редукцией. Фокусы активности сохранялись только в патологических

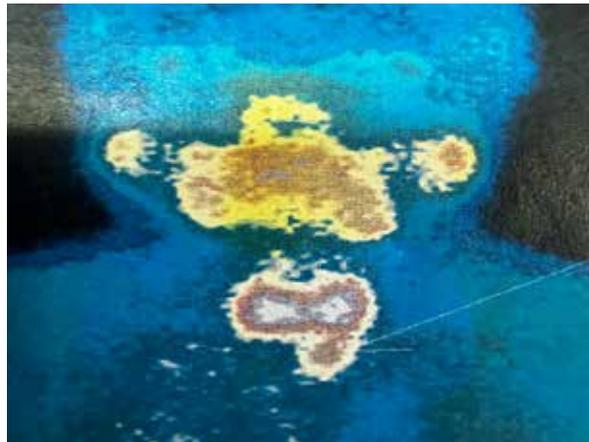


Гиперэхогенное образование с четкими контурами овоидной формы позади нижнего полюса щитовидной железы

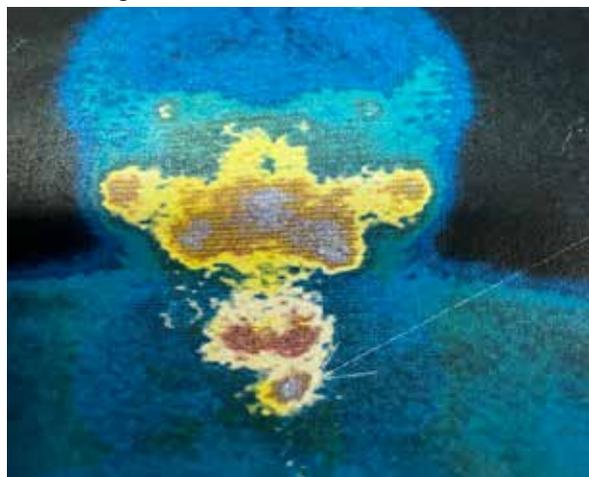


Афферентная артерия и симптом «сосудистой дуги», определяемые при ЦДК

Рисунок 1 – Признаки новообразования ПЩЖ, выявленные методом УЗИ



Равномерный, диффузный характер аккумуляции ^{99m}Tc -sestamibi в обеих долях щитовидной железы и единичная структура «горячего» типа экстра-тиреоидально под нижним полюсом



Фокальная активность в обеих долях щитовидной железы значительно снижена. Узел «горячего» типа соответствует аденоме ПЩЖ

Рисунок 2 – Признаки новообразования ПЩЖ, выявленные методом сцинтиграфии

паратиреоидных структурах (рисунок 2). У одного пациента (3,4%) радиологическое исследование не дало положительного результата ни по одному из критериев.

КТ органов шеи и средостения с контрастным усилением и МРТ выполнялось пациентам (n=8 и n=19, соответственно) с целью двойного контроля, имеющего принципиальное значение при выборе малоинвазивной паратиреоидэктомии для исключения медиастинального и верификации ретротрахеального или ретроэзофагеального расположения опухоли. Полный комплекс патогномоничных признаков выявлен в 52,6% (n=10) и 12,5% (n=1) случаев выполненных МРТ и КТ, соответственно. При МРТ опре-

делялось округлое образование, дающее высокоинтенсивный сигнал. При контрастном усилении гадолинием патологическое образование ПЩЖ имело неоднородную структуру. При КТ исследовании аденома ПЩЖ визуализировалась как образование овальной формы, активно накапливающее контраст в артериальную фазу (рисунок 3).

При выполнении КТ-ангиографии в 50% случаев был выявлен только 1 критерий, по 12,5% случаев пришлось на 3 и 2 признака аденоматозной трансформации ПЩЖ. При выполнении МРТ у 4-х человек (21,1%) выявлено 2 критерия аденомы ПЩЖ, 10,5%



МРТ исследование

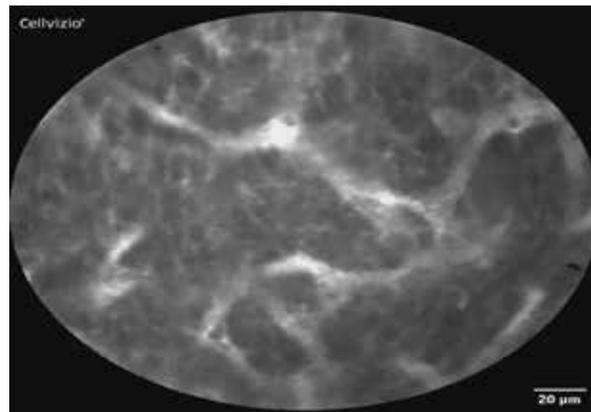
Позади правой доли щитовидной железы, распространяясь загрудинно, определяется неоднородной структуры образование размером 19*41 мм, прилежащее по нижнему контуру к брахиоцефальному стволу. Образование с участками ограничения диффузии по $b=1000$.



КТ исследование шеи с захватом верхнего средостения проведено нативно и на фоне в/в болюсного контрастирования в артериальную, раннюю венозную фазы. Контраст Йогексол-бинергия-350 100 мл. У нижнего полюса левой доли щитовидной железы визуализируется овальной формы образование размером 21*7*9 мм, активно накапливающее контраст в артериальную фазу. По сравнению с лимфоузлами контрастирование более интенсивно.

Рисунок 3 – Признаки патологии ПЩЖ, выявленные методами КТ и МРТ

пациентов ($n=2$) имели только 1 патогномичный признак. Случаи отрицательных результатов КТ (25%, $n=2$) и МРТ (15,8%, $n=3$) пришлось на опухоли размером менее 1,0 см в наибольшем измерении.



Аденома ПЩЖ, состоящая из фолликулоподобных структур. Чётко выраженные соединительнотканые перегородки с клетками стромального жира отсутствуют. (Увеличение $\times 200$).

Рисунок 4 – Признаки патологии ПЩЖ, выявленные методом КЛМ

При выполнении КЛМ в 76,7% случаев ($n=23$) у пациентов были зарегистрированы все 3 морфологические критерия аденомы – фолликулоподобные структуры, отсутствие клеток стромального жира, отсутствие соединительнотканых перегородок (рисунок 4).

При использовании других инструментальных методов полный комплекс критериев новообразования ПЩЖ встречался значительно реже ($\chi^2=74,051$, $p<0,001$) (таблица 1).

В остальных случаях (23,3%, $n=7$) по результатам КЛМ у пациентов отмечалось только 2 патогномичных критерия аденомы ПЩЖ. Наиболее постоянным признаком было наличие фолликулоподобных структур и выявлялось в 100% случаев.

Удалённые во время хирургического вмешательства макропрепараты ПЩЖ пациентов были представлены объёмными опухолевидными образованиями овоидной продолговатой или неправильной формы, мягко-эластической консистенции. Опухоли чаще были желтовато-коричневого цвета, а при наличии толстой капсулы – в основном серовато-белые. При морфологическом исследовании с окраской гематоксилин-эозином во всех случаях была верифицирована аденома ПЩЖ с соответствующими характерными признаками: наличие фолликуло-

Таблица 1 – Сравнительное распределение патогномоничных признаков методов топической диагностики гиперпаратиреоза, n (%)

Наименование метода, критерии	3 критерия	2 критерия	1 критерий	0 критериев	χ^2 , p
КЛМ					74,05 <0,001
1) фолликулоподобные структуры	23 (76,7)	7 (23,3)	0 (0)	0 (0)	
2) отсутствие клеток стромального жира					
3) отсутствие соединительнотканых перегородок					
УЗИ:					
1) гипозоногенное образование	15 (50)	13 (43,3)	0 (0)	2 (6,7)	
2) симптом артериальной дуги					
3) кровоснабжение опухоли при душлексе					
Сцинтиграфия:					
1) накопление в 1-ю фазу	21 (70,0)	4 (13,3)	4 (13,3)	1 (3,4)	
2) образование высокой интенсивности					
2) сохранение накопления во 2-ю фазу					
МРТ:					
1) сигнал высокой интенсивности	10 (52,6)	4 (21,1)	2 (10,5)	3 (15,8)	
2) округлое образование					
3) неоднородность структуры при усилении гадолинием					
КТ-ангиография:					
1) образование низкой плотности	1 (12,5)	1 (12,5)	4 (50,0)	2 (25,0)	
2) полярная артерия					
3) накопление контраста					

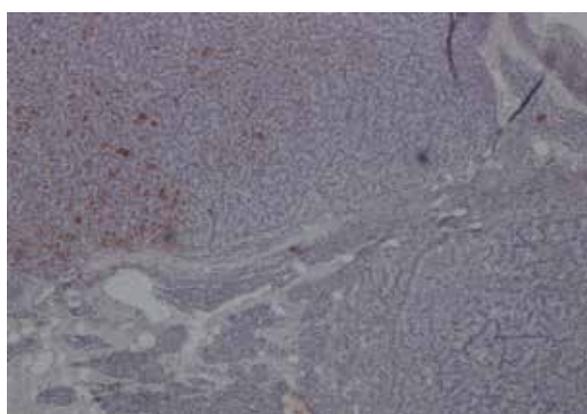
подобных структур с отсутствием чётко выраженных соединительнотканых перегородок и клеток стромального жира (рисунок 5). Это позволяло сделать заключение о полном соответствии метода КЛМ гистологическому методу исследования.

Таким образом, КЛМ показала наибо-

лее высокую диагностическую точность для выявления патологии ПЩЖ и позволила установить полный комплекс патогномоничных критериев в 76,7% случаев ($\chi^2=74,051$, $p<0,001$). Преимущество КЛМ доказывалось отсутствием ложноотрицательных результатов исследований, тогда



Аденома ПЩЖ массой 5,2 грамма размерами 42×18×15 мм.



Аденома ПЩЖ, состоящая из фолликулоподобных структур. Чётко выраженные соединительнотканые перегородки с клетками стромального жира отсутствуют. Окраска гематоксилин-эозином (Увеличение ×200).

Рисунок 5 – Морфологическое описание аденомы ПЩЖ

как при УЗИ, сцинтиграфии, КТ и МРТ их частота составила 6,7%, 3,4%, 25,0% и 15,8%, соответственно. Это определяет необходимость комплексного алгоритмического подхода к инструментальной диагностике новообразований ПЩЖ.

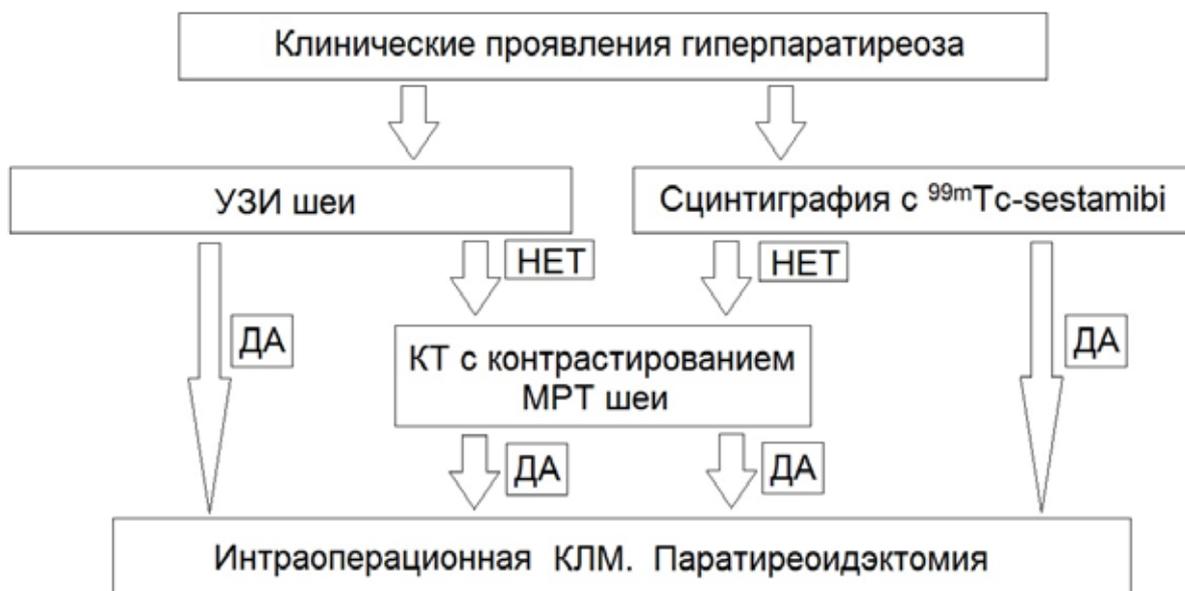
Результаты оценки диагностической информативности различных инструментальных методов для выявления новообразований ПЩЖ явились основанием для разработки алгоритма топической диагностики с целью дальнейшего оперативного лечения (рисунок 6).

Для обеспечения точной топической диагностики с определением морфологической структуры патологических образований ПЩЖ методом КЛМ во время выполнения хирургического вмешательства разработана компьютерная программа «Гиперпаратиреоз» (зарегистрирована в НЦИС Республики Беларусь, свидетельство о регистрации №1377 от 31.12.2020 г.). Программа позволяет работать с видеофайлами, полученными с устройства КЛМ, и автоматизирует интерпретацию изображений щитовидной железы и ПЩЖ (рисунок 7).

Заключение

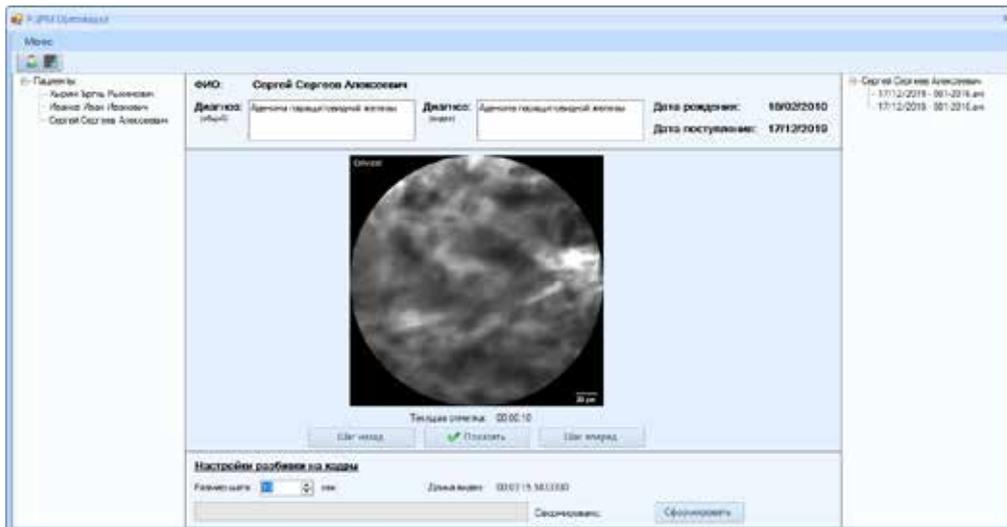
КЛМ показала наиболее высокую диагностическую точность для выявления патологии ПЖЩ (аденома/гиперплазия) с установлением полного комплекса патогномичных критериев в 76,7% случаев ($\chi^2=74,051$, $p<0,001$). Преимущество КЛМ доказывалось отсутствием ложноотрицательных результатов, тогда как при УЗИ, сцинтиграфии, КТ и МРТ их частота составила 6,7%, 3,4%, 25,0% и 15,8%, соответственно. Комплексный подход к инструментальной диагностике новообразований ПЩЖ с целью последующего оперативного лечения отражен в разработанном алгоритме. Для обеспечения точной топической диагностики с определением морфологической структуры патологических образований ПЩЖ методом КЛМ во время выполнения хирургического вмешательства разработана компьютерная программа «Гиперпаратиреоз» (свидетельство о регистрации №1377 от 31.12.2020 г.).

Исследование выполнено в рамках финансируемого задания инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета «Разработать и внедрить метод диагностики образований паращито-

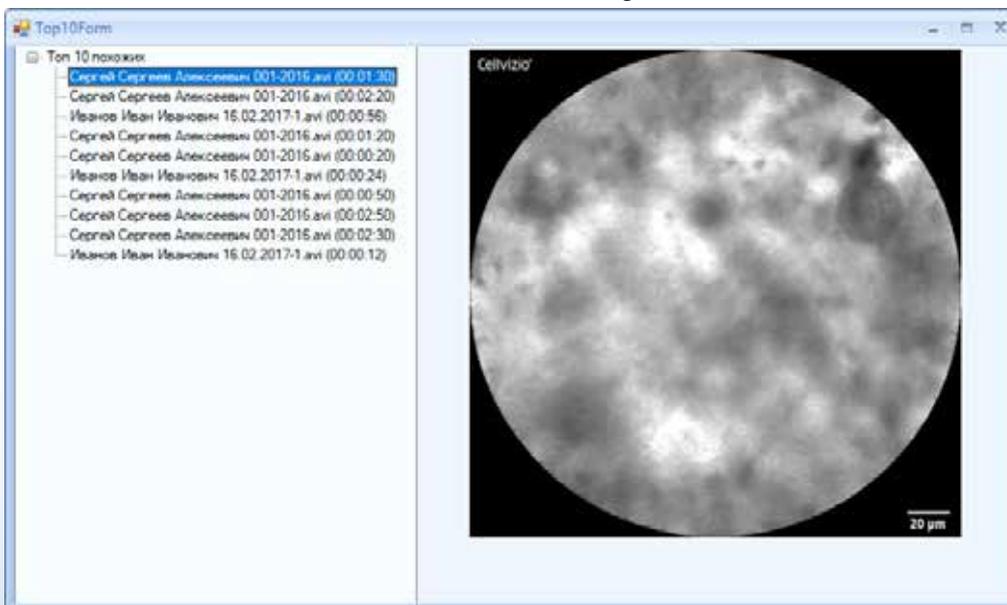


ДА – обозначение для наличия 1-3 патогномичных признаков новообразований ПЩЖ, выявленных соответствующим методом; НЕТ – отсутствие признаков

Рисунок 6 – Алгоритм топической диагностики патологии ПЩЖ с использованием комплекса инструментальных методов



Подсистема «Работа с видеофайлами»



Подсистема «Классификация изображений»

Рисунок 7 – Примеры экранных форм основных подсистем компьютерной программы «Гиперпаратиреоз»

видных желез на основании использования конфокальной лазерной микроскопии» № 20180763, срок выполнения 2018-2021 гг.

Библиографический список

1. Методы визуализации околощитовидных желез и паратиреоидная хирургия: руководство для врачей: под ред. члена-корреспондента РАМН, профессора А.П. Калинина / А.П. Калинин [и др.]. – Москва: Издательский дом Видар-М, 2010. – 311 с.,
2. Johnson, N.F. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism / N.F. Johnson, M.E. Tublin, J.B. Ogilvie // *Am. J. Roentgenol.* – 2007. – Vol. 188. – P. 1706-1715.

3. Kairys, J.C. Surgeon- performed ultrasound for preoperative localization of abnormal parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism / J.C. Kairys, C. Daskalakis, R.J. Weigel // *Wid J. Surg.* – 2006. – Vol. 30. – P. 1658-1663.

4. Неинвазивные методы визуализации околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе / Н.Н. Голохвастов [и др.] // *Материалы XII Российского симпозиума по хирургической эндокринологии.* – Ярославль, 2003. – С. 85-86.

5. Ruda, J.M. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003 / J.M. Ruda, C.S. Hollenbeak, B.C. Stack Jr. // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2005. – Vol. 132, no 3. – P. 359-372.

6. Ruda, J.M. The cost-effectiveness of additional preoperative ultrasonography or sestamibi-

SPECT in patients with primary hyperparathyroidism and negative findings on sestamibi scans / J.M. Ruda, B.C. Stack, Ch.S. Hollenbeak // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2006. – Vol. 132, no 1. – P. 46-33.

7. Parathyroid glands: combination of (99m) Tc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules / M.L. De Feo [et al.] // Radiology. – 2000. – Vol. 214, no 2. – P. 393-402.

8. Эндокринная хирургия: руководство для врачей / Под ред. проф. С.С. Харнаса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 496 с. : ил.

9. Конфокальная лазерная микроскопия в диагностике патологии паращитовидных желез / А.В. Величко [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2019. – Т. 22, №2. – С. 66-73.

A.V. Velichko, Y.I. Yarets, A.V. Rozhko, Z. A. Dundarov

ALGORITHM FOR TOPICAL DIAGNOSIS OF PARATHYROID GLAND PATHOLOGY USING CONFOCAL LASER MICROSCOPY

The information content of the confocal laser microscopy (CLM) method for diagnosing of parathyroid gland pathology (adenoma/hyperplasia) in 30 patients who had the clinical and laboratory signs of hyperparathyroidism was analyzed. The pathology of the parathyroid gland was finally verified by histological method, based on the presence of follicle-like structures in the biopsy samples, the absence of stromal fat cells, and the absence of pronounced connective tissue septa. The sensitivity of CLM was assessed in comparison with the methods of ultrasound, CT scan, MRI, and scintigraphy with 99mTc-sestamibi. CLM showed the highest diagnostic accuracy for identifying parathyroid gland pathology with the establishment of a full set of pathognomonic criteria in 76,7% of cases ($\chi^2=74,051$, $p<0,001$). The advantage of CLM was proven by the absence of false negative results, while with ultrasound, scintigraphy, CT and MRI their frequency was 6,7%, 3,4%, 25,0% and 15,8%, respectively. An integrated approach to the instrumental diagnosis of parathyroid gland pathology for the purpose of subsequent surgical treatment is reflected in the developed algorithm. To ensure accurate topical diagnosis with determination of the morphological structure of pathological formations of the parathyroid gland using the CLM method during surgical intervention, a computer program «Hyperparathyroidism» has been developed (registration certificate № 1377, 31.12.2020).

Key words: *topical diagnostics, parathyroid glands, confocal laser microscopy, diagnostic algorithm*

Поступила 29.03.24

ЦИТОКИНОВОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК В УСЛОВИЯХ ИММУНОПАТОЛОГИИ

¹НИИ экспериментальной и клинической медицины УО «Белорусского государственного медицинского университета», Минск, Беларусь;

²Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова УО «Белорусского государственного университета», Минск, Беларусь;

³ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», а/г Лесной, Беларусь;

⁴УЗ «Минская областная клиническая больница», а/г Лесной, Беларусь

Цитокины регулируют функционирование системы мукозального иммунитета на различных уровнях реализации механизмов врожденного и приобретенного иммунного ответа, поэтому нарушения их баланса может приводить к потере барьерной функции слизистых оболочек, развитию протуморогенного или хронического аутоиммунного микроокружения. Изменение локального микроокружения слизистых оболочек в результате сложной сети взаимодействия цитокинов между собой и клетками-мишенями может являться ключевым этапом на пути к пониманию патогенеза иммуноопосредованных заболеваний мукозальной системы и разработке новых эффективных методов диагностики и терапии. В данной статье проведена оценка *in situ* цитокиновой продукции IL-15, αIFN и Reg3γ, IL-8, IL-17 и TGFβ у 55 пациентов с различными иммунопатологическими процессами в слизистых оболочках (злокачественные и доброкачественные новообразования полости носа и околоносовых пазух, полипозный риносинусит и болезнь Крона), и установлена их взаимосвязь с механизмами врожденного и приобретенного иммунитета в условиях формирования патологической толерантности и хронического аутоиммунного воспаления.

Ключевые слова: цитокины, слизистые оболочки, мукозальный иммунитет, воспаление, аутоиммунная патология, новообразования

Введение

Развитие иммунопатологических процессов в слизистых оболочках организма часто обусловлено измененным тканевым микроокружением, основными составляющими которого являются эпителиальные клетки, иммунные клетки и компоненты внеклеточного матрикса, включая цитокины и факторы роста, профиль которых определяет и регулирует функционирование всех звеньев иммунной системы [1]. Эпителиальные клетки слизистых оболочек представляют собой уникальный клеточный компартмент, выполняющий барьерную функцию и являющийся одним

из основных мест локализации иммунных клеток, который обеспечивает взаимодействие внешней среды с мукозальным иммунитетом [2]. Синтезируя цитокины, эпителий может быть также мишенью для их иммунобиологического действия, в результате чего возможно развитие иммунопатологических реакций, сопровождающихся как гиперактивацией иммунной системы (аутоиммунное воспаление, аллергическое воспаление), так и формированием патологической толерантности [3].

В связи с активным поиском новых иммунобиологических маркеров актуальным является характеристика цитокинового ми-

кроокружения ткани на различных этапах иммунного ответа в условиях патологических процессов. Так, для характеристики врожденного иммунитета и поддержания гомеостаза микробиоты в слизистых оболочках важна оценка интерлейкина-15 (IL-15), регенеративного протеина типа 3 гамма Reg3 γ , представляющего собой антимикробный пептид, и α -интерферона (α IFN), которые находятся в тесной взаимосвязи между собой. IL-15 является плеiotропным цитокином, конститутивно экспрессирующимся макрофагами, дендритными и эпителиальными клетками, который регулирует их взаимодействие с интерэпителиальными лимфоцитами и играет важную роль в поддержании гомеостаза врожденного и приобретенного мукозального иммунитета [4]. За счет общих с IL-2 β - и γ -субъединиц цитокинового рецептора IL-15 является ключевым пролиферативным фактором, обеспечивающим функционирование лимфоидных клеток, в том числе, их активацию, пролиферацию, цитолитическую активность и продукцию γ IFN, а также участвует в поддержании долгоживущих высокоавидных опухолевых клонов Т-лимфоцитов [5]. Продукция IL-15 регулируется α IFN, который играет важную роль на самых ранних стадиях противомикробной и противоопухолевой защиты и, инициируя экспрессию α -субъединицы рецептора к IL-15, усиливает его эффекты на иммунные клетки [6]. Наряду с α IFN, в защите мукозального эпителия принимает участие антимикробный пептид Reg3 γ , который вместе с sIgA осуществляет регуляцию микробиоты слизистых оболочек [7]. При этом многие патологические реакции сопровождаются миграцией клеток врожденного иммунитета. В частности, хемотаксис нейтрофилов зависит от хемокина IL-8, а его уровень может впоследствии определять нейтрофильную инфильтрацию слизистых оболочек и усиление воспалительной реакции. С другой стороны, функциональная активность нейтрофилов регулируется IL-17, который поддерживает постоянную диффе-

ренцировку Т-хелперов 17-го типа (Th17) и инициирует хронизацию воспалительной реакции. Кроме того, ИЛ-17, наряду с TGF β может вовлекаться в формирование протуморогенного микроокружения, приводящего к развитию доброкачественных и злокачественных новообразований [8].

В связи с этим *целью* исследования явилась характеристика цитокинового профиля тканевого микроокружения по локальной продукции *in situ* IL-15, Reg3 γ , α IFN, IL-8, IL-17 и TGF β в слизистых оболочках синоназального и желудочно-кишечного тракта у пациентов с иммунопатологическими состояниями.

Материал и методы исследования

Материалом исследования явился биопсийный материал слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, полости носа и околоносовых пазух 55 пациентов (38 мужчин и 17 женщин), находившихся на лечении в отделении опухолей головы и шеи ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» и в хирургическом отделении УЗ «Минская областная клиническая больница» со следующими диагнозами: злокачественное новообразование полости носа и околоносовых пазух (n=15), инвертированная папиллома (n=15), полипозный риносинусит (n=12) и болезнь Крона (n=13).

В группу злокачественных новообразований полости носа и околоносовых пазух вошли пациенты со следующими диагнозами: плоскоклеточный рак верхнечелюстной пазухи (n=8), меланома полости носа (n=3), рак *in situ* (n=2), рабдомиосаркома полости носа (n=1), нейроэндокринный рак (n=1), из которых у 60% определялась 4 стадия, у 7% – 3 стадия, у 7% – 2 стадия, у 13% – 1 стадия, у 13% – 0 стадия (рак *in situ*). Пациенты с болезнью Крона имели следующие особенности локализации патологического процесса: толстокишечное поражение – 3 пациента, тонкокишечное – 7 пациента, тонко-толстокишечное – 3 пациента. Из них у 2-х пациентов определялся воспалительный фенотип заболевания,

у 5-ти пациентов – стенозирующий/стриктурирующий и у 6-ти пациентов – пенетрирующий/свищевой фенотип; у 2-х пациентов диагностировалось перианальное повреждение.

Диагнозы подтверждались морфологическими исследованиями биопсийного материала. Все пациенты предоставили информированное согласие. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Получение супернатанта гомогената тканей. Ткань слизистой оболочки промывали холодным фосфатно-буферным раствором, измельчали на мелкие кусочки, взвешивали и криоконсервировали в жидком азоте с последующим хранением образцов при -70°C . После размораживания образцы ткани гомогенизировали в холодном фосфатно-буферном растворе (масса ткани (г): объем раствора (мл) = 1:9) и проводили программную механическую диссоциацию в диссоциаторе GentleMACS™ Dissociator (Германия). Для получения супернатанта гомогената тканей центрифугировали в течение 10 мин при $5000\times g$ и температуре $2-8^{\circ}\text{C}$.

Метод иммуноферментного анализа. Концентрацию цитокинов IL-15, Reg3 γ , α IFN, IL-8, IL-17 и TGF β в супернатантах тканевых гомогенатов пациентов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием следующих коммерческих наборов: «Human IL-15 ELISA Kit» (E-EL-H0222, Elabscience, диагностическая чувствительность – 9,38 пг/мл), «Human REG3 γ ELISA Kit» (E-EL-H1288, Elabscience, диагностическая чувствительность – 0,94 нг/мл), «альфа-Интерферон-ИФА-БЕСТ» (A-8758, ЗАО «Вектор-Бест», диагностическая чувствительность – 5,0 пг/мл), «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ» (A-8762, ЗАО «Вектор-Бест», диагностическая чувствительность – 2,0 пг/мл), «Human IL-17A ELISA Kit» (E-EL-H0105, Elabscience, диагностическая чувствительность – 18,75 пг/мл), «TGF β 1 ELISA Kit» (E-EL-0162, Elabscience, диагностическая чувствительность – 0,1 нг/мл).

Все этапы исследований осуществляли в соответствии с инструкцией фирмы изготовителя. Оптическую плотность исследуемых образцов измеряли на спектрофотометре Sunrise («Tecan», Австрия) при длине волны $\lambda=450$ нм.

Статистический метод. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0. Статистически значимые различия определяли при уровне $p<0,05$. Для характеристики исследуемых групп использовались показатели медианы, процентилей (25-й процентиль ÷ 75-й процентиль). Сравнение групп и определение статистической значимости различий осуществлялась непараметрическим U-критерием Манна-Уитни для независимых переменных. Корреляционный анализ выполняли по Спирмену с расчетом коэффициентов корреляции (R).

Результаты исследования

Характеристика цитокинового микроокружения слизистых оболочек у пациентов с новообразованиями полости носа и околоносовых пазух

У пациентов со злокачественными новообразованиями полости носа и околоносовых пазух установлено увеличение продукции IL-15 ($p=0,02$), антимикробного пептида Reg3 γ ($p=0,004$), IL-17A ($p=0,02$) и TGF β ($p=0,03$) в ткани слизистых оболочек при отсутствии статистически значимых изменений в локальном синтезе α IFN и IL-8 относительно группы пациентов с доброкачественными новообразованиями (рисунок 1).

Несмотря на то, что IL-15, наряду с IL-2, рассматривается в качестве перспективного иммунотерапевтического агента для лечения злокачественных новообразований, некоторые исследования демонстрируют, что высокая его интратуморальная концентрация как и увеличение сывороточного содержания IL-15 и/или растворимого комплекса с его рецептором могут участвовать в формировании опухолевого микроокружения, благоприятного

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов

Иммунопатологический процесс	Диагноз	n	Средний возраст, лет	Пол, м/ж
Злокачественные новообразования	Плоскоклеточный рак верхнечелюстной пазухи	8	55,0 [47,0÷62,5]	11/4
	Меланома полости носа	3		
	Рак <i>in situ</i>	2		
	Рабдомиосаркома полости носа	1		
	Нейроэндокринный рак	1		
Доброкачественные новообразования	Инвертированная папиллома	15	54,0 [40,0÷69,0]	10/5
Хроническое полипозное воспаление	Полипозный риносинусит	12	56,0 [47,3÷63,3]	8/4
Хроническое аутоиммунное воспаление	Болезнь Крона	13	26,0 [22,0 ÷ 38,0]	9/4

для прогрессирования новообразования, что подтверждалось корреляцией с плохим прогнозом у пациентов с раком головы и шеи [9]. В частности, IL-15 может стимулировать продукцию протуморогенных цитокинов IL-6 и IL-17, которые подавляют апоптоз опухолевых клеток, инициируют толерогенный фенотип дендритных клеток, стимулируют неоангиогенез и повышают инвазивность опухолевых клеток. В нашем исследовании у пациентов со злокачественными новообразованиями выявлена корреляция локальной продукции IL-15 с IL-17 ($r=0,9$, $p=0,03$) и показано увеличение локальной секреции IL-17 относительно группы пациентов с доброкачественными новообразованиями ($p=0,02$, рисунок 1 Д). В связи с этим IL-15 можно рассматривать как амбивалентный цитокин, посредством которого модуляция опухолевого роста зависит от тонкого баланса между противоопухолевой активностью, опосредованной CD8⁺T- и NK-клетками, и протуморогенной активностью за счет усиления продукции провоспалительных цитокинов и генерации Th17.

Повышенная продукция IL-15 может приводить к постоянной стимуляции эпителиальных клеток, которая в совокупности с измененной микробиотой слизистых оболочек, способствует увеличению продукции Reg3 γ , что наблюдалось у пациентов со злокачественными новообразованиями

(рисунок 1Б). В литературе отсутствуют данные о протуморогенном эффекте Reg3 γ у человека, однако на мышинных моделях *in vivo* показано действие данного фактора как иммуносупрессивного промотора, инициирующего создание благоприятного для опухолевой прогрессии микроокружения за счет активации сигнального пути JAK2/STAT3 в дендритных клетках, поддержания дифференцировки регуляторных T-клеток и привлечения миелоидных супрессивных клеток. В исследованиях *in vitro* также выявлено, что Reg3 γ повышал уровень экспрессии рецептора к эпидермальному фактору роста на дендритных клетках, активировал гемоксигеназу-1, участвующую в JAK2/STAT3 сигналинге, повышал уровни Th2-цитокинов, ингибировал созревание дендритных клеток и, тем самым, усиливал пролиферацию опухолевых клеток [10].

В отличие от IL-2, IL-15 не оказывает существенного влияния на регуляторные T-клетки, способствующие развитию и прогрессированию опухоли [11], однако у пациентов со злокачественными новообразованиями выявлено значительное увеличение продукции TGF β не только относительно группы с доброкачественными новообразованиями (рисунок 1 Е), но и пациентов с аутоиммунным или хроническим полипозным воспалением ($p=0,001$), что может быть следствием повышенной

продукции $\text{Reg3}\gamma$ в данной группе пациентов. $\text{TGF}\beta$ вовлекается в поддержание регуляторных клеток, является основным иммуносупрессивным цитокином, ингибирующим клеточную пролиферацию за счет усиления активности ингибиторов циклин-зависимых киназ и подавления экспрессии МУС, а также способствует эпителиально-мезенхимальному переходу клеток, приводя к опухолевой прогрессии и метастазированию [12].

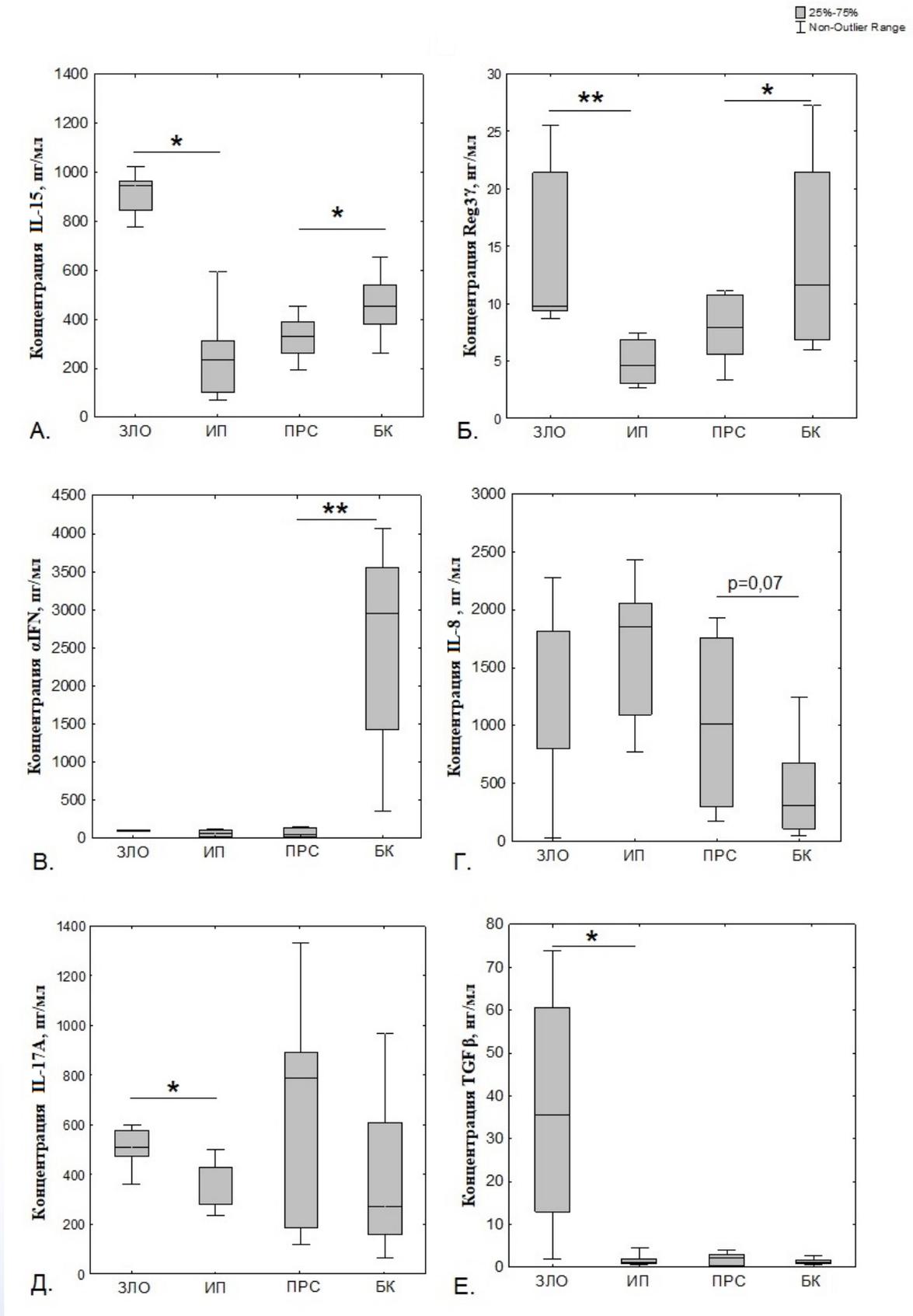
Характеристика цитокинового микроокружения слизистых оболочек у пациентов с аутоиммунным и хроническим полипозным воспалением

У пациентов с болезнью Крона установлено увеличение продукции IL-15 ($p=0,03$), антимикробного пептида $\text{Reg3}\gamma$ ($p=0,04$) и αIFN ($p=0,001$) в сочетании с тенденцией к снижению локального синтеза хемокина IL-8 ($p=0,07$) и отсутствия статистически значимых изменений в продукции IL-17A и $\text{TGF}\beta$ в ткани слизистых оболочек относительно группы пациентов с хроническим полипозным воспалением (рисунок 1).

Известно, что IL-15 , обладая пролиферативным потенциалом, может оказывать негативное воздействие за счет инициации провоспалительных цитокинов ($\text{IL-1}\beta$ и $\text{TNF}\alpha$) и вовлекаться в патогенез ряда аутоиммунных заболеваний, способствуя выживанию аутореактивных Т-клеток памяти [13] и патологической активации лимфоцитов. Ряд исследований демонстрируют нарушение экспрессии IL-15 и его высокий уровень в ликворе у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [9, 14], что согласуется с полученными нами данными у пациентов с болезнью Крона (рисунок 1А). При этом выявленная корреляция продукции IL-15 и αIFN у пациентов с болезнью Крона ($r=0,57$, $p=0,03$) может свидетельствовать о роли IL-15 в гиперактивации αIFN -продуцирующих дендритных клеток, которые в свою очередь способны поддерживать Th1 -медиированное аутоиммунное воспаление. При этом, несмотря

на предположение многих авторов о роли Th17 в патогенезе болезни Крона, в нашем исследовании не выявлено статистически значимых различий в локальном синтезе IL-17 , уровень которого в данной группе был ниже по сравнению с другими исследуемыми группами (рисунок 1Д). Наряду с этим, у пациентов с болезнью Крона выявлена также низкая тканевая продукция $\text{TGF}\beta$ (рисунок 1Е), являющегося ключевым фактором дифференцировки Т-лимфоцитов в Th17 . В исследованиях Venahmed и соавт. продемонстрировано, что IL-15 способен ингибировать связывания SMAD3 с ДНК, который является ключевым фактором в $\text{TGF}\beta$ -опосредованном сигнальном пути [15]. В связи с этим, нарушение иммунорегуляторной функции $\text{TGF}\beta$ в контроле аутореактивных клонов при аутоиммунном воспалении может являться следствием повышенной продукции IL-15 .

Принимая во внимание факт, что IL-15 является не только продуктом, но и основным ростовым фактором для эпителиальных клеток, проведена корреляция его содержания с концентрацией антимикробного пептида $\text{Reg3}\gamma$ и установлена прямая зависимость данных показателей в ткани пациентов с болезнью Крона ($r=0,47$, $p=0,05$). При этом уровень продукции $\text{Reg3}\gamma$ в слизистых оболочках пациентов с аутоиммунным воспалением статистически значимо превышал аналогичный показатель в группе с хроническим полипозным воспалением (рисунок 1Б), что может также являться результатом перераспределения слизистого секрета и нарушения пространственного разделения бактерий и эпителия слизистых оболочек, способствуя, тем самым, снижению противоинфекционной защиты в условиях аутоиммунного воспаления. Синтезируясь клетками Панета и эпителиальными клетками в ответ на стимуляцию толл-подобных рецепторов патогенами, $\text{Reg3}\gamma$ образует стерильную зону на расстоянии 50 мм от эпителия для ограничения контакта грамположительных бактерий с поверхностью слизистых оболочек, а дисбаланс его продукции ведет к изменению



Примечание: ЗЛО – злокачественные новообразования, ИП – инвертированная папиллома, ПРС – полипозный риносинусит, БЕ – болезнь Крона.

Рисунок 1 – Концентрация цитокинов в слизистых оболочках у пациентов с иммунопатологией: А – IL-15, Б – Reg3γ, В – αIFN, Г – IL-8, Д – IL-17A, Е – TGFβ

колонизации микроорганизмами эпителиальных поверхностей, что может являться триггером для развития иммунопатологических процессов [7]. Частичная несостоятельность механизмов врожденного иммунного ответа у пациентов с болезнью Крона также подтверждается тенденцией к снижению локального синтеза хемокина ИЛ-8 ($p=0,07$), который опосредует миграцию нейтрофилов в очаг воспаления [4].

В то же время цитокиновый профиль пациентов с полипозным воспалением характеризовался повышенными уровнями синтеза ИЛ-17А относительно остальных исследуемых групп (рисунок 1Д) на фоне тенденции к увеличению продукции ИЛ-8 относительно пациентов с аутоиммунным воспалением (рисунок 1Г), что предполагает Th17 профиль хронического воспаления, который может сопровождаться инфильтрацией нейтрофилов в данной группе пациентов.

Заключение

Выявленные изменения локального цитокинового профиля характеризуются увеличением тканевой продукции ИЛ-15 и Reg3 γ как у пациентов со злокачественными новообразованиями, так и болезнью Крона, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс эпителия слизистых оболочек. Кроме того, отличительной особенностью адаптивного звена иммунитета формирования злокачественного опухолевого процесса является гиперпродукция ИЛ-17А и TGF β , которые могут инициировать активацию и дифференцировку протуморогенных Th17 и Treg клеточных популяций, поддерживающих состояние патологической толерантности. Наряду с этим, в условиях хронического аутоиммунного воспаления слизистых оболочек отмечается увеличение локального синтеза α IFN, что может отражать усиление антиген-презентирующей функции (кросс-презентации аутоантигенов) дендритных клеток и поддержание Т-медиаторного аутоиммунного воспаления с последующим повреждением ткани.

Полученные результаты позволяют рассматривать профиль цитокинового микроокружения ткани мукозальной системы в качестве потенциального предиктора развития иммунопатологических процессов или их рецидива наряду с клеточным составом интерэпителиальных лимфоцитов.

Библиографический список

1. Bamias, G. Cytokines and mucosal immunity / G. Bamias, K.O. Arseneau, F. Cominelli // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 30, no. 6. – P. 547-552.
2. Onyiah, J.C. Cytokine responses and epithelial function in the intestinal mucosa / J.C. Onyiah, S.P. Colgan // *Cell Mol Life Sci.* – 2016. – Vol. 73, no. 22. – P. 4203-4212.
3. Mahapatro, M. Cytokine-mediated crosstalk between immune cells and epithelial cells in the gut / M. Mahapatro, L. Erkert, C. Becker // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, no. 1. – P. 111-134.
4. The role of interleukin-15 in inflammation and immune responses to infection: implications for its therapeutic use / P.Y. Perera [et al.] // *Microbes Infect.* – 2012. – Vol. 14, no. 3. – P. 247-261.
5. Interleukin-15 and cancer: some solved and many unsolved questions / P.F. Fiore [et al.] // *J Immunother Cancer.* – 2020. – Vol. 8, no. 2. – P. e001428.
6. Complementary effects of interleukin-15 and alpha interferon induce immunity in hepatitis B virus transgenic mice / M.Di Scala [et al.] // *J Virol.* – 2016. – Vol. 90, no. 19. – P. 8563-8574.
7. Shin, J.H. Reg3 γ : current understanding and future therapeutic opportunities in metabolic disease / J.H. Shin, N. Bozadjieva-Kramer, R.J. Seeley // *Exp Mol Med.* – 2023. – Vol. 55. – P. 1672-1677.
8. Interleukins in cancer: from biology to therapy / D. Briukhovetska [et al.] // *Nat Rev Cancer.* – 2021. – Vol. 21, no. 8. – P. 481-499.
9. The soluble alpha chain of interleukin-15 receptor: a proinflammatory molecule associated with tumor progression in head and neck cancer / C. Badoual [et al.] // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68, no. 10. – P. 3907-3914.
10. Acceleration of pancreatic tumorigenesis under immunosuppressive microenvironment induced by Reg3g overexpression / X. Liu [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2017. – Vol. 8, no 9. – P. e3033.
11. Therapeutic potential of interleukin-15 in cancer / G. Isvoranu [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2021. – Vol. 22, no. 1. – article 675.
12. Battle, E. Transforming growth factor- β signaling in immunity and cancer / E. Battle, J. Massagué // *Immunity.* – 2019. – Vol. 50, no. 4. – P. 924-940.
13. Waldmann, T.A. Targeting the interleukin-15/interleukin-15 receptor system in inflammatory autoimmune diseases / T.A. Waldmann // *Arthritis Res Ther.* – 2004. – Vol. 6, no. 4. – P. 174-177.

14. IL-15 is highly expressed in inflammatory bowel disease and regulates local T cell-dependent cytokine production / Z. Liu [et al.] // J Immunol. – 2000. – Vol. 164, no. 7. – P. 3608-3615.

15. Inhibition of TGF-beta signaling by IL-15: a new role for IL-15 in the loss of immune homeostasis in celiac disease / M. Benahmed [et al.] // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132, no. 3. – P. 994-1008.

**D.B. Nizheharodava, H.I. Ivanchyk, N.A. Marozava,
A.M. Starastin, J.V. Kolyadich, M.M. Zafranskaya**

CYTOKINE MICROENVIRONMENT OF MUCOUS MEMBRANES IN IMMUNOPATHOLOGY

Cytokines regulate the functioning of the mucosal immune system at various levels of innate and acquired immune response. The disturbances in cytokines balance result in the loss of the mucous membranes barrier function as well as the development of a protumorigenic or chronic autoimmune microenvironment. Changes in the local microenvironment of the mucous membranes as a result of a complex network of interactions between cytokines and target cells may be a key step towards understanding the pathogenesis of immune-mediated mucosal system diseases and the development of new effective methods of diagnosis and therapy. In this article the cytokine in situ production of IL-15, α IFN and Reg3 γ , IL-8, IL-17 and TGF β was assessed in 55 patients with immunopathology of the mucous membranes (malignant and benign neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses, polypous rhinosinusitis and Crohn's disease). The relationship of cytokines and mechanisms of innate and acquired immunity has been established under conditions of pathological tolerance and chronic autoimmune inflammation development.

Key words: *cytokines, mucous membranes, mucosal immunity, inflammation, autoimmune pathology, neoplasms*

Поступила 29.02.24

УДК [615-097-008:575.116.12]:57.083
DOI:10.58708/2074-2088.2024-1(31)-112-117

Е.А. Полякова^{1,2}, И.Е. Гурьянова¹,
С.О. Шарапова¹, И.С. Сакович¹,
М.Г. Шитикова^{1,2}, А.Н. Купчинская¹,
Т.В. Володащик¹, Ю.В. Тимохова¹,
Н.В. Агеев¹, С.Н. Алешкевич¹,
Ю.С. Жаранкова¹, А.В. Солнцева^{1,2},
М.В. Белевцев^{1,2}

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОДУКТОВ РЕАРАНЖИРОВОК ДНК Т- И В-КЛЕТОЧНОГО РЕЦЕПТОРА TREC/KREC ПРИ ОБЩЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии», д. Боровляны, Беларусь;

²ГУО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) представляет собой группу заболеваний, которые относятся к врожденным ошибкам иммунитета и характеризуются нарушением выработки защитных антител. Причиной является дефект Т- и В-клеточных звеньев иммунитета, приводящих к нарушению способности вырабатывать специфические антитела после вакцинации и инфекций со значительным снижением иммуноглобулинов. Лабораторные методы диагностики ОВИН, как правило, включают: метод проточной цитофлюориметрии с определением субпопуляции лимфоцитов и иммуноферментный анализ для определения уровней иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и титра антител, однако эти методы не дают достаточной информации о неогенезе лимфоцитов. Наше исследование направлено на получение информации о возможности использования простого и эффективного метода определения продуктов V(D)J рекомбинации рецепторов Т- и В-лимфоцитов (TREC/KREC) при ОВИН. Данный метод позволяет оценить функциональное состояние иммунной системы ввиду того, что количество TREC и KREC в периферической крови можно рассматривать как оценку продукции тимуса и костного мозга. В исследование были включены 12 пациентов с диагнозом ОВИН в возрасте 11,2 (7,8; 15,0) лет. У 2 пациентов из выборки ОВИН детерминирована поломками в генах NFκB1, NFκB2. У 10 пациентов с ОВИН генетический дефект не был идентифицирован, диагноз был установлен на основании клинико-лабораторных данных. Для оценки диагностической значимости анализируемого метода был использован ROC-анализ с последующим расчетом диагностической чувствительности и специфичности для каждого показателя. Полученные нами данные позволяют утверждать, что количественное определение TREC/KREC позволяет с высокой диагностической чувствительностью и специфичностью использовать данный метод на этапах диагностики ОВИН.

Ключевые слова: TREC, KREC, общая переменная иммунная недостаточность, диагностическая значимость

Введение

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) включает в себя группу гетерогенных заболеваний, характеризующихся дефицитом продукции антител. ОВИН является наиболее распространен-

ным типом врожденных ошибок иммунитета – первичного иммунодефицита, с частотой встречаемости 1:25 000 человек [1].

Данная патология характеризуется сочетанием гипогаммаглобулинемии, нарушения выработки специфических антител,

уязвимости к инфекциям и множества сопутствующих заболеваний. Для пациентов с ОВИН характерно снижение уровней изотип-переключенных В-клеток памяти ввиду нарушенного постантигенного развития В-лимфоцитов, увеличение незрелых В-лимфоцитов, нарушение переключения классов иммуноглобулинов. Патогномичным признаком является сочетание сниженных уровней IgG, IgA и/или IgM, сниженный поствакцинальный ответ с низким титром антител и предрасположенность к бактериальным инфекциям. В то время как одни пациенты с ОВИН страдают лишь только от сино-пульмональных инфекций, другие страдают от серьезных неинфекционных осложнений, таких как аутоиммунные и онкологические заболевания [2]. Среди аутоиммунных нарушений могут наблюдаться аутоиммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системное гранулематозное воспаление и др. У 10% пациентов встречается карцинома желудка или лимфома [3].

Как правило манифестация заболевания приходится на возраст от 20 до 40 лет, но данная патология может быть обнаружена как у детей, так и у пожилых людей. По этой причине фенотип заболевания является гетерогенным и сложным.

Генетические дефекты, приводящие к фенотипу ОВИН с аутосомно-рецессивным типом наследования, включают мутации индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOS), CD19, CD81, CD20, CD21, однако большинство генетических механизмов, ведущих к ОВИН, до сих пор неясны [4]. Мутации в субъединице p50 ядерного фактора (NF)-каппа-B1 (NF-kB1 и NF-kB2) наследуются как аутосомно-доминантный признак. Манифестация ОВИН, связанной с поломкой в данных генах, приходится на возраст до 10 лет [5-8].

До сих пор для диагностики ОВИН используют метод проточной цитофлуориметрии с определением субпопуляции лимфоцитов и иммуноферментный анализ для определения уровней иммуноглобулинов

(IgG, IgA, IgM) и титра антител, однако эти методы не дают достаточной информации о неогенезе лимфоцитов. Кроме того, все эти методы требуют цельной периферической крови и быстрой обработки образцов.

Существует современный и перспективный метод, основанный на определении содержания Т-клеточных рецепторных циркуляризованных элементов ДНК (TREC – от англ. «T-cell receptor excision circles») и каппа-делетирующих рекомбинационных циркуляризованных элементов ДНК (KREC – от англ. «kappa-deleting recombination excision circles»), которые являются суррогатными маркерами наивных Т- и В-лимфоцитов [9-11]. TREC представляют собой внехромосомные кольцевые продукты перестройки генов Т-клеточных рецепторов (TCR), которые формируются при созревании Т-лимфоцитов в тимусе.

Кольцевые фрагменты TREC образуются в дважды негативных тимоцитах (timoциты DN4) на стадии перестройки α -цепи TCR при рекомбинации элементов δ Rec и ψ Ja с последующей делецией локуса TCR δ . TREC обнаруживаются в тимоцитах и наивных Т-лимфоцитах. Фактически TREC являются маркером нормальной продукции наивных Т-лимфоцитов в тимусе. KREC образуется по сходному механизму на стадии дифференцировки пре- В-клеток и V(D)J-рекомбинации генов легкой цепи иммуноглобулина (IgK). Таким образом, количество TREC и KREC в крови характеризует уровень дифференцировки Т- и В-клеток в центральных органах иммунной системы, а также отражает неогенез Т- и В-лимфоцитов [11, 12].

Цель: Оценить диагностическую ценность количественного определения кольцевых фрагментов ДНК Т- и В-клеточного рецептора TREC и KREC в периферической крови для диагностики общей вариабельной иммунной недостаточности.

Материал и методы исследования

Объектом исследования послужили образцы периферической крови 12 пациентов с установленным клиническим диагно-

зом – общая вариабельная иммунная недостаточность в возрасте 11,2 (7,8; 15,0) лет. У 2 пациентов из выборки ОВИН детерминирована поломками в генах NFκB1 (n=1), NFκB2 (n=1). У 10 пациентов с ОВИН генетический дефект не был идентифицирован, диагноз был установлен на основании клинико-лабораторных данных.

В качестве контрольной группы для сравнения показателей TREC и KREC в исследование было включено 30 здоровых детей в возрасте 11,0 (6,8-14,8) лет.

Материалом для исследования послужили образцы геномной ДНК пациентов и детей контрольной группы исследования.

Определение уровней TREC и KREC проводили посредством мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» с использованием амплификатора Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США). В качестве гена внутреннего контроля использовали ген альбумин (ALB). Данные анализировали с помощью программного обеспечения Real-time PCR Data Analysis (Bio-Rad, США). Конечный объем реакционной смеси составлял 25 мкл и включал: 12,5 мкл 2-кратного ПЦР-премикса Art Mix (АртБиоТех, Беларусь), 6 мкл воды и 1,25 мкл смеси праймеров с концентрацией 6 пмоль для прямого и обратного праймеров и 4 пмоль для флуоресцентной пробы (FAM, HEX, ROX) (Прайметех, Беларусь).

Стандартные кривые для точного количественного определения TREC, KREC и гена внутреннего контроля (альбумина) были получены путем построения калибровочной кривой из последовательно разведенных калибраторов от 105 до 102 копий в 5 мкл содержащих область соединения TREC/KREC и соответствующую область контрольного гена. Реакцию осуществляли в двух повторах. Данные анализировали с использованием Real_time PCR Data Analysis (Bio-Rad, США).

Количество копий TREC и KREC рассчитывали и выражали в виде копий на 1 000 000 лейкоцитов следующим образом:

Количество копий TREC, KREC на 1 млн. лейкоцитов периферической крови

рассчитывали по формуле: $[1000000 \times \text{среднее SQ TREC (KREC)}/\text{среднее SQ ALB}/2]$.

Статистический анализ проводили с использованием программы «GraphPad Prism 6.0». Оценку соответствия вида распределения количественных показателей в выборке закону нормального распределения выполняли при помощи критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от характера распределения результаты представлены в виде: среднее значение ± стандартная ошибка среднего, медианы (2,5%; 97,5%). Для количественных переменных, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали непараметрические методы представления количественных данных в виде медианы. Различия между группами определяли с использованием критерия Манна-Уитни с уровнем статистической значимости при $p < 0,05$. Для оценки диагностической значимости исследуемых показателей использовали метод построения ROC-кривых с определением площадей под кривыми (AUC) с расчетом диагностической чувствительности и специфичности для каждого показателя.

Результаты исследования

Нами был определен диапазон нормальных значений TREC и KREC в контрольной группе здоровых детей (таблица 1).

У исследуемой группы пациентов с ОВИН в 10/12 случаев были отмечены низкие уровни TREC с медианой значений 2007 копий на 1 млн лейкоцитов периферической крови. У 2/12 пациентов TREC были снижены более, чем на 60% от нижней границы нормы. При анализе количества KREC установлено, что у 8/12 пациентов уровни KREC были снижены относительно нижней границы таковых показателей в контрольной группе. Медиана значений KREC составила 1542 копии 1 млн лейкоцитов периферической крови. У 3/8 пациентов KREC не детектировались. Таким образом было установлено, что количество TREC у пациентов с ОВИН значимо снижено в сравнении с контрольной группой ($U=6$; $p < 0,0001$). Так же статистически

Таблица 1 – Диапазон нормальных значений TREC и KREC у здоровых детей разных возрастных групп

Возраст, годы (количество детей)	Количество TREC на 1 млн. лейкоцитов	Количество KREC на 1 млн. лейкоцитов
7-15 лет (n=30)	13000,0 (3300,6-56000,8)	4300,0 (1799,2-9400,4)

Примечание: Данные представлены в виде медианы (2,5%; 9,75%).

значимо низкие показатели по количеству KREC были выявлены в сравнении с контрольной группой ($U=16$; $p<0,0001$).

Аналогичным образом в исследовании группы авторов продемонстрировано, что количество наивных Т-лимфоцитов значительно снижено у пациентов с ОВИН. Данные исследования показали, что подгруппа пациентов с клинически диагностированным ОВИН имеет дефицит Т-лимфоцитов ввиду изменения Т-клеточного компартамента, причиной которого является нарушение выработки тимусом Т-лимфоцитов, что приводит к истощению Т-клеток и нарушению иммунной регуляции. Хотя основной причиной ОВИН являются нарушения, связанные с функцией В лимфоцитов, обширные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что аномалии Т-лимфоцитов можно наблюдать у значительной части пациентов [13, 14]. Соответственно, у некоторых пациентов с ОВИН возникают осложнения, которые могут быть связаны с дефицитом Т-клеток, включая оппортунистические инфекции, аутоиммунные заболевания и злокачественные

новообразования [15].

Фундаментальными показателями точности диагностики являются чувствительность и специфичность теста или используемого метода. Анализ чувствительности и специфичности показателей TREC и KREC проводили с учетом построения характеристических ROC-кривых и определения площади под кривой AUC.

С TREC посредством ROC-анализа составила $0,986\pm 0,0012$ с 95% ДИ ($0,9612-1,011$) ($p<0,0001$) с диагностической чувствительностью 91,6%, при которой показатель диагностической специфичности составил 97,23% (рисунок 1-А). По результатам ROC-анализа площадь по кривой AUC KREC составила $0,946\pm 0,042$ с 95% ДИ ($0,8639-1,029$) ($p<0,0001$). Определение KREC с показателями диагностической чувствительности и специфичности 91,6% и 94,0% соответственно (рисунок 1-Б).

Для практического использования в клинической лабораторной диагностике оптимальным является соотношение чувствительности метода (80% и более) с высокой специфичностью (80% и более). В совокуп-

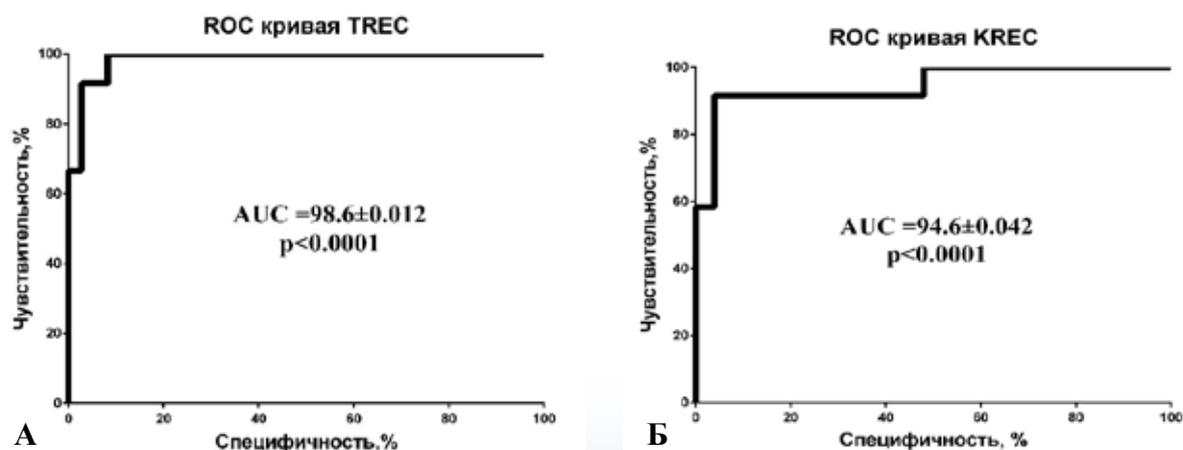


Рисунок 1 – ROC кривые для TREC и KREC у пациентов с ОВИН. Площадь под кривой AU

ности полученные результаты демонстрируют, что определение количества копий TREC/KREC позволяет использовать данный метод на этапах диагностики ОВИН.

Заключение

В своем исследовании мы установили, что при общей вариабельной иммунной недостаточности определяется значимо низкое количество копий продуктов рекомбинации рецепторов Т- и В-лимфоцитов (TREC и KREC). Определена высокая диагностическая значимость данного метода, что дает основание утверждать то, что количественное определение TREC/KREC позволяет с высокой диагностической чувствительностью и специфичностью использовать данный метод на этапах диагностики ОВИН.

Библиографический список

1. The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data [Electronic resource] / I. Oodnoletkova [et al.] // Orphanet J Rare Dis. – 2018. – Vol. 13, № 1.
2. Comparison of pulmonary diseases in common variable immunodeficiency and X-linked Agammaglobulinaemia / A. Aghamohammadi [et al.] // Respirology – 2010. – Vol. 15, №2. – P.289-295.
3. Correlation between common variable immunodeficiency clinical phenotypes and parental consanguinity in children and adults / A. Aghamohammadi [et al.] // J Investig Allergol Clin Immunol. – 2010. – Vol. 20, № 5. – P. 372-379.
4. Genetic Diagnosis Using Whole Exome Sequencing in Common Variable Immunodeficiency [Electronic resource] / P. Maffucci [et al.] // Front Immunol. – 2016. – Vol. 20, №7.
5. Haploinsufficiency of the NF-κB1 Subunit p50 in Common Variable Immunodeficiency / M. Fliegau [et al.] //

Am J Hum Genet. – 2015. – Vol. 97, № 3. – P. 389-403.

6. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? / D.J Bogaert [et al.] // J Med Genet. – 2016. – Vol. 53, № 9. – P. 575-590.

7. Chapel, H. Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVID) – Diagnoses of Exclusion, Especially Combined Immune Defects / H. Chapel // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2016. – Vol. 4, № 6. – P. 1158-1159.

8. Common variable immunodeficiency (CVID) in a family: an autosomal dominant mode of inheritance / T. Nijenhuis [et al.] // Neth J Med. – 2001. Vol. 59, № 3. – P.134-139.

9. Expanding TREC and KREC Utility in Primary Immunodeficiency Diseases Diagnosis [Electronic resource] / I. Korsunskiy [et al.] // Front. Immunol. – 2020. – Vol. 11.

10. Метод количественного определения кольцевых молекул ДНК Т- и В-клеточного рецептора, TREC и KREC, в периферической крови с использованием ПЦР в реальном времени / М.В. Стеганцева [и др.] // Евразийский онкологический журнал. – 2017. – Т. 5. – С. 449-456.

11. PID comes full circle: Applications of V(D) J recombination excision circles in research, diagnostics and newborn screening of primary immunodeficiency disorders [Electronic resource] / M.C. van Zelm [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2011. – Vol. 2.

12. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion / M.C. van Zelm [et al.] // Journal of Experimental Medicine. – 2007. – Vol. 204. – P.645-655.

13. Wong, G.K. T-cell abnormalities in common variable immunodeficiency: the hidden defect / G.K. Wong, A.P. Huissoon // Journal of Clinical Pathology. – 2016. – P. 672-676.

14. Combined decrease of defined B and T cell subsets in a group of common variable immunodeficiency patients / D. Moratto [et al.] // Clin Immunol. – 2006. – Vol. 12, № 2. – P. 203-214.

15. Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin κ-deleting recombination excision circles / C. Kamae [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology – 2013. – Vol. 131, № 5. – P. 1437-1440.

**E.A. Polyakova, I.E. Guryanova, S.O. Sharapova, I.S. Sakovich, M.G. Shitikova,
A.N. Kupchinskaya, T.P. Volodashchik, Y.V. Tsimokhava, N. Aheyev, S.N. Aleshkevich,
Yu.S. Zharankova, A.V. Solntsava, M.V. Belevtsev**

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF DETERMINING PRODUCTS OF DNA REARRANGMENTS OF THE T-AND-B CELL RECEPTOR TREC/KREC IN COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY

Common variable immunodeficiency (CVID) is a group of diseases that are inborn errors of the immune system and are characterized by impaired production of protective antibodies. The reason is a defect in the T- and B-cells, leading to impaired ability to produce specific

antibodies after vaccination and infections with a significant decrease in immunoglobulins. Laboratory methods for diagnosing CVID usually include: flow cytometry and enzyme-linked immunosorbent assay to determine the levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) and antibody titer, however, these methods do not provide sufficient information about the neogenesis of lymphocytes. Our study is aimed at obtaining information about the possibility of using a simple and effective method for determining T- and B-lymphocyte receptor recombination products (TREC/KREC) in CVID. This method allows you to evaluate the neogenesis of T and B lymphocytes. The study included 12 patients diagnosed with CVID at the age of 11,2 (7,8; 15,0) years. In 2 patients CVID was determined by defects in the NFkB1 and NFkB2 genes. In 10 patients with CVID, the genetic defect was not identified; the diagnosis was established on the basis of clinical and laboratory data. To assess the diagnostic significance of the analyzed method, ROC analysis was used, followed by calculation of diagnostic sensitivity and specificity for each indicator. Our data allows us to assert that the quantitative determination of TREC/KREC allows using this method with high diagnostic sensitivity and specificity at the stages of diagnosing CVID.

Key words: *TREC, KREC, common variable immunodeficiency, diagnostic significance*

Поступила 15.03.24

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И АССОЦИИРОВАННЫЕ С НИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СРЕДИ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ

¹ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь;

²УЗ «Гомельская областная клиническая больница», г. Гомель, Беларусь

За 11-ти летний период наблюдения СД 2 типа (E11) в единичных случаях регистрировался в возрасте 25-29 лет на фоне опережающей первичной заболеваемости ожирением, связанным с избыточным поступлением энергетических ресурсов (E66). Регистрировалась низкая заболеваемость различными формами нарушений толерантности к глюкозе (R73). Показатель заболеваемости дислипидемией (E78) был сопоставим с уровнем заболеваемости СД 2 типа.

Были определены предикторы и риск развития СД 2 типа более чем у 1,5 тыс. здоровых респондентов. Более 80,0% респондентов имели низкий 10-ти летний риск развития СД 2 типа. Однако проведенный анализ свидетельствовал о негативном воздействии атерогенных липидов на уровни гликирования гемоглобина, вероятном влиянии на развитие инсулинорезистентности, росте риска предиабета и клинико-лабораторной манифестации СД 2 типа у пациентов с высоким 10-ти летним риском. В группе здоровых трудоспособных респондентов ОР высокий риск/низкий риск (по Findrisk) предиабета составил 2,58 (1,58; 4,22) и был статистически значим.

Анализ факторов, оказывающих влияние на риск развития СД 2 типа, показал высокую распространенность как корректируемых, так и не корректируемых факторов риска во всех группах трудоспособного населения Республики Беларусь.

При планировании мероприятий по первичной профилактике неинфекционных заболеваний у населения необходимо основываться на результатах оценки и возможности снижения популяционных рисков. Оценка рисков позволяет выявлять и формировать группы наблюдения население, для которого возможно назначение профилактического лечения для коррекции метаболических нарушений.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, факторы риска, риск развития сахарного диабета 2 типа

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа является одной из причин снижения качества и биологической продолжительности жизни населения Республики Беларусь. Несмотря на внедрение в здравоохранение стратегии первичной профилактики, направленной на информирование населения о принципах здорового образа жизни и предупреждение наиболее значимых заболеваний, распространенность факторов риска развития СД 2 типа среди населения остается высокой.

Неинфекционные заболевания (НИЗ), в том числе СД 2 типа и ассоциированные с ним синдромы, – одна из важных проблем во всем мире [1, 2]. ВОЗ определила ключевые индикаторы НИЗ для глобальной системы мониторинга ситуации: смертность от болезней системы кровообращения (БСК), цереброваскулярной патологии, СД, онкологических заболеваний, хронической патологии печени и органов дыхания [3]. Растущая настороженность по поводу тесной взаимосвязи СД с сердечно-сосудистой патологией способствовала тому, что две

крупные научные организации (Европейского общества кардиологов ESC и Европейской ассоциации по изучению диабета EASD) совместно разработали рекомендации по ведению пациентов с СД, предиабетом и БСК [4, 5].

К 2011 году во всем мире примерно у 360 млн. человек был впервые диагностирован СД, среди которого на долю СД 2 типа приходилось около 95%. К 2030 году это число угрожает достичь 552 млн. человек. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что половина больных диабетом останутся не диагностированными, из них порядка 300 млн. человек будут иметь доманифестные формы СД 2 типа – предиабет (гипегликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, диабет беременных и инсулинорезистентность) [3]. Большинство новых случаев СД обнаруживается в группах пациентов, не следующих рекомендациям по соблюдению принципов здорового образа жизни, таких как соблюдение принципов здорового питания и достаточная физическая активность [6].

В Республике Беларусь в течение последних 5 лет рост первичной заболеваемости СД 2 типа составил 5-6% в год. По данным исследования STEPS, охватившего в 2016 г. более 8,5 тысяч жителей Республики Беларусь, было установлено, что в возрасте 18-45 лет более 80,0% респондентов имеют низкий или немного повышенный риск развития СД 2 типа, и около 10,0% – высокий или очень высокий риск. В возрасте старше 45 лет более 15,0% белорусов имеют высокий и очень высокий 10-летний риск развития СД 2 типа [4, 5].

Целью данного исследования был анализ факторов, оказывающих влияние на риск развития СД 2 типа, и их распространенность среди трудоспособного населения Республики Беларусь.

Материал и методы исследования

10-ти летний риск развития сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) определялся по шкале Findrisk. Для диагностики ассоциированных с предиабетом и диабетом 2 типа

метаболических нарушений был исследован липидный спектр крови (общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), коэффициент атерогенности (КА), триглицериды (ТГ); аро-липопротеин А1 (аро-А1) и В (аро-В), уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c})). Уровень $5,7 \leq HbA_{1c} < 6,5$ оценивался как предиабет.

Антропометрические исследования включали измерение окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), роста и массы тела, по которым рассчитывали индекс массы тела (ИМТ – отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах).

Для оценки распространенности СД 2 типа и ассоциированных с ним синдромов были использованы грубые интенсивные, стандартизованные и по возрасту показатели первичной заболеваемости. Материалом для исследования послужили данные первичной заболеваемости лиц трудоспособного возраста из базы данных Госрегистра за период 2012-2022 г.

Статистическую обработку данных проводили методами непараметрической статистики, так как распределение внутри групп не являлось нормальным. Данные представлены в формате $Me (Q_1; Q_3)$. Отбор факторов, значимо повлиявших на развитие инсулинорезистентности и/или предиабета, проводился методом двойного логарифмирования. Статистическая обработка проведена с использованием пакета SPSS 24.0. Относительный риск (ОР) рассчитан с помощью статистической среды WinPeri.

Результаты исследования

Нами был проведен ретроспективный анализ первичной заболеваемости СД 2 типа и ассоциированными с ним клиническими и лабораторными синдромами у трудоспособного населения Республики Беларусь (рисунок 1).

На протяжении анализируемого периода СД 2 типа (Е11) в единичных случаях регистрировался в возрасте 25-29 лет на фоне опережающей первичной заболеваемости

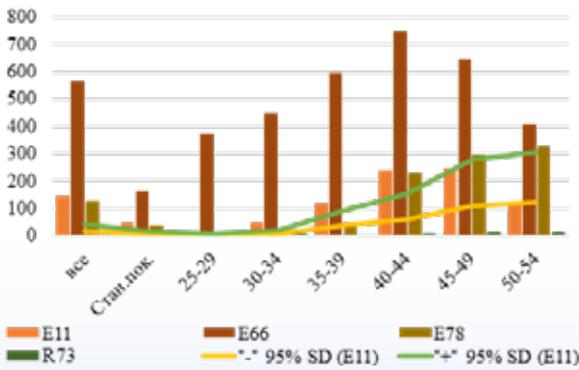


Рисунок 1 – Показатели первичной заболеваемости СД 2 типа, ассоциированных с ним заболеваний и лабораторных синдромов

ожирением, связанным с избыточным поступлением энергетических ресурсов (E66).

Уровни заболеваемости СД 2 типа и ожирения соответствовали закономерно протекающим патофизиологическим процессам. В возрасте 40 и более лет показатель заболеваемости дислипидемией (E78) был сопоставим с уровнем заболеваемости СД 2 типа, а в возрасте 30-34 и 35-39 лет пересекал нижнюю границу доверительного интервала. На этом фоне была зарегистрирована низкая заболеваемость различными формами нарушений толерантности к глюкозе (R73) среди трудоспособного населения Республики Беларусь в целом. Это свидетельствовало о формировании инсулинорезистентности в данной возрастной группе и оценивалось как предиктор возможной последующей реализации СД 2 типа.

В ходе проводимых скринингов на базе ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» мы проанализировали риски развития СД 2 типа с использованием анамнестической шкалы Findrisk и

определением предикторов развития СД 2 типа у 1532 респондентов трудоспособного возраста, не имеющих в анамнезе реализованного СД 2 типа или предиабета (таблица 1). Медиана возраста обследованных составила 41,93 (31,51; 56,13) года и значительно не отличалась у женщин и мужчин.

Более 80,0% респондентов имели низкий 10-ти летний риск развития СД 2 типа как среди мужчин, так и среди женщин, что соответствовало республиканским данным STEPS.

Лабораторное обследование показало, что медианы гликемии и удельный вес HbA1c находились в диапазоне референсных значений и значительно не отличались у мужчин и женщин. Так же в целом по группе не было зарегистрировано смещения липидограммы в сторону атерогенеза.

Высокая прямая значимая корреляция была установлена между бальной оценкой шкалы Findrisk ($r_s=0,72$; $p<0,05$) и ИМТ. Возраст пациента демонстрировал прямую значимую корреляцию с уровнем гликированного гемоглобина ($r_s=0,35$; $p<0,05$); ИМТ ($r_s=0,28$; $p<0,05$); атерогенными липидами (возраст&ЛПНП $r_s=0,25$; $p<0,05$; возраст&ЛПОНП $r_s=0,19$; $p<0,05$; возраст&КА $r_s=0,17$; $p<0,05$). Возраст так же имел прямую значимую корреляцию с бальной оценкой шкалы Findrisk ($r_s=0,16$; $p<0,05$). Уровень гликированного гемоглобина демонстрировал прямую значимую корреляцию с ИМТ ($r_s=0,27$; $p<0,05$); с уровнем ЛПНП ($r_s=0,23$; $p<0,05$) и обратную – с уровнем ЛПВП ($r_s=-0,15$; $p<0,05$).

Уровень триглицеридов демонстрировал прямую значимую корреляцию с уровнем аро-липопротеина В ($r_s=0,56$; $p<0,05$);

Таблица 1 – Результаты анкетирования и бальной оценки с использованием шкалы Findrisk

Значение шкалы FINDRISK	Количество	Удельный вес, %	Количество	Удельный вес, %	Количество	Удельный вес, %
	Все		Мужчины		Женщины	
Ниже 7 баллов	741	48,4	229	64,3	512	43,5
7-11 баллов	454	29,6	79	22,2	375	31,9
12-14 баллов	180	11,7	31	8,7	149	12,7
Более 15 баллов	157	10,2	17	4,8	140	11,9
Всего	1532		356		1176	

КА ($r_s=0,67$; $p<0,05$); ИМТ ($r_s=0,51$; $p<0,05$). Уровень аро-липопротеина А1 демонстрировал прямую значимую корреляцию с уровнем ЛПВП ($r_s=0,86$; $p<0,05$) и обратные значимые корреляции с КА ($r_s=-0,50$; $p<0,05$) и ИМТ ($r_s=-0,19$; $p<0,05$). Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал тесную взаимосвязь между уровнями атерогенных липидов, гликемии и гликирования белков. Данные связи свидетельствуют о негативном воздействии атерогенных липидов на уровни гликирования гемоглобина, вероятном влиянии на развитие инсулинорезистентности, росте риска клиничко-лабораторной манифестации предиабета и СД 2 типа.

Было установлено, что риск развития предиабета увеличивался ($\text{Exp}(b)=1,12$ ($1,08\div 1,15$), $p<0,0001$) при увеличении биологического возраста ($b=0,11$), при росте уровня триглицеридов ($b=0,38$) повышал риск развития предиабета ($\text{Exp}(b)=1,46$ ($1,21\div 1,76$), $p<0,0001$), при увеличении уровня апо-липопротеидов В ($b=2,73$) увеличивал риск развития предиабета ($\text{Exp}(b)=15,34$ ($3,54\div 66,42$), $p<0,0001$). Рост КА ($b=0,28$) повышал риск развития предиабета ($\text{Exp}(b)=1,33$ ($1,08\div 1,63$), $p<0,007$). Рост ИМТ ($b=0,28$) увеличивал риск развития предиабета ($\text{Exp}(b)=1,09$ ($1,01\div 1,18$), $p<0,03$).

Для дальнейшего анализа были рассчитаны медиана и межквартильный размах

суммы бальной оценки по шкале Findrisk. Медиана составила 7,00 (0,00; 11,00) баллов и соответствовала значениям низкого и немного повышенного 10-ти летнего риска развития СД 2 типа. Диапазон межквартильного размаха (0-11 баллов) был оценен как низкий уровень риска развития СД 2 типа. Респонденты, чей показатель суммы баллов соответствовал 12 и более, были отнесены к группе с высоким риском развития СД 2 типа (таблица 2).

В группе с высоким 10-ти летним риском развития СД 2 типа значимо чаще встречались все факторы риска, кроме низкого употребления овощей и фруктов респондентами. В структуре факторов риска преобладали корректируемые: ожирение (или избыток массы тела) и низкая физическая активность. Медиана значения ИМТ у респондентов с низким риском развития СД 2 типа составила 24,52 (21,80; 27,82) $\text{кг}/\text{м}^2$ и была значимо ниже против медианы аналогичного показателя у респондентов с высоким риском СД 2 типа (31,53 (28,55; 35,00) $\text{кг}/\text{м}^2$; $z=-17,19$; $p<0,001$). Наибольший удельный вес в структуре бальной оценки имел некорректируемый фактор – наличие СД 2 типа у близких родственников (1 ранговое место), далее следовала низкая физическая активность (2 ранговое место) и увеличение окружности талии выше целевых значений

Таблица 2 – Структура результатов анкетирования с использованием шкалы Findrisk

Анализируемые показатели	Низкий риск	Высокий риск	p	χ^2
	удельный вес, %			
ИМТ				
менее 25 $\text{кг}/\text{м}^2$	69,9	19,5	0,00001	47,69
25-30 $\text{кг}/\text{м}^2$	25,8	38,9	0,01	6,04
более 30 $\text{кг}/\text{м}^2$	4,3	41,6	0,00001	108,55
Окружность талии				
менее 94 см у мужчин или менее 80см у женщин	77,4	18,4	0,00001	59,79
94-102см у мужчин или 80-88см у женщин	17,1	33,0	0,0005	12,79
более 102 см у мужчин или более 88 см у женщин	5,4	48,6	0,00001	114,42
Анамнестические данные				
Физическая активность менее 30 минут ежедневно	27,1	59,5	0,00001	27,58
Регулярный прием антигипертензивных средств	2,0	15,7	0,00001	42,91
Повышение гликемии в анамнезе	2,3	14,6	0,00001	34,55
Наличие сахарного диабета у ближайших родственников	19,3	60,0	0,00001	21,95

Таблица 3 – Показатели липидного спектра крови у респондентов с различным уровнем риска СД 2 типа

	Низкий риск			Высокий риск			Тест Манна-Уитни	
	Me	Квартиль		Me	Квартиль		Z	p
		1	3		1	3		
ОХ, ммоль/л	5,00	4,40	5,70	5,47	4,90	6,30	-7,17	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	0,91	0,65	1,31	1,39	1,02	1,90	-11,71	<0,001
apo-A1, ммоль/л	1,61	1,48	1,78	1,66	1,52	1,84	-1,91	0,06
apo-B, ммоль/л	0,95	0,80	1,13	1,17	1,01	1,30	-7,34	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,59	1,33	1,88	1,44	1,22	1,71	5,64	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	2,95	2,33	3,50	3,30	2,80	3,98	-6,71	<0,001
КА	2,10	1,60	2,80	2,80	2,20	3,60	-9,43	<0,001
HbA _{1c} , %	5,10	4,90	5,30	5,40	5,20	5,80	-8,61	<0,001

(3 ранговое место), что характеризовало наличие абдоминального ожирения.

Были проанализированы показатели липидного спектра крови у респондентов трудоспособного возраста в зависимости от уровня риска развития СД 2 типа (таблица 3).

Медианы значений HbA_{1c} и липидного спектра крови находились в диапазоне референсных значений. Однако следует отметить значимо более высокие уровни данных показателей в группе пациентов с высоким риском развития СД 2 типа. Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия среди пациентов с высоким риском СД 2 типа регистрировалась в 47,1% и 48,8% случаев. В группе низкого риска развития СД 2 типа удельный вес лиц с данным нарушением составил менее 10,0%. У 85,8% пациентов из группы пациентов с высоким риском развития СД 2 типа была зафиксирована атерогенная направленность липогенеза, в группе с низким риском частота сдвига в сторону атерогенеза была значимо ниже и зарегистрирована у 11,0% обследованных ($\chi^2=30,18$; $p<0,00001$).

Повышение уровня HbA_{1c} у здоровых респондентов в группе высокого риска было зарегистрировано в 8,5% случаев. Данное лабораторное изменение рекомендовано трактовать как предиабет. В группе респондентов с низким и незначительно повышенным риском СД 2 типа предиабет выявлен у 3,5% обследованных. Данные нарушений встречаются статистически значимо ($\chi^2=15,40$; $<0,0001$) чаще. В группе здоровых трудоспособных

респондентов ОРвысокий риск/низкий риск (по Findrisk) предиабета составил 2,58 ($1,58\div 4,22$, $p<0,05$) и был статистически значим.

Заключение

Анализ факторов, оказывающих влияние на риск развития СД 2 типа, показал высокую распространенность как корректируемых, так и не корректируемых факторов риска во всех группах трудоспособного населения Республики Беларусь.

СД 2 типа регистрировался на фоне опережающей первичной заболеваемости ожирением, связанным с избыточным поступлением энергетических ресурсов, показатель заболеваемости дислипидемией сопоставим с уровнем заболеваемости СД 2 типа в возрасте старше 30 лет, что свидетельствовало о формировании инсулинорезистентности в молодом возрасте.

Частота встречаемости предиабета была значимо выше среди респондентов с высоким риском развития СД 2 типа, а относительный риск составил 2,58 ($1,58\div 4,22$, $p<0,05$).

При планировании мероприятий по первичной профилактике неинфекционных заболеваний у населения необходимо основываться на результатах оценки и возможности снижения популяционных рисков. Оценка рисков позволяет выявлять и сформировать в группы наблюдения население, для которого возможно назначение профилактического лечения для коррекции метаболических нарушений.

Библиографический список

1. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update / N. Townsend [et al.] // *Eur Heart J.* – 2015. – V. 36. – P. 2696-2705.
2. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *European Heart Journal.* – 1 January 2020. – V. 41, Issue 1. – P. 111-188.
3. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate and hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. Доступно по: http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/ (June 14 2019).
4. American Diabetes Association ADA. Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020.
5. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // *European Heart Journal.* – 2019. – V.00. P.1-69 ESC GUIDELINES.
6. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care // *Obes Facts.* – 2019. – V.12. – P.40-66. Published online: January 23, 2019.

I.G. Savasteeva, Yu.I. Yarets, K.V. Bronskaya, Yu.S. Kandzera

TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ASSOCIATED METABOLIC DISORDERS, PREVALENCE WITHIN THE WORKING-AGE POPULATION

Over an 11-year observation period, type 2 diabetes mellitus (E11) was recorded in isolated cases at the age of 25-29 years against the preceding background of primary incidence of obesity associated with excess intake of energy resources (E66). A low incidence of various forms of impaired glucose tolerance was reported (R73). The incidence rate of dyslipidemia (E78) was comparable to the incidence rate of type 2 diabetes mellitus.

Predictors and risk of developing type 2 diabetes mellitus were determined in more than 1,5 thousand healthy respondents. More than 80,0% of respondents had a low 10-year risk of developing type 2 diabetes mellitus. However, the analysis indicated a negative effect of atherogenic lipids on the levels of hemoglobin glycation, a probable effect on the development of insulin resistance, an increased risk of prediabetes and clinical and laboratory manifestations of type 2 diabetes mellitus in patients with a high 10-year risk. In the group of healthy working-age respondents, the RR high risk/low risk (according to Findrisk) of prediabetes was 2,58 (1,58; 4,22) and was statistically significant.

Analysis of factors influencing the risk of developing type 2 diabetes mellitus showed a high prevalence of both modifiable and non-modifiable risk factors in all groups of the working-age population of the Republic of Belarus.

When planning activities for the primary prevention of non-communicable diseases in the population, it is necessary to be based on the results of the assessment and the feasibility of reducing population risks. Risk assessment makes it possible to identify and form follow-up groups of population for which it is possible to administer preventive treatment to correct metabolic disorders.

Key words: *type 2 diabetes mellitus, risk factors, risk of developing type 2 diabetes mellitus*

Поступила 27.02.24

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ТЕЛА МАТКИ, ПРОХОДИВШИХ ДИСТАНЦИОННУЮ ГАММА-ТЕРАПИЮ

¹ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси», г. Гомель, Беларусь;

²УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

Флуоресцентным методом исследования установлено, что общая концентрация альбумина находится в пределах нормальных значений как для здоровых, так и для онкопациентов на протяжении всего курса лучевой терапии. Анализ показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина (эффективная концентрация альбумина, резерв связывания альбумина и индекс токсичности), у пациентов с раком тела матки показал, что количество полноценно функционирующего белка статистически значительно снижается при сравнении с группой здоровых людей.

При изучении влияния лучевой терапии на структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина онкопациентов определено, что: в 45% значения показателя индекса токсичности, характеризующего заполнение альбуминовых центров токсичными лигандами, увеличиваются после курса лучевой терапии, а в 55% – уменьшаются; после 1-ого сеанса лучевой терапии определяется дальнейшая динамика показателя индекса токсичности после полного курса лечения.

Определение альбуминовых показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина, в частности, индекса токсичности у пациентов с раком тела матки, следует использовать в качестве индивидуального диагностического и прогностического критерия в динамике наблюдения за пациентами, проходящими дистанционную гамма-терапию.

Ключевые слова: *общая концентрация альбумина, эффективная концентрация альбумина, резерв связывания альбумина, индекс токсичности, лучевая терапия, рак тела матки*

Введение

Сывороточный альбумин является одним из наиболее широко изученных и используемых протеинов из-за его доступности, стабильности и низкой стоимости [1]. В 2018 году мировое производство сывороточного альбумина человека (САЧ) составило около 972 млн. тонн, а мировой спрос, по прогнозам, будет расти со скоростью 6,8% в год [2].

При критических и иных патологических состояниях альбумин можно использовать не только как терапевтическое средство, но и как индикатор состояния организма. Возможны изменения, как количества, так и качества (физико-химические

характеристики) молекулы данного белка. Исследования физико-химических параметров молекулы альбумина показали, что данные изменения часто более чувствительны к состоянию больного, чем изменения концентрации САЧ [3].

Кожевников А.Д. в своей работе [4] сообщил, что впервые в 1984 году он с коллегами показал, как универсальный белок-переносчик – сывороточный альбумин – в очень больших количествах присутствует в сыворотке крови пациентов с хронической почечной недостаточностью и с нефротическим синдромом в модифицированном состоянии.

В 1989 году Миллер Ю.И. в своей работе [5] отметил, что связывающая способность

альбумина нарушается не только при гипербилирубинемии, но и при других заболеваниях, сопровождающихся так или иначе печеночной недостаточностью: сахарный диабет в тяжелой форме, токсикоз беременности, лептоспироз, перитонит, сепсис.

В 1993 году Родин А.Ю. и коллеги [6] показали, что количество модифицированного альбумина в крови пациентов с псориазом находится в прямой зависимости от распространенности и тяжести патологического процесса.

В 1998 году Смолякова Р.М. [7] отметила, что формирование в организме злокачественной опухоли вызывает структурные перестройки в центрах связывания молекулы альбумина. В этом же году Канус И.И. с коллегой [8] установили, что при отравлении уксусной кислотой наблюдается значительное нарушение связывающей способности альбуминов плазмы крови.

В 2003 и 2005 годах Смолякова Р.М. с коллегами [9, 10] определили, что рак легкого приводит к выраженным нарушениям физико-химических свойств сывороточного альбумина: конформационного состояния и функциональной активности.

В 2012 году Капралова В.М. с коллегами [11] показали, что при многих серьезных нейродегенеративных заболеваниях изменяются конформации белковых молекул и, как следствие, наблюдается нарушение биологической функции определенных белков. Эти заболевания принято также называть «конформационными». К ним относятся, например, хорея Хантингтона, болезнь Альцгеймера и Паркинсона. Способность белков центральной нервной системы выполнять их специфические биологические функции утрачивается, в частности, при образовании вместо белковых глобул нерастворимых амилоидных фибрилл, склонных к агрегации. На сегодняшний день подобные нейродегенеративные заболевания неизлечимы, однако признана необходимость их ранней диагностики.

В 2017 году Zhag S. с коллегами [12], исследуя скорость роста ногтя, обнаружили неожиданную раннюю реакцию тканей

на очень низкую дозу ионизирующего излучения: рост ногтей у пациентов с раком головы и шеи, проходивших лучевую терапию, значительно замедлился. Было доказано, что уровень сывороточного альбумина является регулятором, влияющим на интенсивность реакции ногтей на излучение.

В 2020 году Labгаа I. с коллегами [13] показали, что альбумин является многообещающим биомаркером после онкологической хирургии пищевода, позволяющий прогнозировать потенциальные неблагоприятные исходы.

В 2021 году:

- Paar M. с коллегами [14] отметили, что их исследование впервые связывает клинические данные со структурной визуализацией конформационных изменений САЧ.
- Maciazek-Jurzyk M. с коллегами в своей работе [15] сказали, что под влиянием окислительного стресса у многих белков происходят изменения во вторичной и третичной структурах. Окисление белка – это разрушительный процесс, приводящий к различным дегенеративным заболеваниям, а САЧ является транспортным белком многих экзо- и эндогенных веществ, и изменения в местах связывания альбумина могут играть фундаментальную роль. Таким образом, изучение окисления САЧ и его влияние на основные сайты связывания имеет важное значение.
- Baldassare M. с коллегами [16] пришли к концепции «эффективной концентрации альбумина», что относится к изоформе альбумина, представляющей структурную и функциональную целостность.

Здесь приведены только некоторые работы из того множества, которые есть в научном мире. Следовательно, с каждым годом изучение качественной составляющей молекулы альбумина становится все более и более актуальным.

Исходя из вышесказанного, *целью* работы было изучить структурно-функцио-

нальное состояние сывороточного альбумина у пациентов с раком тела матки, проходивших лучевую терапию.

Материал и методы исследования

С целью изучения радиационно-индуцируемых изменений сывороточного альбумина при облучении терапевтическими дозами ионизирующего излучения (лучевая терапия) использовался биологический материал (кровь) 33 человек из Гомельской области:

- 1-ая группа (контроль) – 13 здоровых человек;
- 2-ая группа – 20 пациентов с диагнозом «рак тела матки», проходивших дистанционную гамма-терапию (30 Гр) на аппарате «ЛУ» или «Рокус-М». Забор биологического материала проводился следующим образом:
 - 2_0 – при поступлении на стационарное лечение;
 - 2_1 – после 1-ого сеанса лучевой терапии (2 Гр);
 - 2_3 – после 3-ого сеанса лучевой терапии (6 Гр);
 - 2_5 – после 5-ого сеанса лучевой терапии (10 Гр);
 - 2_7 – после 7-ого сеанса лучевой терапии (14 Гр);
 - 2_{10} – после 10-ого сеанса лучевой терапии (20 Гр);
 - 2_{15} – после 15-ого сеанса лучевой терапии (30 Гр).

В день забора биологического материала (кровь) с разрешения обследуемых, что помимо общих показателей, назначенных лечащим врачом, в их образце крови дополнительно изучались показатели структурно-функционального состояния сывороточного альбумина.

Во всех пробах с помощью набора реактивов «ЗОНД-Альбумин» (НИМВЦ «Зонд», РФ) по стандартной методике [17] на спектрофлуориметре СМ 2203 Solar (РБ), при стабильной температуре (+23°C) в кюветном отделении прибора определялись следующие показатели:

- *общая концентрация альбумина (ОКА)* – количество молекул альбумина, способных связывать токсические лиганды, равно концентрации альбумина, определенной любым другим способом;
- *эффективная концентрация альбумина (ЭКА)* – количество незанятых токсическими лигандами центров связывания альбумина;
- *резерв связывания альбумина (РСА=ЭКА/ОКА·100%)* – отражает степень структурной модификации белка;
- *индекс токсичности (ИТ=ОКА/ЭКА-1)* – характеризует заполнение альбуминовых центров токсичными лигандами.

Анализ полученных результатов проводился следующим образом:

- проверка соответствия полученных групп данных закону нормального распределения (использовался W-теста Шапиро-Уилка, так как в выборках было менее 50 обследуемых) с использованием программы «Statistica 7.0»;
- статистическая обработка всех данных параметрическим t-тестом Стьюдента для независимых переменных (был выбран данный метод анализа, так как все полученные данные соответствовали закону нормального распределения) с использованием программы «Statistica 7.0»;
- однофакторный дисперсионный анализ с использованием пакета анализа данных «Microsoft Excel 2010»;
- множественный линейный регрессионный анализ с использованием онлайн калькулятора Statistics Kingdom (<https://www.statskingdom.com>);
- линейный регрессионный анализ с использованием онлайн калькулятора «Statistics Kingdom» (<https://www.statskingdom.com>).

Проанализированные результаты представлены в виде таблиц и рисунков, построенных с использованием онлайн калькуля-

тора Statistics Kingdom (рисунок 1-6) и программы «GraphPad Prism 6.0» (рисунок 7).

Результаты исследования

У здоровых лиц ОКА в организме взрослого человека составляет 35-55 г/л, а альбуминовые центры свободны от токсических лигандов и поэтому ЭКА близка к ОКА, РСА близок к 100%, а ИТ – нулю. При различных заболеваниях из-за заполнения альбуминовых центров токсинами ЭКА становится ниже ОКА, а величина ИТ возрастает. Следовательно, чем выше ИТ, тем больше свободных токсинов в крови, подлежащих

детоксикации. Что касается показателя РСА, то чем меньше РСА, тем в большей степени изменена конформация молекулы и тем меньше свободных центров связывания [17].

Как видно из представленных данных (таблица), ОКА находится в пределах нормальных значений, как для здоровых (1 группа), так и для онкопациентов на протяжении всего курса лучевой терапии (2₀-2₁₅ группы).

Анализ ЭКА (таблица) во 2₀ группе показал, что у пациентов (рак тела матки) количество полноценно функционирующего белка статистически значимо снижается на 33,1% при сравнении с группой здоровых

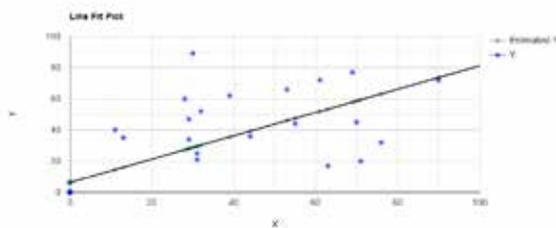


Рисунок 1 – График линейного регрессионного анализа между 20 и 21 группами ($Y = 5,3454 + 0,7518X$; $r = 0,7494$)

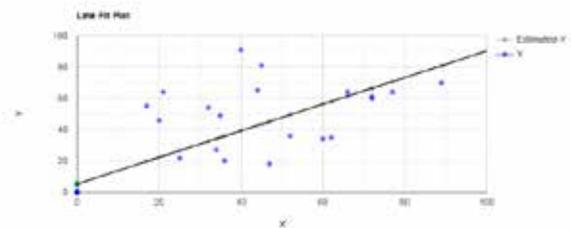


Рисунок 2 – График линейного регрессионного анализа между 20 и 23 группами ($Y = 5,3132 + 0,8493X$; $r = 0,8073$)

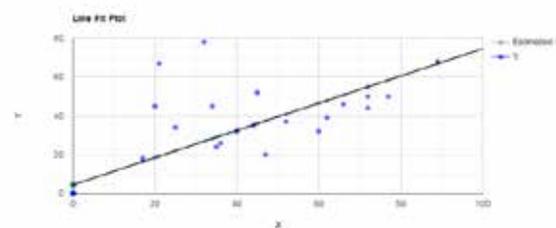


Рисунок 3 – График линейного регрессионного анализа между 20 и 25 группами ($Y = 4,4817 + 0,7006X$; $r = 0,8153$)

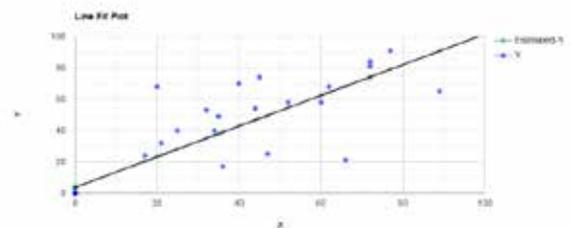


Рисунок 4 – График линейного регрессионного анализа между 20 и 27 группами ($Y = 3,6558 + 0,9786X$; $r = 0,8775$)

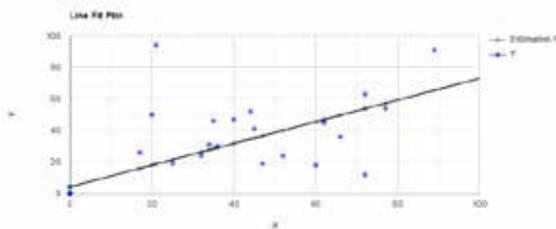


Рисунок 5 – График линейного регрессионного анализа между 2₀ и 2₁₀ группами ($Y = 4,2912 + 0,6875X$; $r = 0,7382$)

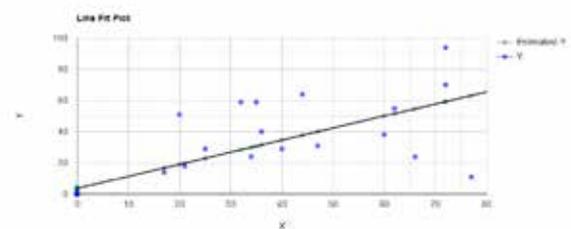


Рисунок 6 – График линейного регрессионного анализа между 2₀ и 2₁₅ группами ($Y = 3,6132 + 0,7739X$; $r = 0,7785$)

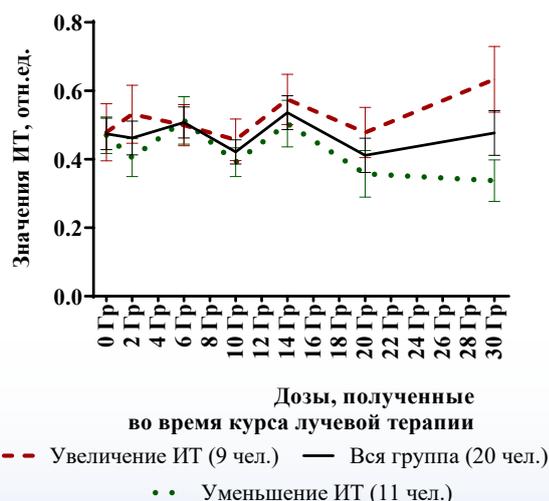


Рисунок 7 – Динамика изменения значений показателя ИТ во 2-й группе (рак тела матки)

лиц. Данное утверждение также подтверждается статистически значимым отличием значений РСА и ИТ (при сравнении с группой здоровых лиц).

При изучении влияния терапевтических доз ионизирующего излучения на альбуминовые показатели (ОКА, ЭКА, РСА и ИТ) в 2₀-2₁₅ группах однофакторным дис-

персионным анализом не было выявлено статистически значимых отличий.

Результаты множественной линейной регрессии по показателям ОКА, ЭКА и РСА показали наличие слабого или очень слабого коллективного статистически незначимого эффекта между 2₀-2₁₅ группами. А для ИТ наблюдался сильный коллективный статистически значимый эффект между группами:

- ✓ (2₀; 2₁ и 2₃ группы): очень сильный коллективный статистически значимый эффект между группами ($F(1,38) = 71,12; p < 0,001; R^2 = 0,65; R^2_{adj} = 0,64$);
- ✓ (2₀; 2₅ и 2₇ группы): очень сильный коллективный статистически значимый эффект между группами ($F(1,38) = 127,24; p < 0,001; R^2 = 0,77; R^2_{adj} = 0,76$);
- ✓ (2₀; 2₁₀ и 2₁₅ группы): сильный коллективный статистически значимый эффект между группами ($F(2,37) = 27,63; p < 0,001; R^2 = 0,6; R^2_{adj} = 0,58$). Индивидуальные прогностические факторы (предикторы) были изучены дополнительно и показали, что 2₁₀ группа ($t = 3,968, p < 0,001$) и 2₁₅ группа ($t = 2,233, p = 0,032$)

Таблица – Значения альбуминовых показателей в сыворотке крови здоровых (1 гр.) и пациентов с раком тела матки (2 гр.)

Группа	Показатель			
	ОКА, г/л	ЭКА, г/л	РСА, %	ИТ, отн, ед,
	среднее ± ст, откл, (95% ДИ)	среднее ± ст, откл, (95% ДИ)	среднее ± ст, откл, (95% ДИ)	среднее ± ст, откл, (95% ДИ)
1 группа (здоровые)	49,20 ± 4,93 (46,22; 52,19)	46,68 ± 4,29 (44,08; 49,27)	95,06 ± 4,59 (92,28; 97,83)	0,05 ± 0,05 (0,02; 0,08)
20 группа (до лечения)	45,37 ± 4,34 (43,34; 47,40)	31,24 ± 4,65** (29,06; 33,41)	69,10 ± 9,58** (64,62; 73,59)	0,47 ± 0,20** (0,37; 0,57)
21 группа (2 Гр)	45,67 ± 4,51 (43,55; 47,78)	31,78 ± 4,81** (29,52; 34,03)	69,90 ± 10,59** (64,94; 74,86)	0,46 ± 0,22** (0,35; 0,56)
23 группа (6 Гр)	45,67 ± 3,94 (43,82; 47,52)	30,70 ± 3,98** (28,84; 32,57)	67,55 ± 9,50** (63,11; 72,00)	0,50 ± 0,20** (0,41; 0,60)
25 группа (10 Гр)	45,47 ± 3,94 (43,62; 47,32)	32,30 ± 3,92** (30,46; 34,14)	71,17 ± 7,72** (67,55; 74,78)	0,42 ± 0,15** (0,34; 0,49)
27 группа (14 Гр)	44,90 ± 4,87 (42,61; 47,18)	29,71 ± 4,53** (27,59; 31,83)	66,44 ± 9,99** (61,77; 71,12)	0,53 ± 0,22** (0,43; 0,63)
210 группа (20 Гр)	44,92 ± 4,56 (42,78; 47,06)	32,17 ± 3,24** (30,66; 33,69)	72,38 ± 10,44** (67,49; 77,27)	0,41 ± 0,22** (0,30; 0,51)
215 группа (30 Гр)	43,98 ± 4,47 (41,68; 46,28)	30,35 ± 4,11** (28,23; 32,46)	69,64 ± 11,51** (63,72; 75,57)	0,47 ± 0,26** (0,33; 0,61)

Примечание, Статистическая значимость показателей указана при сравнении с группой здоровых (1 группа): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

были статистически значимыми прогностическими факторами в модели.

Так как для альбуминового показателя ИТ была выявлена сильная статистически значимая связь, то для более подробного изучения был проведен линейный регрессионный анализ (рисунок 1-6). Установлено, что коэффициент корреляции показывает сильную прямую связь между анализируемыми параметрами (0,7494; 0,8073; 0,8153; 0,8775; 0,7382 и 0,7785). Следовательно, альбуминовый показатель ИТ является весьма информативным.

Следует отметить, что после курса лучевой терапии у некоторых пациентов происходит увеличение значений показателя ИТ, а у некоторых – уменьшение. Динамика изменения значений ИТ у онкогинекологических пациентов на протяжении всего курса лучевой терапии представлена на рисунке 7.

Исходя из полученных данных следует, что:

- в группе пациентов с раком тела матки в 45% (9 человек из 20) происходит увеличение значений показателя ИТ после курса лучевой терапии, а в 55% (11 человек из 20) – уменьшение значений показателя ИТ;
- после 1-ого сеанса лучевой терапии определяется дальнейшая динамика ИТ после полного курса лечения: если после 2 Гр значения данного показателя увеличиваются, то и к окончанию терапии ИТ будет выше, чем при поступлении на лечение, и, наоборот, если после 2 Гр значения ИТ уменьшаются, то и после курса лучевой терапии данный показатель будет меньше.

Следовательно, как было ранее отмечено, альбуминовый показатель «индекс токсичности» является весьма информативным. Учет данного показателя наряду с клинико-морфологическими особенностями опухолевого процесса позволит выделить категорию пациентов с высокой вероятностью развития постлучевых осложнений и своевременно откорректировать лечебный процесс.

Выводы

1. Общая концентрация альбумина находится в пределах нормальных значений, как для здоровых, так и для онкопациентов на протяжении всего курса лучевой терапии. Анализ показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина (эффективная концентрация альбумина, резерв связывания и индекс токсичности), у пациентов с раком тела матки показал, что количество полноценно функционирующего белка статистически значимо снижается при сравнении с группой здоровых людей.
2. При изучении влияния лучевой терапии на структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина онкогинекологических пациентов было показано, что:
 - в 45% значения показателя индекса токсичности, характеризующего заполнение альбуминовых центров токсичными лигандами, увеличиваются после курса лучевой терапии, а в 55% – уменьшаются;
 - после 1-ого сеанса лучевой терапии определяется дальнейшая динамика показателя индекса токсичности после полного курса лечения: если после 2 Гр значения данного показателя увеличиваются, то и к окончанию терапии индекс токсичности будет выше, чем при поступлении на лечение, и, наоборот, если после 2 Гр значения показателя индекса токсичности уменьшаются, то и после курса лучевой терапии данный показатель будет меньше, чем при поступлении на лечение.
3. Определение альбуминовых показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сывороточного альбумина, в частности,

индекса токсичности у пациентов с раком тела матки следует использовать в качестве индивидуального диагностического и прогностического критерия в динамике наблюдения за пациентами, проходящими дистанционную гамма-терапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Comparative studies on the heterogeneity of plasma-derived and recombinant human albumins in laboratory use / T. Minami [et al.]. // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2014. – Vol. 69. – P. 79-87. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.05.010>.
2. Post-translational modifications and anti-oxidant properties of different therapeutic human serum albumins / F. Mori [et al.]. // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2021. – Vol. 183. – P. 927-935. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.046>.
3. Сывороточный альбумин: свойства, функции и их оценка при критических состояниях / Ю.А. Грызунов [и др.]. // *Анестезия и реаниматология*. – 2004. – № 6. – С. 68-74.
4. Кожевников, А.Д. Роль модифицированного сывороточного альбумина в патогенезе нефропатий: некоторые факты и гипотезы / А.Д. Кожевников // *Нефрология*. – 1997. – Т. 1, № 3. – С. 34-38.
5. Миллер, Ю.И. Использование флюоресцентного зонда в оценке связывающей способности сывороточного альбумина человека при печеночной недостаточности / Ю.И. Миллер // *Лабораторное дело*. – 1989. – № 7. – С. 20-23.
6. Об уровне конформационного альбумина в периферической крови больных псориазом / А.Ю. Родин [и др.]. // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 1993. – № 3. – С. 49-51.
7. Смолякова, Р.М. Исследование структурно-функционального состояния сывороточного альбумина у больных раком легкого методом ЭПР-спектроскопии / Р.М. Смолякова // *Здравоохранение*. – 1998. – № 11. – С. 17-20.
8. Канус, И.И. Связывающая способность альбуминов, содержание средних молекул и маломолекулярного диальдегида в плазме крови при отравлении уксусной кислотой / И.И. Канус, В.Э. Олецкий // *Здравоохранение*. – 1998. – № 12. – С. 22-24.
9. Клинико-диагностическое значение исследований структурно-функциональных характеристик сывороточного альбумина у больных мелкоклеточным раком легкого / Р.М. Смолякова [и др.]. // *Сибирский онкологический журнал*. – 2003. – № 4. – С. 12-16.
10. Оценка связывающей способности и транспортной функции сывороточного альбумина у больных раком легкого / Р.М. Смолякова [и др.]. // *Новости хирургии*. – 2005. – Т. 13, № 1. – С. 78-84.
11. Конформационные изменения альбумина как диагностический параметр / В.М. Капралова [и др.]. // *Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки*. – 2012. – № 3. – С. 83-91.
12. Response of fingernail growth to out-of-field low-dose X ray in cancer patients receiving radiotherapy / S. Zhang [et al.]. // *Radiation Research*. – 2017. – Vol. 187, № 6. – P. 682-688. <https://doi.org/10.1667/RR14597.1>.
13. Early postoperative decrease of albumin is an independent predictor of major complications after oncological esophagectomy: a multicenter study / I. Labgaa [et al.]. // *Journal of Surgical Oncology*. – 2021. – Vol. 123, № 2. – P. 462-469. <https://doi.org/10.1002/jso.26317>.
14. Albumin in patients with liver disease shows an altered conformation / M. Paar [et al.]. // *Communications Biology*. – 2021. – Vol. 4, № 1. – P. 731. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02269-w>.
15. The influence of oxidative stress on serum albumin structure as a carrier of selected diazaphenothiazine with potential anticancer activity / M. Maciazek-Jurzyk [et al.]. // *Pharmaceuticals*. – 2021. – Vol. 14, № 3. – P. 285. <https://doi.org/10.3390/ph14030285>.
16. Determination of effective albumin in patients with decompensated cirrhosis: clinical and prognostic implications / M. Baldassarre [et al.]. // *Hepatology*. – 2021. – Vol. 74, № 4. – P. 2058-2073. <https://doi.org/10.1002/hep.31798>.
17. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. – М.: «ИРИУС», 1994. – 226 с.

N.D. Puzan, V.N. Belyakovskiy, I.A. Cheshik, I.V. Mihailov

STRUCTURAL-FUNCTIONAL STATE OF SERUM ALBUMIN OF UTERINE BODY CANCER PATIENTS UNDERGOING REMOTE GAMMA THERAPY

Every year the study of the qualitative component of the albumin molecule becomes more and more relevant. Therefore, the aim of our work was to study the structural and functional state of serum albumin in patients with uterine body cancer under the action of radiation therapy.

In order to study radiation-induced changes in serum albumin when irradiated with therapeutic doses of ionizing radiation, biological material (blood) of 33 people from the Gomel region was used: 1st gr. (control) – 13 healthy people; 2nd gr. – 20 patients diagnosed with uterine body cancer who underwent remote gamma therapy (30 Gy). The collection of biological material in the 2nd group was carried out as follows: upon admission to inpatient treatment; after the 1st session of radiotherapy (2 Gy); after the 3rd session of radiotherapy (6 Gy); after the 5th session of radiotherapy (10 Gy); after the 7th session of radiotherapy (14 Gy); after the 10th session of radiotherapy (20 Gy) and after the 15th session of radiotherapy (30 Gy).

According to the method of Yu.A. Gryzunov, G.E. Dobretsov the following indicators were determined: total albumin concentration (TAC)– the number of albumin molecules capable of binding toxic ligands is equal to the albumin concentration determined by in any other way; effective albumin concentration (EAC) – the number of albumin binding centers unoccupied by toxic ligands; reserve of albumin binding (RAB) – reflects the degree of structural modification of the protein; index of toxicity (IT) – characterizes the filling of albumin centers with toxic ligands.

Conclusions.

1. The total albumin concentration is within normal values, both for healthy and cancer patients throughout the course of radiation therapy. Analysis of indicators characterizing the structural and functional state of serum albumin (EAC, RAB and IT) in patients with uterine body cancer showed that the amount of fully functioning protein statistically significantly decreases when compared with a group of healthy people.
2. When studying the effect of radiation therapy on the structural and functional state of serum albumin in cancer patients, it was shown that:
 - in 45% the values of the IT indicator increase after a course of radiotherapy, and in 55% – decrease;
 - after the 1st session of radiotherapy, the further dynamics of IT after treatment is determined: if after 2 Gy the values of IT indicator increased, then by the end of therapy this indicator will be higher than when entering treatment, and, conversely, if after 2 Gy the values of IT indicator decreased, then after the course of radiotherapy this indicator will be less than entering treatment.
3. Determination of albumin indicators characterizing the structural and functional state of serum albumin, in particular, the index of toxicity in patients with uterine body cancer should be used as an individual diagnostic and prognostic criterion in the dynamics of observation of patients undergoing remote gamma therapy.

Key words: *total albumin concentration, effective albumin concentration, reserve of albumin binding, index of toxicity, radiation therapy, uterine body cancer*

Поступила 27.02.24

ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫХ ПРОЛИФЕРАЦИЯХ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Плазмоклеточные новообразования характеризуются опухолевой пролиферацией клона плазматических клеток, секретирующих патологический иммуноглобулин. К наиболее распространенным типам плазмоклеточных опухолей относят множественную миелому, предшествующее ей состояние – тлеющую миелому, моноклональную гаммапатию неуточненного значения, а также редко встречающиеся формы – солитарную плазмоцитому и экстрамедуллярные поражения с минимальным поражением костного мозга или без него. Среди экстрамедуллярных поражений выделяют несколько форм, одна из которых связана с костной тканью, а другая, внекостная, располагающаяся в мягких тканях или поражающая различные органы.

В статье представлен редкий клинический случай экстрамедуллярного поражения с минимальными изменениями костного мозга у пациентки 49 лет с моноклональной гаммапатией неуточненного значения и ревматоидным артритом. Описаны клинические проявления, методы диагностики, проводимая терапия и представлены данные литературы.

Ключевые слова: экстрамедуллярные поражения, множественная миелома, моноклональная гаммапатия неуточненного значения, лимфоузлы, лечение

Введение

Экстрамедуллярные поражения относятся к категории В-клеточных опухолевых пролифераций, среди которых выделяют множественную миелому, лимфоплазматическую лимфому, солитарную плазмоцитому и предшествующие состояния – моноклональную гаммапатию неуточненного значения и тлеющую миелому [1]. Данная патология сопровождается пролиферацией клона плазматических клеток с секрецией патологического иммуноглобулина в крови и/или моче. Экстрамедуллярные поражения могут являться одним из признаков прогрессии течения множественной миеломы или проявлением её более злокачественного течения [2], а также выявляться как самостоятельное заболевание в виде солитарной плазмоцитомы с минимальным поражением костного мозга или без него. При этом плазмоцитомы с поражением кости относят к солиарным плазмоцитомам, а располагае-

мые в мягких тканях или органах относят к экстрамедуллярным плазмоцитомам. Очень важно различать эти новообразования, так как они отличаются по своему течению, лечению и прогнозу.

Экстрамедуллярная плазмоцитома (ЭП) – редкая патология. На ЭП приходится примерно 3% злокачественных новообразований плазматических клеток. Чаще всего одиночные очаги поражения располагаются в области головы, шеи, в верхних отделах пищеварительного тракта, мочевом пузыре, центральной нервной системе, щитовидной железе, молочной железе, семенниках, околоушной железе, лимфатических узлах и коже [3]. Диагноз ЭП основан на данных гистологического исследования опухоли, включающих определение маркеров CD138, CD38, CD20, Cd79a, CD56 или CD117 и легких цепей иммуноглобулинов каппа и лямбда, а также отсутствии опухолевого повреждения костного мозга или минималь-

ной инфильтрации (до 10%), отсутствии очагов остеодеструктивных поражений, гиперкальциемии, анемии и поражения почек [4]. Риск прогрессии ЭП во ММ составляет от 8% до 31%. Пациенты с минимальным поражением костного мозга имеют более высокий (до 20%) риск прогрессирования во ММ [5]. В практической медицине могут возникать трудности при постановке диагноза ЭП в связи с редкой встречаемостью. В большинстве литературных источников описаны случаи солитарной ЭП с одиночными поражениями костей скелета, поражением средостения и ЖКТ.

В статье представлен клинический случай ЭП с поражением околоушных, подмышечных лимфоузлов, левой трубной миндалины с минимальным поражением костного мозга.

Клинический случай

Пациентка Д. 49 лет обратилась к гематологу в августе 2021 г. по направлению ревматолога с жалобами на боли и скованность в суставах кистей рук, лучезапястных, плечевых, коленных и тазобедренных. В анамнезе – ревматоидный артрит с 2011 г. (ревматоидный фактор +, А-ССР +), глюкокортикоид-зависимый, активность 3 степени, 2 стадия, ФК2. В плане лечения принимала глюкокортикостероиды (ГКС) (медрол 12 мг), сеансы плазмафереза.

В общем анализе крови при первичном обращении отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы до миелоцитов на фоне нормальных показателей лейкоцитов, гемоглобина и тромбоцитов. В биохимическом анализе крови на фоне повышения острофазовых показателей выявлено увеличение количества общего белка до 115 г/л, повышение секреции иммуноглобулина G каппа/лямбда (IgG – 55,84 г/л, каппа – 7,85 г/л, лямбда – 9,49 г/л), концентрации β 2-микроглобулина до 3,55 мг/л. При исследовании протеинограммы методом иммунофиксации патологический M-протеин не выявлен (снижено количество альбумина и увеличена фракция глобулинов 72,3%). В анализе мочи присутствовали каппа цепи. При исследовании

костного мозга (КМ) (аспирационная биопсия) обнаружено 6% лимфоцитов, 10% плазматических клеток, из которых 6% были опухолевого происхождения. В гистологическом материале КМ на фоне гиперплазированного гранулоцитарного ростка отмечалось повышенное количество плазмочитов и плазмочитоидных клеток с клеточным полиморфизмом, расположенных диффузно и группами. По данным ИГХ: каппа < лямбда; CD138 – до 20% клеток (диффузно), CD56 – единичные клетки, выявлен CD34-позитивный эндотелий сосудов (позитивны единичные клетки). ИГХ картина более характерна для моноклональной гаммапатии. По данным УЗИ органов брюшной полости патологии не выявлено.

Пациентке выставлен диагноз моноклональной гаммапатии неуточненного значения с минимальным поражением КМ. Рекомендовано наблюдение гематолога.

Спустя год (сентябрь 2022 г.), на протяжении которого пациентка получала ГКС, метотрексат и сеансы плазмафереза, при контрольном обследовании в КМ при аспирационной биопсии обнаружено 8,2% лимфоцитов, 7,8% плазматических клеток из которых 7,2% клональные. Не выявлено признаков В-клеточной пролиферации. В протеинограмме обнаружен двухфазовый M-протеин в бета и гамма фракции (27,0 и 68,8 г/л соответственно) и увеличение общего белка – 127,3 г/л. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови составило: IgG – 50,4 г/л, каппа – 7,93 г/л, лямбда – 14,65 г/л, концентрация β 2-микроглобулина – 3,76 мг/л. Остальные биохимические показатели оставались в норме.

По данным низкодозовой компьютерной томографии всего тела не выявлено очагов деструктивного поражения, однако обнаружена генерализованная лимфоаденопатия с поражением всех групп периферических лимфоузлов, включая паракавазные, подвздошные и паховые, до 17 мм. Пациентка направлена к онкологу для исключения лимфоплазмочитарной лимфомы.

В октябре 2023 г. выполнена биопсия шейного лимфоузла с ИГХ исследованием. Подтверждена плазмочитарная опухоль

(CD20-, CD3-, CD138+, CD56-, ki67 10-15%, определяется рестрикция лямбда-цепи). По данным ПЭТ/КТ выявлено поражение периферических лимфоузлов и левой трубной миндалины. При аспирационной биопсии в пунктате КМ обнаружено 4,2% плазматических клеток, 2% из которых имели опухолевое происхождение.

Несмотря на то, что пациентка не получала специфической терапии, спустя 2 года наблюдения в протеинограмме перестал определяться патологический М-протеин, однако сохранялись высокие показатели гамма-фракции (44,6 г/л) и общего белка – 102 г/л. Секреция иммуноглобулина IgG составила 24,7 г/л, каппа – 6,72 г/л, лямбда – 7,09 г/л, концентрация β2-микроглобулина – 2,74 мг/л. Объективно обнаружено увеличение околоушных лимфоузлов и левой трубной миндалины, которое привело к нарушению глотания.

Пациентке выставлен диагноз ЭП с поражением околоушных, подмышечных лимфоузлов, левой трубной миндалины с минимальным поражением костного мозга. Учитывая минимальную инфильтрацию КМ пациентке проведено 2 курса химиотерапии (ХТ) по схеме PAD (доксорубин, дексаметазон, бортезомиб) и 2 курса ХТ по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон). В результате лечения полностью нормализовались показатели общего белка, иммуноглобулина G, каппа, лямбда цепей и концентрации β2-микроглобулина, не выявлено клональных плазматических клеток в КМ (МОБ – не выявлена). По данным МРТ всего тела от января 2024 г. патологической перестройки костной ткани не выявлено, по данным УЗИ в околоушных областях сохраняются лимфоузлы до 0,9 мм пониженной эхогенности с повышенным кровотоком. В настоящее время пациентка получает лучевую терапию на область околоушных лимфоузлов, запланирована аутологичная трансплантация КМ.

Обсуждение

ЭП относится к плазмоклеточным пролиферациям с высоким риском прогрессии во ММ. Учитывая возможность пораже-

ния различных органов и тканей, необходимо очень четко подходить к дифференциальной диагностике, исключая другие плазмоклеточные пролиферации, в первую очередь – генерализованное поражение, т.е. ММ. Использование таких методов диагностики как гистологическое исследование КМ и пораженной ткани на основе выявления CD138+ маркера и проведение ПЭТ/КТ может помочь в дифференциальной диагностике ЭП от других опухолей и вторичных плазмоклеточных инфильтраций.

В рассмотренном нами клиническом случае сложность диагностики состояла в наличии у пациентки сопутствующей патологии – ревматоидного артрита, который также может сопровождаться появлением в крови парапротеина. Кроме того, диагностику осложняло наличие периода с исчезновением М-градиента, что могло быть расценено, как наступление ремиссии на фоне лечения ГКС. В литературе описан случай спонтанной ремиссии ЭП без проводимого лечения [6]. Однако при контрольном исследовании КМ с проведением иммунофенотипирования у пациентки сохранялся патологический клон, что подтверждало диагноз ЭП.

Согласно рекомендациям Европейской группы экспертов [3] пациентам с ЭП необходимо проведение лучевой терапии на область поражения и рассмотрение вариантов химиотерапии при обнаружении у пациентов минимального поражения КМ и при высоком риске прогрессии.

В представленном клиническом случае пациентка наблюдалась в течение трех лет и применение современных методов диагностики позволило правильно установить диагноз и провести специфическую терапию.

Заключение

ЭП – редкая опухоль с более благоприятным течением и прогнозом по сравнению с множественной миеломой. Использование современных методов диагностики позволяет провести дифференциальную диагностику различных плазмоклеточных пролифераций. В данном случае приме-

нение методов ИГХ и ПЭТ/КТ позволило установить диагноз ЭП, а использование комбинированной терапии помогло достичь полного клинического ответа.

Библиографический список

1. The WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / Campo E. [et al.] – Lyon: International agency for research on cancer, 2008. – Vol. 2. – P. 439.
2. Expert review on soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: definition, disease assessment and treatment considerations / Rosiñol L. [et al.] // British journal of haematology. – 2021. – Vol. 194. – №3. – P. 496-507.
3. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel / Caers J. [et al.] // Journal of hematology & oncology. – 2018. – Vol. 11. – №1. – P. 1-10.
4. Dimopoulos, M.A. Solitary bone plasmacytoma and extramedullary plasmacytoma / M.A. Dimopoulos, G. Hamilos // Current treatment options in oncology. – 2002. – Vol. 3. – P. 255-259.
5. Clinical outcome of extramedullary plasmacytoma / Galieni P. [et al.] // Haematologica. – 2000. – Vol. 85. – №1. – P. 47-51.
6. Gonzalez-Perez, L.M. An elderly man with a gingival mass that spontaneously regressed / L.M. Gonzalez-Perez, J.J. Borrero-Martin // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. – 2016. – Vol. 121. – №4. – P. 348-352.

Zh. M. Kozich, V.N. Martinkov, N.I. Kovzik, D.A. Blizin

EXTRAMEDULLARY LESIONS IN PLASMA CELL PROLIFERATIONS. CLINICAL CASE

Plasma cell neoplasms are characterized by tumor proliferation of a clone of plasma cells secreting pathological immunoglobulin. The most common types of plasma cell tumor include multiple myeloma, its predecessor smoldering myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, as well as rare forms – solitary plasmacytoma and extramedullary lesions with minimal or no bone marrow involvement. Among extramedullary lesions, several forms are distinguished, some of which are associated with bone tissue, and others are extraosseous, located in soft tissues or affecting various organs.

The article presents a rare clinical case of extramedullary lesions with minimal bone marrow changes in a 49-year-old female patient with monoclonal gammopathy of undetermined significance and rheumatoid arthritis. Literature data, clinical manifestations, features of diagnosis and therapy are presented.

Keywords: *extramedullary lesions, multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, lymph nodes, treatment*

Поступила 04.03.24

УДК 617.7-007.681-089-021.3-073.97
DOI:10.58708/2074-2088.2024-1(31)-136-148

З.М. Нагорнова¹, А.В. Селезнев¹,
В.Е. Корелина², А.В. Куроедов^{3,4},
И.Р. Газизова⁵, Ю.И. Рожко⁶, И.А. Булах⁷

ОБЗОР СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В АЛЬТЕРНАТИВНОМ ГИПОТЕНЗИВНОМ И НЕЙРОПРОТЕКТОРНОМ ЛЕЧЕНИИ ГЛАУКОМЫ

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России,
г. Иваново, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. С.-Петербург, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия;

⁴ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка»
Министерства обороны РФ, г. Москва, Россия;

⁵ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, г. С.-Петербург, Россия;

⁶ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь,

⁷ООО Медицинский центр «Ивастремед», г. Иваново, Россия

В связи с тем, что глаукома – это хроническое, медленно прогрессирующее заболевание, пациенты зачастую разочаровываются в традиционных методах лечения, а это приводит к самостоятельному поиску иных лечебных стратегий. Целью данного обзора является обобщение данных о влиянии агентов растительного происхождения на течение глаукомного процесса и обсуждение обоснованности их применения. Проведен анализ работ, посвященных изучению нейропротекторного и гипотензивного действия средств альтернативной медицины. Результаты, представленные в обзоре, позволяют сделать вывод, что традиционная лечебная тактика сохраняет свою актуальность, а назначение любых альтернативных агентов требует особой осторожности и не отменяет необходимость адекватного контроля уровня внутриглазного давления.

Ключевые слова: глаукома, растительные средства, альтернативное лечение, внутриглазное давление, нейропротекция, черника, гинкго билоба, женьшень, марихуана

Введение

Распространенность глаукомы варьируется в зависимости от географических регионов и этнических групп. Глобальное число случаев глаукомы в 2020 году оценивалось в 65 миллионов и, по прогнозам, достигнет 112 млн к 2040 г. [1].

Пациенты с глаукомой нуждаются в пожизненном лечении и наблюдении, и это заболевание оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациентов с точки зрения тревожности, психологического благополучия, образа жизни, вождения автомобиля и уверенности в медицинском обслуживании [2]. Кроме того,

необратимость глаукомных изменений, местные нежелательные эффекты топической терапии, страх перед оперативным лечением, плохая информированность пациентов и надежда на чудо приводят к самостоятельному поиску альтернативных методов лечения, зачастую неэффективных, которые иногда могут и навредить.

Предположительно, дополнительные и альтернативные методы лечения могут помочь контролировать симптомы заболевания и улучшить общее состояние. Список этих методов лечения глаукомы огромен, к ним относятся методы традиционной китайской медицины, физиотерапия,

фитотерапия, нейропептиды, сосудистые препараты, витамины и антиоксиданты, противовоспалительные средства, физические упражнения и массаж, электронные девайсы, компьютерные программы и образ жизни. Вопрос поиска альтернативных способов снижения уровня внутриглазного давления (ВГД) остается открытым. К сожалению, доказательная база эффективности немедикаментозных средств минимальна, а изучение безопасности и совместимости их с другими препаратами не проводилось.

К любой из теорий патогенеза первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) возможно подобрать потенциально эффективные препараты или подходы из средств альтернативной медицины и, наоборот, к любому средству альтернативной медицины можно подобрать теорию патогенеза ПОУГ, объясняющую его потенциальный эффект [3, 4].

Так как объем средств с возможным нейропротекторным действием велик, в данной статье мы рассмотрим лишь пищевые добавки, а именно агенты растительного происхождения.

Согласно данным литературы, нейропротекторным действием обладают гинкго билоба (ГБ), ликиум барбарум, шафран, куркумин, кофеин, антоцианин, коэнзим Q10 и витамины. Эти вещества оказывают нейропротекторное действие на ганглиозные клетки сетчатки (ГКС) за счет антиоксидантных, противовоспалительных и антиапоптозных механизмов. Альтернативные способы снижения уровня ВГД также не теряют своей актуальности. Так, влияние на уровень ВГД уставлено у байкалеина, форсколина, марихуаны, гинзенозида, ресвератрола и гесперидина [5].

Несмотря на отсутствие масштабных исследований растительных лекарственных средств и доказательств их эффективности, часть населения использует растительные лекарственные средства для лечения глаукомы [6].

Мировой рынок альтернативных методов лечения оценивают в 109 миллиардов долларов, около 52% населения применяют альтернативные препараты. Опрос среди

1516 пациентов с глаукомой показал, что 13,7% используют средства альтернативной медицины для лечения глаукомы. Стоит отметить, что две трети этих пациентов не сообщали об этом врачу-офтальмологу, и более 40% были уверены в эффективности лечения. В Саудовской Аравии число пациентов с офтальмопатологией, применяющих средства альтернативной медицины, составляет 22%, в Палестине – 67%. Как правило, пациенты узнают об альтернативных «лекарствах» через средства массовой информации, от родственников и соседей, которые не всегда являются надежными источниками, и, в определенных случаях, их советы могут принести больше вреда, чем пользы [7].

Травы и добавки

В ходе опроса пациентов, страдающих глаукомой, наиболее популярными растительными средствами были гинкго билоба и экстракт плодов черники (ЭЧ). Среди поливитаминовых комплексов наибольшей популярностью пользовались антиоксидантные препараты. Предполагается, что препараты и добавки, повышающие перфузию диска зрительного нерва и кровотоков в окологлазничной области, могут замедлить гибель ганглиозных клеток сетчатки. Исследования показали, что у пациентов с ПОУГ антиоксиданты могут улучшать ретинальное и ретробульбарное кровообращение. Так, доказано, что применение поливитаминового комплекса, в состав которого входит экстракт гинкго билоба (ЭГБ) и ЭЧ, значительно снижает сопротивление кровотоку в центральной артерии сетчатки и увеличивает центральный кровоток, но не оказывает влияния на уровень ВГД [8].

Начиная с XVI века **черника** широко используется в качестве лекарственного ингредиента. При опросе пациентов с глаукомой, около 50% сообщили, что применяют чернику. Активным компонентом черники является флаваноид антоциан, который, как полагают, обладает нейропротекторным действием благодаря своей способности стабилизировать структуру зрительного нерва, усиливать устойчивость ГКС к меха-

ническим или ишемическим изменениям, а также уменьшать нейровоспаление. Существует несколько потенциальных механизмов действия черники: антиоксидантные свойства, улучшение состояния сосудистой стенки, стабилизация коллагена и стимуляция его выработки, а также препятствование образованию и высвобождению провоспалительных соединений [9].

Установлено, что уровень эндотелина-1 у пациентов с ПОУГ значимо ниже. В связи с этим было проведено исследование, которое показало значимое увеличение уровня эндотелина-1 на фоне непрерывного приема ЭЧ течение 24 месяцев ($p < 0,05$) [10].

В 2021 г. было проведено исследование с участием 18 пациентов (29 глаз), все пациенты применяли от 1 до 3-х местных гипотензивных препаратов, у всех из них был достигнут целевой уровень ВГД. На фоне основного лечения пациенты применяли комбинацию из 90 мг экстракта плодов черники и 40 мг экстракта коры французской морской сосны перорально. Период наблюдения составил 4 недели. Уровень ВГД измеряли аппланационным способом на старте исследования и через 4 недели, кроме того, пациенты самостоятельно измеряли уровень ВГД 3 раза в день (тонометр iCare Home, Япония). Установлено, что за время наблюдения уровень ВГД значительно снизился с 17,2 мм рт.ст. до 15,7 мм рт.ст. ($p = 0,0046$) [11]. Но стоит отметить, что данное исследование имеет определенные ограничения, а именно, короткий срок наблюдения – 4 недели, кроме того, не проводился анализ морфометрических показателей, а небольшая выборка не позволяет обобщить полученные данные.

Более ранее исследование (2013) изучало влияние флавоноидов, содержащихся в чернике, на уровень ВГД. 40 пациентов с ПОУГ были распределены на 2 группы, основную и плацебо, срок наблюдения составил 24 месяца. В основной группе лечения наблюдалось снижение уровня ВГД на 0,7 мм рт.ст. ($p = 0,037$), при этом не было установлено ухудшения периметрических

показателей, в то время как в контрольной группе периметрический индекс значения среднего отклонения светочувствительности от возрастной нормы MD (Mean Deviation) значимо ухудшился по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,01$) [12].

В исследовании (2012), включавшем 132 пациента с нормотензивной глаукомой (НТГ), которые принимали ЭЧ на протяжении 24 месяцев, было показано, что показатель MD в основной группе улучшился с -6,44 до -5,34 дБ ($p = 0,001$), а в контрольной группе существенных изменений не наблюдалось (с -5,41 до -5,06 дБ, $p = 0,725$) [13]. Однако, стоит отметить, что сравнение этих двух групп имеет ограничения из-за несоответствия исходного уровня MD.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (2012) приняли участие 40 пациентов с ПОУГ, срок наблюдения составил 24 месяца. Установлено снижение показателя MD как в контрольной, так и в основной группах, однако, скорость снижения была значительно меньше в основной группе. Кроме того, в основной группе наблюдалось значимое усиление перфузии диска зрительного нерва [14].

Трудно сделать какие-либо клинически значимые выводы о положительном влиянии ЭЧ на течение глаукомы, в первую очередь из-за небольшого размера выборок в проведенных исследованиях. Тем не менее, возможен эффект снижения уровня ВГД, сохранение поля зрения и улучшение перфузии зрительного нерва при употреблении черники в течение 24 месяцев. Проведенные исследования не выявили побочных эффектов от употребления черники при соблюдении рекомендованной дозировки, на основании чего был сделан вывод, что ЭЧ обладает благоприятным профилем безопасности. Тем не менее, следует обратить внимание, что при чрезмерном потреблении экстракта плодов черники могут возникнуть кахексия, анемия и желтуха [15]. Важно отметить, что, хотя ЭЧ может обладать определенными положительными эффектами, он не может заменить местную гипотензивную терапию или антиглауком-

ную хирургию, а имеющиеся данные о его пользе пока ограничены.

Гинкго билоба (лат. *Ginkgo*) относится к семейству гинкгоцветных, его листья и семена веками использовались в народной медицине. В настоящее время ГБ является популярной биологически активной добавкой. В ГБ идентифицировано более 70 различных флавоноидов, которые могут снижать количество свободных радикалов. Доказано, что ЭГБ может улучшать глазной кровоток, способствовать увеличению продолжительности жизни ГКС и защищать клетки от окислительного стресса [16].

В эксперименте обработка ЭГБ смогла увеличить выживаемость ГКС крыс после воздействия окислительного стресса, индуцированного перекисью водорода (H_2O_2). В исследованиях на животных внутрибрюшинные инъекции ЭГБ повышали выживаемость ГКС. Кроме того, было показано, что процианидин, В2 и рутин, полученные из ЭГБ, способны защищать клетки пигментного эпителия сетчатки человека от окислительного стресса [17].

Крупные клинические исследования, оценивающие влияние ЭГБ на прогрессирование глаукомы, отсутствуют. Ряд исследований указывают на потенциальную структурную пользу ЭГБ для слоя ГКС благодаря его нейропротекторным и антиоксидантным свойствам. Так, у пациентов с ПОУГ ежедневный прием 120 г ЭГБ в течение 6 месяцев ассоциировался с уменьшением числа однопочечных разрывов ДНК в циркулирующих лейкоцитах, что указывает на снижение окислительного стресса [18, 19].

Основываясь на том факте, что снижение глазного кровотока считается основным звеном в патогенезе нормотензивной глаукомы, в многочисленных исследованиях изучалось влияние ЭГБ на пациентов с НТГ. Клинические испытания продемонстрировали, что добавление ЭГБ в диету замедляет сужение полей зрения и улучшает зрительную функцию у пациентов с НТГ [20, 21]. Однако, Shim S.H. с соавт. (2012) не выявили влияния ЭГБ на показатель MD или контрастную чувствитель-

ность у пациентов с НТГ (40 мг ЭГБ три раза в день, в сравнении с плацебо). Пациенты с НТГ, получавшие ЭГБ по 80 мг два раза в день в течение четырех недель, показали значительное увеличение объема и скорости глазного кровотока по сравнению с группой плацебо [22]. Кроме того, ежедневный прием 120 мг ЭГБ в течение 4 недель приводил к увеличению плотности радиальных перипапиллярных сосудов у здоровых людей [23]. Данные рандомизированных клинических исследований противоречивы. Два из них не обнаружили существенных различий в показателях статической периметрии и уровне ВГД на фоне приема ЭГБ. В двух других установлено увеличение объема и скорости глазного кровотока у пациентов с НТГ. Кроме того, отмечалось улучшение данных периметрии, увеличение толщины слоя нервных волокон сетчатки, снижение уровня маркеров окислительного стресса и повышение уровня антиоксидантных ферментов в плазме крови [24, 25]. Стоит отметить, что данные работы имеют ряд ограничений, а именно, небольшой размер выборки и короткий период наблюдения.

В исследовании, проведенном в Китае (2013), не было выявлено существенной разницы в показателе MD на фоне приема ЭГБ, но наблюдалась тенденция к улучшению показателя MD с течением времени, которая не зависела от длительности применения ЭГБ, что согласуется с эффектом обучения пациентов, а не приемом ЭГБ. В более крупном исследовании на фоне ежедневного приема ЭГБ ($n=103$) на протяжении 12 месяцев показатель MD улучшился с $-5,25$ до $-4,31$ дБ ($p=0,002$). В контрольной группе ($n=97$) существенных изменений в показателе MD не произошло (с $-5,41$ до $-5,06$ дБ; $p=0,725$) [26].

В 2017 г. в Индонезии было проведено исследование с участием 40 пациентов с ПОУГ, которые в течение 6 месяцев принимали либо ЭГБ, либо плацебо. По результатам исследования установлено значимое увеличение толщины слоя нервных волокон сетчатки в группе, принимавшей ЭГБ,

по сравнению с группой контроля. Однако, стоит отметить, что анализ проводился только между двумя группами, а не относительно исходных измерений, что потенциально может исказить результаты [27].

Как правило, экстракт гинкго билоба хорошо переносится, но наиболее серьезные побочные эффекты ЭГБ связаны с его антитромботическими свойствами. В отчетах о клинических исследованиях зафиксированы такие осложнения, как внутриглазные и внутричерепные кровоизлияния. Рандомизированные клинические исследования показали, что частота кровотечений у пациентов, принимавших ЭГБ, выше, чем в группе контроля, но эта разница не была статистически значима [28]. Данные о влиянии ЭГБ на функцию цитохрома, а также данные о его токсичности ограничены, поэтому при приеме ЭГБ необходимо соблюдать осторожность и помнить о возможности усиления или ослабления действия других лекарственных средств.

Шлемник байкальский (лат. *Scutellaria baicalensis Georgi*) известен как китайская тибетейка или синий зверобой. В состав экстракта скутеллярии байкальской входит три основных активных флавоноида, а именно байкалин, байкалеин и вогонин, они обладают низкой цитотоксичностью и оказывают нейропротекторное, антиоксидантное, противовоспалительное и противораковое действие [29].

Экспериментальные данные показали, что введение байкалеина в переднюю камеру значительно снижает уровень ВГД, замедляет скорость гибели ГКС, ингибирует апоптоз и аутофагию, а также уменьшает нейровоспаление. Вогонин также замедлял потерю ГКС, ингибировал апоптоз ГКС и уменьшал нейровоспаление. Кроме того, байкалин повышает выживаемость клеток сетчатки и трабекулярной мембраны шлеммова канала, снижает образование свободных радикалов и подавляет выработку провоспалительных элементов в клетках трабекулярной сети человека, подвергнутой воздействию H_2O_2 [30]. Необходимы дальнейшие клинические исследования.

Колеус форсколии (лат. *Coleus forskohlii*) – лекарственное растение, произрастающее в Индии и Юго-Восточной Азии. Листья, корни и клубни этого растения богаты дитерпеноидом форсколином, который стимулирует аденозин-3',5'-монофосфат (цАМФ) путем прямой активации аденилатциклазы [31]. Исследования показали, что цАМФ играет важную роль в регуляции динамики водянистой влаги, что может объяснять его гипотензивный эффект. В ходе экспериментальных исследований внутриартериальное введение форсколина приводило к снижению скорости образования водянистой влаги в глазах крупного рогатого скота [32].

Пероральное применение комплекса форсколина, гомотаурина, мяты и витаминов В1, В6 и В12 оказывало протекторное действие на зрительный нерв у грызунов. Снижалась секреция цитокинов, что приводило к уменьшению маркеров апоптоза, снижению скорости гибели ГКС [33]. Однако пероральное введение форсколина не оказывало влияния на уровень ВГД у грызунов с глаукомой [34].

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с ПОУГ, получавших глазные капли с 1% водным раствором форсколина по две капли три раза в день в течение 4-х недель, наблюдалось значительное снижение уровня ВГД [35].

Мелколепестник (лат. *Erigeron breviscapus*) – двудольное растение семейства сложноцветных хризантем, произрастающее на юго-западе Китая. Используется в традиционной китайской медицине для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Флавоноид скутелларин является одним из основных компонентов мелколепестника. Установлено нейропротекторное и противовоспалительное действие скутелларина при его пероральном применении на протяжении 3-х недель [36].

Пероральное применение мелколепестника снижало уровень ВГД, а также улучшало зрительные функции и повышало плотность слоя ГКС, одновременно умень-

шая дегенерацию аксонов ГКС, вызванную повышением уровня ВГД у лабораторных животных [37].

Кроме того, при достижении целевого уровня ВГД традиционными методами у пациентов с ПОУГ наблюдалось увеличение показателя MD на фоне перорального приема добавок мелколепестника внутрь (6 месяцев), при этом не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений [38].

Дереза обыкновенная (лат. *Lycium barbarum*) широко известна как ягода годжи, применяется для лечения различных заболеваний и состояний, таких как боли в животе, бесплодие, сухой кашель, усталость, головокружение и головные боли, а также используется как омолаживающее средство. Полезные свойства этого растения обусловлены специфическими полисахаридами, которые и обладают различными фармакологическими свойствами (нейропротекторными, гипогликемическими, противораковыми, иммуномодулирующими и антиоксидантными) [39]. На моделях глаукомы было продемонстрировано, что применение полисахаридов ягод годжи улучшает выживаемость ГКС и сохраняет функцию сетчатки [40]. В экспериментах с частичным отсечением зрительного нерва также показано, что предварительная обработка зрительного нерва полисахаридами ягод годжи может замедлить вторичную дегенерацию ГКС [41]. Предполагается, что полисахариды ягод годжи способны подавлять окислительный стресс, повышать экспрессию инсулинового фактора роста-1 (нейротрофический фактор, определяющий выживаемость ГКС на ранних стадиях повреждения зрительного нерва) и минимизировать повреждение сосудов. Кроме того, полисахариды ягод годжи повышают жизнеспособность клеток сетчатки, снижают апоптоз клеток трабекулы человека при воздействии свободных радикалов. Применение полисахаридов ягод годжи способствовало поддержанию гематоэнцефалического барьера и повышало выживаемость ГКС у мышей с офтальмогипертонией, что сопровождалось улучшением оттока по трабекулярной сети и стабильным уровнем ВГД

[42, 43]. Данные клинических исследований пока ограничены.

Хурма (лат. *Diöspyros kiki*) относится к семейству эбеновых и является богатым источником углеводов, пищевых волокон, витаминов, минералов, каротиноидов и фенольных соединений. Кроме того, листья хурмы содержат большое количество флавоноидов, обладающих антиоксидантными свойствами. В эксперименте предварительная обработка ГКС экстрактом листьев хурмы значительно повысила устойчивость к окислительному стрессу. Исследования показали, что нейропротекторный эффект экстракта листьев хурмы связан со снижением маркеров апоптоза и повышением экспрессии антиоксидантных ферментов. В том же исследовании было продемонстрировано, что лечение экстрактом хурмы защищает сетчатку и ГКС на экспериментальной модели с частичным повреждением зрительного нерва. Так же было отмечено, что экстракт листьев хурмы снижает уровень ВГД у мышей с глаукомой [44, 45].

Громовая лоза или триптеригиум Вильфорда (лат. *Tripterygium wilfordii Hook F.*) – средство традиционной китайской медицины, используемое для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и дерматомиозит. Содержащиеся в растении соединения триптолид и целастрол обладают противораковыми, противовоспалительными, иммуносупрессивными и антидиабетическими свойствами. В моделях глаукомы лечение триптолидом повышало выживаемость ГКС за счет блокирования активации микроглии. Нейропротекторный эффект триптолида объясняется его противовоспалительным свойством. Лечение целастролом также улучшало выживаемость ГКС на моделях глаукомы [46, 47].

Шафран (лат. *Crocus*) (высушенные рыльца цветков растения крокус) – популярная кулинарная приправа, известная как «золотая специя». Он не только обладает уникальным и приятным ароматом, но и является самым дорогим лекарственным

растением в мире, обладающим многочисленными фармакологическими свойствами, такими как противораковые, антидиабетические, противовоспалительные, антиоксидантные, иммуномодулирующие, противогрибковые и антимикробные. Исследования показали, что пероральный прием экстракта шафрана может предотвратить гибель ГКС, а прием 30 мг шафрана в день на протяжении 3-х недель снижает уровень ВГД у пациентов с ПОУГ.

Из шафрана выделено более 150 химических компонентов, среди которых основными активными веществами являются кроцин и кроцетин. Внутривитреальное введение кроцина ингибирует гибель ГКС, обладает антиоксидантным действием. Кроме того, кроцин защищает ГКС от повреждения, вызванного свободными радикалами. Аналогичным образом кроцетин, агликон кроцина, предотвращал потерю и апоптоз ГКС у мышей [48, 49].

Куркумин (лат. *Curcuma longa*) – компонент корневища куркумы. Известно, что он обладает антиоксидантными, противовоспалительными, противораковыми, противоартритными, противоастматическими, противомикробными, противовирусными и противогрибковыми свойствами и широко применяется в Индии. Учитывая, что куркумин является мощным природным антиоксидантом, его можно рассматривать как средство для снижения окислительного стресса при глаукоме. На модели глаукомы (грызуны) было доказано, что применение куркумина уменьшает апоптоз ГКС, индуцированный окислительным стрессом, и ингибирует проапоптотические факторы. В модели повреждения зрительного нерва *ex vivo* куркумин предотвращал изменения в апоптотическом каскаде, способствовал сохранению ГКС и толщины сетчатки. Добавление куркумина в рацион крыс за 2 дня до резкого повышения уровня ВГД защищало сетчатку от ишемического повреждения и препятствовало дегенерации капилляров сетчатки.

Исследования с использованием клеток трабекулярной сети, подвергшихся

воздействию раствора пероксида водорода *in vitro*, показали, что предварительная обработка куркумином сохраняет клетки трабекулы. Куркумин снижал уровень провоспалительных факторов и ингибировал апоптоз клеток [50, 51]. Таким образом, был сделан вывод, что куркумин защищает клетки трабекулярной сети от окислительного стресса и апоптоза.

Женьшень (лат. *Panax*) относится к семейству аралиевых, широко используется в качестве лекарственного средства и как пищевой продукт. В плацебо-контролируемом клиническом исследовании было показано, что ежедневное потребление 3 г корейского красного женьшеня (ККЖ) на протяжении 4-х недель улучшает контрастную чувствительность у пациентов с глаукомой. После 8 недель приема добавок ККЖ у пациентов с глаукомой наблюдалось значительное улучшение стабильности слезной пленки и данных опросника OSDI (Ocular Surface Disease Index), что позволяет предположить, что ККЖ улучшает состояние глазной поверхности у пациентов с глаукомой. Кроме того, у пациентов с офтальмогипертензией, принимавших 1,5 г ККЖ перорально 3 раза в день в течение 12 недель, наблюдалось значительное улучшение перипапиллярного кровотока. В эксперименте, на фоне длительного приема женьшеня наблюдалось увеличение выживаемости ГКС. Кроме того, гинзенозид, один из компонентов корня женьшеня, защищает ГКС от апоптоза, вызванного гипоксией и окислительным стрессом [52, 53].

Коэнзим Q10 (CoQ10), или убихинон-10, обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, участвует в энергетических процессах, синтезе пиримидина и экспрессии генов. В больших количествах содержится в почках, печени и сердце, как правило, может быть получен при употреблении мяса, рыбы, соевого масла и арахиса. На модели глаукомы было показано, что как местное, так и системное применение CoQ10 повышает выживаемость ГКС за счет ингибирования их апоптоза. Также было показано, что лече-

ние CoQ10 ингибирует митохондриальные изменения, происходящие при глаукоме. Кроме того, лечение CoQ10 ингибировало активацию астроцитов и клеток микроглии. Клиническое исследование, в ходе которого пациенты с глаукомой на протяжении 12 месяцев применяли капли CoQ10 в сочетании с витамином E, показало положительные результаты в виде улучшения состояния пигментного эпителия сетчатки и улучшения данных зрительных вызванных потенциалов. В ходе лабораторного исследования установлено, что местное применение CoQ10 и витамина E увеличивает количество ГКС, ингибирует апоптоз, активизирует астроциты и клетки микроглии [54, 55].

Кофе является источником кофеина – биологически активного соединения, которое оказывает множество физиологических эффектов на человеческий организм. Большинство исследований, демонстрируют, что употребление кофе повышает уровень ВГД. Однако степень повышения уровня ВГД у здоровых людей обычно ниже, чем у пациентов с глаукомой [56]. Исследование возрастной макулярной дегенерации Blue Mountains Eye Study (n=3654) показало, что пациенты с ПОУГ, которые регулярно употребляли кофеин, имели более высокий уровень ВГД [57].

Кратковременное повышение уровня ВГД связано с тем, что кофеин ингибирует фосфодиэстеразу, что, в свою очередь, приводит к увеличению активности внутриклеточной циклической аденозинмонофосфатдегидрогеназы, стимулируя выработку водянистой влаги. Однако несмотря на то, что повышенный уровень ВГД является фактором риска развития ПОУГ, связь между потреблением кофеина и частотой развития ПОУГ не выявлена. В отличие от этого исследование Pasquale L.R. с соавт. (2012) сообщает о наличии положительной связи между потреблением кофеина и вероятностью развития псевдоэкзофолиативной глаукомы. Предполагается, что эта ассоциация может быть вторичной по отношению к повышению уровня гомоцистеина, вызванного употреблением кофеина.

Гомоцистеин считается фактором, способствующим образованию материала базальной мембраны [58, 59].

Чай. Пищевая ценность чая обусловлена полифенолами, кофеином и минералами. Проведенные исследования показали, что полифенолы оказывают нейропротекторное действие, уменьшая окислительный стресс и улучшая региональный кровоток. Зеленый чай содержит катехины, например, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), который является мощным антиоксидантом и обладает антиангиогенным и противоопухолевым действием [60]. Было показано, что применение EGCG сохраняет плотность ГКС у крыс с экспериментально повышенным уровнем ВГД. Кроме того, Zhang W.H. с соавт. (2021) установили, что лечение EGCG значительно снижало уровни воспалительных цитокинов и скорость пролиферации Т-лимфоцитов [61]. Также по результатам данных Wu С.М. с соавт. (2017), у людей, употребляющих хотя бы одну чашку горячего чая в день, вероятность заболеть глаукомой ниже, по сравнению с теми, кто не пьет зеленый чай [62].

Марихуана – распространенное психоактивное вещество, использовалась в медицинских целях на протяжении тысячелетий, но на данный момент не признана в традиционной медицине большинства стран. В настоящее время применение марихуаны часто влечет за собой уголовную ответственность. Марихуана состоит из более чем 400 соединений, но основными компонентами, отвечающими за ее физиологические эффекты, являются Δ -9-тетрагидроканнабинол (ТГК) и каннабидиол. Механизм действия, с помощью которого марихуана снижает уровень ВГД, изучен недостаточно, но гипотензивный эффект не зависит от степени открытия угла передней камеры. Эндоканнабиноидная система имеет два основных рецептора G-белка, называемых каннабиноидными рецепторами типа 1 и типа 2. Рецептор типа 1 подавляет нейротрансмиттер высвобождение в пресинаптических нейронах и обнаруживается в цилиарном теле и мышцах, трабе-

кулярной сети и шлеммовом канале, что позволяет предположить, что он влияет на выработку водянистой влаги, а также на трабекулярный и увеосклеральный отток. Рецептор типа 2 модулирует высвобождение цитокинов. Кроме того, считается, что марихуана обладает нейропротекторным действием, снижая апоптоз ГКС и количество свободных радикалов [63].

Ученые на протяжении десятилетий изучают возможности применения каннабиса для лечения глаукомы. Существуют различные способы введения ТГК, включая ингаляционный, пероральный, сублингвальный, внутривенный и местный. Как ни странно, местное применение не является эффективным способом использования ТГК для лечения глаукомы из-за неспособности высоколипофильных и низкомолекулярных препаратов проникать внутрь глаза. Исследования не выявили различий в уровне ВГД между теми, кто получал 1% ТГК местно, и теми, кто получал плацебо. Однако синтетические каннабиноиды при местном или системном применении могут снижать уровень ВГД на 20-30% у пациентов с глаукомой, что сопоставимо с курением марихуаны или приемом ТГК внутрь. Интересно, что в отличие от ТГК, высокие дозы каннабидиола повышают уровень ВГД через 4 часа после местного применения [64].

Nepler R.S. и Frank I.R. сообщили, что через час после вдыхания конопли уровень ВГД у 11 здоровых участников снизился на 25% [65]. Позже Merritt J.C. с соавт. изучали уровень ВГД и артериального давления после вдыхания марихуаны у 18 пациентов с различными формами глаукомы. Они обнаружили, что уровень ВГД снизился на $6,6 \pm 1,5$ мм рт.ст., вернувшись к исходным значениям через 4 часа. Более поздние исследования показали, что каннабиноиды (вдыхаемые или принимаемые перорально) снижают уровень ВГД у 60-65% людей как с, так и без глаукомы, гипотензивный эффект сохраняется 3-4 часа [66]. При употреблении марихуаны возникают различные побочные эффекты, такие как тахикардия, гипотензия, гиперемия конъюнктивы,

снижение слезотечения и различные психотропные эффекты. Кроме того, положительный эффект от снижения уровня ВГД может быть нивелирован одномоментным снижением уровня артериального давления, что потенциально может привести к перфузионной недостаточности и ишемическим изменениям зрительного нерва. Дополнительную настороженность вызывают потенциальные аддитивные свойства и толерантность. В частности, для достижения 24-часового контроля уровня ВГД с помощью марихуаны пациентам придется курить около 6-8 раз в день, как минимум пять доз марихуаны в течение дня и одну дозу ночью, что составляет примерно 2200 доз марихуаны в год, что не только нерационально, но и экономически неэффективно [67].

Короткий период действия, 3-4 часа, в сочетании с высоким профилем побочных эффектов и отсутствием доказательств того, что она может замедлить прогрессирование заболевания, делают ее применение нерациональным. В настоящее время продолжается изучение и разработка синтетических каннабиноидов.

Таким образом, на сегодняшний день применение топических каннабиноидов не являются частью широкой клинической практики из-за короткой продолжительности действия, сомнительной эффективности и потенциальных психотропных эффектов при всасывании через носослезные пути [68].

Заключение

В настоящем обзоре мы постарались развеять миф необходимости применения различных растительных средств альтернативной медицины. Хотя данные вещества и могут служить альтернативными агентами для улучшения качества жизни пациентов с глаукомой, они не смогут заменить традиционные лекарственные препараты, снижающие уровень ВГД. Кроме того, требуется больше доказательств и клинических исследований, чтобы оправдать их применение и безопасность в качестве нейропротекторов. Отсутствие выверенных терапевтических дозировок, четких пока-

заний и спектр нежелательных явлений не позволяют назначать их в качестве перво-степенных при лечении глаукомы.

Авторы не получали финансирование при написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Библиографический список

1. Gender differences in glaucoma / S. Zubasheva [et al.] // Russian Ophthalmological Journal. – 2021. – Vol. 14(3). – P. 120-123. (in Russ). doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-3-120-123.
2. Quality of life and severity of glaucoma: A study using Glaucol-36 questionnaire at University Kebangsaan Malaysia medical centre (UKMMC) / H. Chandramohan [et al.] // Int. Med. J. – 2017. – Vol. 1(24). – P. 61-64.
3. Ige, M. Herbal medicines in glaucoma treatment / M. Ige, J. Liu // Yale J Biol Med. – 2020. – Vol. 93(2). – P. 347-353.
4. Rozhko, A.A. Capabilities of neuroimaging in determining the role of metabolic pathway of neurodegeneration in the pathophysiology of glaucoma / A.A. Rozhko // Ophthalmology Eastern Europe. – 2023. – Vol. 13(4). – P. 386-399. (in Russ). doi: 10.34883/PI.2023.13.4.035.
5. The proportion of complementary and alternative medicine utilization among Saudi population for eye care. Cross-sectional study / S. AlSalman [et al.] // Cureus. – 2013. – Vol. 13(2). – P. e13109. doi: 10.7759/cureus.13109.
6. Use of complementary and alternative therapies by patients with eye diseases: A hospital-based cross-sectional study from Palestine / D. Jaber [et al.] // BMC Complementary Med. Ther. – 2021. – Vol. 21. – P. 3. doi: 10.1186/s12906-020-03188-9.
7. Binns, C.W. Problems and prospects: public health regulation of dietary supplements / C.W. Binns, M.K. Lee, A.H. Lee // Annu Rev Public Health. – 2018. – Vol. 39(1). – P. 403-420. doi: 10.1146/annurev-publhealth-040617-013638.
8. Two-year randomized, placebo-controlled study of black currant anthocyanins on visual field in glaucoma / H. Ohguro [et al.] // Ophthalmologica. – 2012. – Vol. 228(1). – P. 26-35. doi: 10.1159/000335961.
9. West, A.L. Evidence for the use of nutritional supplements and herbal medicines in common eye diseases / A.L. West, G.A. Oren, S.E. Moroi // Am J Ophthalmol. – 2006. – Vol. 141(1). – P. 157-166. doi: 10.1016/j.ajo.2005.07.033.
10. Yoshida, K. Black currant anthocyanins normalized abnormal levels of serum concentrations of endothelin-1 in patients with glaucoma / K. Yoshida, I. Ohguro, H. Ohguro // J Ocul Pharmacol Ther. – 2013. – Vol. 29(5). – P. 480-487. doi:10.1089/jop.2012.0198.
11. Effects of French maritime pine bark/bilberry fruit extracts on intraocular pressure for primary open-angle glaucoma / K. Manabe [et al.] // J Clin Biochem Nutr. – 2021. – Vol. 68(1). – P. 67-72. doi:10.3164/JCBN.20-50.
12. Ohguro, H. Effects of black currant anthocyanins on intraocular pressure in healthy volunteers and patients with glaucoma / H. Ohguro, I. Ohguro, S. Yagi // J Ocul Pharmacol Ther. – 2013. – Vol. 29(1). – P. 61-67. doi:10.1089/jop.2012.0071.
13. Ginkgo biloba extract and bilberry anthocyanins improve visual function in patients with normal tension glaucoma / S.H. Shim [et al.] // J Med Food. – 2012. – Vol. 15(9). – P. 818-823. doi: 10.1089/jmf.2012.2241.
14. Two-year randomized, placebo-controlled study of black currant anthocyanins on visual field in glaucoma / H. Ohguro [et al.] // Ophthalmologica. – 2012. – Vol. 228(1). – P. 26-35. doi:10.1159/000335961.
15. Acute cardioprotective and cardiotoxic effects of bilberry anthocyanins in ischemia-reperfusion injury: beyond concentration-dependent antioxidant activity / L. Zibera [et al.] // Cardiovasc Toxicol. – 2010. – Vol. 10(4). – P. 283-294. doi:10.1007/s12012-010-9091-x.
16. Procyanidin B2 and rutin in ginkgo biloba extracts protect human retinal pigment epithelial (RPE) cells from oxidative stress by modulating Nrf2 and Erk1/2 signalling / Y. Li [et al.] // Exp. Eye Res. – 2021. – Vol. 207(4). – P. 108586. doi: 10.1016/j.exer.2021.108586.
17. A network pharmacology-based strategy for predicting the protective mechanism of ginkgo biloba on damaged retinal ganglion cells / H. Yu. [et al.] // Chin. J Nat. Med. – 2022. – Vol. 20(1). – P. 54-66. doi: 10.1016/S1875-5364(21)60109-7.
18. Diterpene ginkgolides meglumine injection inhibits apoptosis induced by optic nerve crush injury via modulating MAPKs signaling pathways in retinal ganglion cells / X.X. Fan [et al.] // J. Ethnopharmacol. – 2021. – Vol. 279. – P. 114371. doi: 10.1016/j.jep.2021.114371.
19. Noninvasive detection of mitochondrial dysfunction in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma / L.S. Geyman [et al.] // J Glaucoma. – 2018. – Vol. 27(7). – P. 592-599. doi: 10.1097/IJG.0000000000000980.
20. Effects of Ginkgo biloba on diseases related to oxidative stress / G. Achete de Souza [et al.] // Planta Med. – 2020. – Vol. 86(6). – P. 376-386. doi: 10.1055/a-1109-3405.
21. Neuroprotective effect of Ginkgo biloba extract against hypoxic retinal ganglion cell degeneration *in vitro* and *in vivo* / H.K. Cho [et al.] // J. Med. Food. – 2019. – Vol. 22(8). – P. 771-778. doi: 10.1089/jmf.2018.4350.
22. Ginkgo biloba extract and bilberry anthocyanins improve visual function in patients with nor-

- mal tension glaucoma / S.H. Shim [et al.] // *J. Med. Food.* – 2012; – Vol. 15(9). – P. 818-823. doi: 10.1089/jmf.2012.2241.
23. Ginkgo biloba affects microvascular morphology: a prospective optical coherence tomography angiography pilot study / M.C. Sabaner [et al.] // *Int. Ophthalmol.* – 2021. – Vol. 41(3). – P. 1053-1061. doi: 10.1007/s10792-020-01663-3.
24. Effect of Ginkgo biloba on visual field and contrast sensitivity in Chinese patients with normal tension glaucoma: a randomized, crossover clinical trial / X. Guo [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2014. – Vol. 55(1). – P. 110-116. doi: 10.1167/iovs.13-13168
25. Kang, J.M. Ginkgo biloba and its potential role in glaucoma / J.M. Kang, S. Lin // *Curr Opin Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 29(2). – P. 116-120. doi: 10.1097/ICU.0000000000000459.
26. Lee, J. Effect of Ginkgo biloba extract on visual field progression in normal tension glaucoma / J. Lee, S.W. Sohn, C. Kee // *J Glaucoma.* – 2013. – Vol. 22(9). – P. 780-784. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182595075.
27. Mei, N. Review of Ginkgo biloba-induced toxicity, from experimental studies to human case reports / N. Mei, S. Lin // *J Env Sci Heal.* – 2017. – Vol. 35(1). – P. 1-28. doi: 10.5558/tfc68612-5.
28. Sari, M.D. Ginkgo biloba extract effect on oxidative stress marker malondialdehyde, redox enzyme glutathion peroxidase, visual field damage, and retinal nerve fiber layer thickness in primary open angle glaucoma / M.D. Sari, A.D. Sihotang, A. Lelo // *Int J Pharm Tech Res.* – 2016. – Vol. 9. – P. 158-166.
29. Baicalein, baicalin, and wogonin: protective effects against ischemia-induced neurodegeneration in the brain and retina / L. Pan [et al.] // *Oxidative Med. Cell. Longev.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 8377362. doi: 10.1155/2021/8377362.
30. Baicalin suppresses glaucoma pathogenesis by regulating the PI3K/AKT signaling in vitro and in vivo / N. Zhao [et al.] // *Bioengineered.* – 2021. – Vol. 12. – P. 10187-10198. doi: 10.1080/21655979.2021.2001217
31. Shim, M.S. Role of cyclic AMP in the eye with glaucoma / M.S. Shim, K.Y. Kim, W.K. Ju // *BMB Rep.* – 2017. – Vol. 50. – P. 60-70. doi: 10.5483/BMBRep.2017.50.2.200.
32. Terbutaline, forskolin and cAMP reduce secretion of aqueous humour in the isolated bovine eye / M. Shahidullah [et al.] // *PLoS ONE.* – 2020. – Vol. 15. – P. e0244253. doi: 10.1371/journal.pone.0244253.
33. Protective efficacy of a dietary supplement based on forskolin, homotaurine, spearmint extract, and group B vitamins in a mouse model of optic nerve injury / F. Locri [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11. – P. 2931. doi: 10.3390/nu1122931.
34. A dietary combination of forskolin with homotaurine, spearmint and B vitamins protects injured retinal ganglion cells in a rodent model of hypertensive glaucoma / M. Cammalleri [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12. – P. 1189. doi: 10.3390/nu12041189.
35. A double-blind, randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of forskolin eye drops 1% in the treatment of open angle glaucoma – A comparative study / M. Majeed [et al.] // *J. Clin. Trials.* – 2014. – Vol. 4. – P. 1000184. doi: 10.4172/2167-0870.1000184.
36. Oral scutellarin treatment ameliorates retinal thinning and visual deficits in experimental glaucoma / J. Zhu [et al.] // *Front. Med.* – 2021. – Vol. 8(3). – P. 681169. doi: 10.3389/fmed.2021.681169.
37. Effect on multifocal electroretinogram in persistently elevated intraocular pressure by erigeron breviscapus extract / X.J. Lu [et al.] // *J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 4(4). – P. 349-352. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.04.04.
38. Metabolism and pharmacological mechanisms of active ingredients in Erigeron breviscapus / H. Fan [et al.] // *Curr. Drug Metab.* – 2021. – Vol. 22(1). – P. 24-39. doi: 10.2174/1389200221666201217093255.
39. Lycium barbarum polysaccharides: extraction, purification, structural characterisation and evidence about hypoglycaemic and hypolipidaemic effects. A review. / A. Masci [et al.] // *Food Chem.* – 2018. – Vol. 254. – P. 377-389. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.01.176.
40. Lycium barbarum polysaccharides rescue neurodegeneration in an acute ocular hypertension rat model under pre- and posttreatment conditions / Y. Lakshmanan [et al.] // *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2019. – Vol. 60. – P. 2023-2033. doi: 10.1167/iovs.19-26752.
41. Posttreatment intervention with Lycium barbarum polysaccharides is neuroprotective in a rat model of chronic ocular hypertension / Y. Lakshmanan [et al.] // *Investig. Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 60(14). – P. 4606-4618. doi: 10.1167/iovs.19-27886.
42. Lycium barbarum polysaccharides related RAGE and Abeta levels in the retina of mice with acute ocular hypertension and promote maintenance of blood retinal barrier / X.S. Mi [et al.] // *Neural Regen. Res.* – 2020. – Vol. 15(12). – P. 2344-2352. doi: 10.4103/1673-5374.284998.
43. Lycium barbarum polysaccharides protects retinal ganglion cells against oxidative stress injury / L. Liu [et al.] // *Neural Regen. Res.* – 2020. – Vol. 15(8). – P. 1526-1531. doi: 10.4103/1673-5374.274349.
44. The intraocular pressure-lowering effect of persimmon leaves (*Diospyros kaki*) in a mouse model of glaucoma / H.R. Ahn [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20(21). – P. 5268. doi: 10.3390/ijms20215268.
45. Persimmon (*Diospyros Kaki* L.): chemical properties, bioactive compounds and potential use in the development of new products – a review / J.R.V. Matheus [et al.] // *Food Reviews International.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1-18. doi:10.1080/87559129.2020.1733597.
46. A mechanistic overview of triptolide and celastrol, natural products from *Tripterygium wilfordii*

- dii Hook F / S.R. Chen [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 104. doi: 10.3389/fphar.2018.00104.
47. Li, J. Treatment of neurodegenerative diseases with bioactive components of *Tripterygium wilfordii* / J. Li, J. Hao // *Am. J. Chin.* – 2019. – Vol. 47(4). – P. 769-785. doi: 10.1142/S0192415X1950040X.
48. Saffron: chemical composition and neuroprotective activity / M.A. Maggi [et al.] // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25(23). – P. 5618. doi: 10.3390/molecules25235618.
49. Plant growth promoting and antifungal asset of indigenous rhizobacteria secluded from saffron (*Crocus sativus L.*) rhizosphere / A. Rasool [et al.] // *Microb Pathog.* – 2021. – Vol. 150. – P. 104734. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104734.
50. Potential health benefits of curcumin on female reproductive disorders: a review / D.A.M. Kamal [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13(7). – P. 3126. doi: 10.3390/nu13093126.
51. Curcumin minimises histopathological and immunological progression in the ankle joints of collagen-induced arthritis rats / T.T.M. Kevin [et al.] // *Med. Health.* – 2020. – Vol. 15. – P. 26-36. doi: 10.17576/MH.2020.1502.05.
52. Wang, L. Treatment of glaucomatous optic nerve damage using ginsenoside Rg1 mediated by ultrasound targeted microbubble destruction / L. Wang, T. Cao, H. Chen [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2018. – Vol. 15(1). – P. 300-304. doi: 10.3892/etm.2017.5386.
53. Effect of red ginseng on visual function and vision-related quality of life in patients with glaucoma. / K. Lee [et al.] // *J. Ginseng Res.* – 2021. – Vol. 45(6). – P. 676–682. doi: 10.1016/j.jgr.2021.03.004.
54. Neuroprotective effects of topical coenzyme Q10 + vitamin E in mechanic optic nerve injury model / S. Ekicier Acar [et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 30(4). – P. 714-722. doi: 10.1177/1120672119833271.
55. Skeletal protective effect of Coenzyme Q10: A review / S.O. Ekeuku [et al.] // *Int. J. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 16. – P. 181-190. doi: 10.3923/ijp.2020.181.190.
56. Effects of caffeinated coffee consumption on intraocular pressure, ocular perfusion pressure, and ocular pulse amplitude: a randomized controlled trial / A.Z. Jiwani [et al.] // *Eye (Lond).* – 2012. – Vol. 26(8). – P. 1122-1130. doi: 10.1038/eye.2012.113.
57. Chandrasekaran, S. Effects of caffeine on intraocular pressure: the Blue Mountains Eye Study / S. Chandrasekaran, E. Rochtchina, P. Mitchell // *J Glaucoma.* – 2005. – Vol. 14(6). – P. 504-507. doi: 10.1097/01.ijg.0000184832.08783.be.
58. The relationship between caffeine and coffee consumption and exfoliation glaucoma or glaucoma suspect: a prospective study in two cohorts / L.R. Pasquale [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2012. – Vol. 53(10). – P. 6427-6433. doi: 10.1167/iovs.12-10085.
59. Frequency of a diagnosis of glaucoma in individuals who consume coffee, tea and/or soft drinks / C.M. Wu [et al.] // *British Journal of Ophthalmology.* – 2018. – Vol. 102(8). – P. 1127-1133. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310924.
60. Milea, D. Flavonoids and glaucoma: revisiting therapies from the past / D. Milea, T. Aung // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 253(11). – P. 1839-1840. doi: 10.1007/s00417-015-3167-z.
61. Neuroprotective role of epigallocatechin-3-gallate in acute glaucoma via the nuclear factor- κ B signalling pathway / W.H. Zhang [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2021. – Vol. 22(5). – P. 1235. doi: 10.3892/etm.2021.10669.
62. Green tea extract ameliorates ischemia-induced retinal ganglion cell degeneration in rats / Y. Yang [et al.] // *Oxidative Med. Cell. Longev.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 8407206. doi: 10.1155/2019/8407206.
63. Effect of surfactant concentration and sterilization process on intraocular pressure-lowering activity of Delta(9)-tetrahydrocannabinol-valine-hemisuccinate (NB1111) nanoemulsions / C. Sweeney [et al.] // *Drug Deliv. Transl. Res.* – 2021. – Vol. 11. – P. 2096-2107. doi: 10.1007/s13346-020-00871-9.
64. Cannabinoids in glaucoma patients: the never-ending story / A. Passani [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9(12). – P. 1-20. doi: 10.3390/jcm9123978.
65. Hepler, R.S. Marihuana smoking and intraocular pressure / R.S. Hepler, I.R. Frank // *JAMA.* – 1971. – Vol. 217(10). – P. 1392. doi: 10.1001/jama.1971.03190100074024.
66. Effect of marihuana on intraocular and blood pressure in glaucoma / J.C. Merritt [et al.] // *Ophthalmology.* – 1980. – Vol. 87(3). – P. 222-228. doi: 10.1016/s0161-6420(80)35258-5.
67. Abuhasira, R. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products - Regulations in Europe and North America / R. Abuhasira, L. Shbiri, Y. Landschaft // *European Journal of Internal Medicine.* – 2018. – Vol. 49. – P. 2-6. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.001.
68. Katz, J. Facts vs fiction: the role of cannabinoids in the treatment of glaucoma / J. Katz, A.P. Costarides // *Curr Ophthalmol Rep.* – 2019. – Vol. 7(3). – P. 177-181. doi: 10.1007/s40135-019-00214-z.

**Z.M. Nagornova, A.V. Seleznev, V.E. Korelina, A.V. Kuroyedov,
I.R. Gazizova, Yu.I. Razhko, I.A. Bulakh**

**REVIEW OF HERBAL REMEDIES IN ALTERNATIVE ANTIHYPERTENSIVE
AND NEUROPROTECTIVE TREATMENT OF GLAUCOMA**

Due to the fact that glaucoma is a chronic, slowly progressive disease, patients are often disappointed in traditional treatment methods, and this leads to an independent search for other treatment strategies. The purpose of this review is to summarize data on the effect of herbal agents on the course of the glaucomatous process and discuss the validity of their use. An analysis of works devoted to the study of the neuroprotective and hypotensive effects of alternative medicine was carried out. The results presented in the review allow us to conclude that traditional treatment tactics remain relevant, and the prescription of any alternative agents requires special caution and does not eliminate the need for adequate control of intraocular pressure levels.

***Key words:** glaucoma, herbal remedies, alternative treatment, intraocular pressure, neuroprotection, blueberry, ginkgo biloba, ginseng, marijuana*

Поступила 06.03.24

СОВОКУПНОСТЬ СТРУКТУРНЫХ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ И ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ГЛАУКОМЫ НИЗКОГО ДАВЛЕНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, г. С.-Петербург, Россия

В настоящее время признано, что глаукома лишь частично связана с повышенным внутриглазным давлением. Глаукома низкого (нормального) давления (ГНД) представляет собой форму открытоугольной глаукомы, при которой повреждение зрительного нерва и дефекты поля зрения присутствуют, несмотря на исходное внутриглазное давление меньше 21 мм рт.ст. Точный механизм, по которому происходит анатомическое и функциональное повреждение у пациентов с ГНД, остается неизвестным. Предложенные теории, механическая и сосудистая, не объясняют патогенез заболевания в полной мере. Это диктует необходимость выполнения как структурных и функциональных офтальмологических, так и лучевых методов диагностики в дифференциации диагноза. Авторы провели анализ клинического случая ГНД у 66-летнего пациента, в течение 3-х летнего периода заболевания. Результаты, представленные в статье, позволяют сделать вывод, что традиционные офтальмологические обследования сохраняют свою актуальность. Энергетический метаболизм и дисфункциональные метаболические пути нейродегенерации играют роль в патофизиологии ГНД. До конца не понятна и требует изучения роль церебрального метаболизма глюкозы при ГНД, что может предоставить клиницистам дополнительные возможности для диагностики и лечения заболевания.

Ключевые слова: глаукома низкого давления, нормальное внутриглазное давление, головной мозг, ишемия, нейродегенерация, метаболизм глюкозы, нейровизуализация, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография

Введение

Глаукома низкого давления (ГНД, глаукома нормального давления, нормотензивная глаукома, глаукома псевдонормального давления) – это форма первичной открытоугольной глаукомы с глаукоматозной экскавацией зрительного нерва и глаукоматозными дефектами поля зрения, но с внутриглазным давлением (ВГД) в пределах статистически нормального, не превышающего уровень: $P_t \leq 25$ мм рт.ст. ($P_0 \leq 21$ мм рт.ст.).

При этой форме заболевания ВГД может не быть основным причинным фактором, и постулируются различные теории, объясняющие патогенез [1-4].

В случае ГНД перед постановкой диагноза следует провести детальную дифференциальную диагностику, поскольку экс-

кавация диска зрительного нерва не является патогномоничной только для глаукомы. Экскавированный диск может наблюдаться при ишемической нейропатии, наследственных аномалиях, компрессионной нейропатии [5-7]. Различие между ГНД и этими состояниями имеет решающее значение, поскольку оно исключает основные угрожающие жизни состояния.

Диагностической процедурой для дифференциации ГНД и компрессионной нейропатии зрительного нерва является нейровизуализация. Некоторые офтальмологи указывают на необходимость проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) каждому пациенту с ГНД, в то время как другие проводят нейровизуализацию только при наличии специфических дополни-

тельных клинических признаков, которые не характерны для глаукомы [4, 7, 8].

Цель – описать клинический случай применения структурных и функциональных офтальмологических и лучевых методов исследования для диагностики глаукомы низкого давления.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением в течение 3-х лет находился пациент, мужчина, 1958 года рождения, правша. Рост – 173 см, вес – 83 кг, индекс массы тела – 27,4 кг/м². ГНД была диагностирована в 2020 году.

Пациент соответствовал следующим критериям включения: глаукоматозное выпадение нейроретинального пояска, глаукоматозное повреждение поля зрения в трех периметрических тестах, открытый угол передней камеры при гониоскопии и самое высокое измеренное ВГД (Pt) ≤ 25 мм рт.ст.

Во время регулярных контрольных посещений измерялись максимальная корригированная острота зрения, ВГД, проводились гониоскопия, пахиметрия, статическая автоматизированная периметрия (30-2, 24-2, Humphrey Field Analyzer II, Carl Zeiss Meditec), биомикроскопия и стереоскопическое исследование глазного дна. Раз в год была проведена оптическая когерентная томография желтого пятна и диска, чтобы исключить сопутствующие патологии. Показания ВГД были скорректированы в соответствии с измерениями центральной толщины роговицы, полученными во время пахиметрии. Фиксировались другие заболевания, хронические общие расстройства (артериальная гипертензия и отсутствие сахарного диабета) и сосудистые факторы риска (мигрень и холодные конечности).

Стадию глаукомы определяли в соответствии со значением периметрического индекса значения среднего отклонения светочувствительности от возрастной нормы MD (Mean Deviation), который также использовался для оценки прогрессирования глаукомы. Наличие прогрессирования оценивали с помощью анализа прогрессирования Humphrey Field Analyzer путем

оценки разницы между MD при первом и последующих обследованиях поля зрения.

МРТ исследование выполнялось на сверхвысокопольном томографе Achieva 3.0T, Philips. Полученные данные были независимо оценены двумя специалистами по лучевой диагностике в режиме маскирования основного диагноза. Анализ данных МРТ включал оценку морфологических изменений в ткани головного мозга, изменение высоты латеральных колленчатых тел (ЛКТ) на коронарных сканах в ортогональной проекции по отношению к продольной оси ствола головного мозга и их объема.

Перед позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ)/ рентгенологической компьютерной томографией (КТ) больной голодал не менее 6 часов, избегал физических нагрузок. Радиоиндикатором была 2-¹⁸F-фтор-2-дезоксид-глюкоза (¹⁸F-ФДГ), обеспечивающая определение церебрального метаболизма глюкозы, который тесно связан с нейрональной активностью. Радиофармпрепарат готовили на циклотроне перед процедурой. Период полураспада ¹⁸F означает, что через 109 минут активность препарата снижается вдвое. После внутривенного введения ¹⁸F-ФДГ (доза: 4,95 мКи (183,15 МБк), лучевая нагрузка: 3,92 мЗв), исследуемый должен был закрыть глаза, чтобы устранить нежелательное повышенное поглощение ¹⁸F-ФДГ в затылочной доле. Визуализацию проводили на высокотехнологичном ПЭТ/КТ сканере премиум-класса General Electric Discovery 710, чувствительностью 710 кСц/МБк. Изображения ПЭТ/КТ были получены в статическом режиме, подвергнуты аффинной и нелинейной пространственной нормализации по шаблону картирования мозга с помощью лицензированного программного обеспечения. Области поглощения ¹⁸F-ФДГ оценивались качественно и полуколичественно, определяли стандартные уровни захвата изотопа (Standardized Uptake Value, SUV) – отношение уровня захвата изотопа в области интереса к введенной активности.

Статистический анализ результатов проводился с помощью программного обеспече-

ния Statistica 10, и $p < 0,05$ принимался статистически значимым. Результаты представлены в основном в виде абсолютных значений, анализировалась разница в показателях.

Результаты

Результаты динамического наблюдения с определением морфофункциональных офтальмологических характеристик представлены в таблице с интервалом в 12 месяцев.

В нашем клиническом случае была незначительная асимметрия между некоторыми показателями правого и левого глаза. Считается, что ГНД зависит от общих, а не глазных факторов, и поэтому предполагается, что она более симметрична, чем глаукома с высоким начальным ВГД.

Учитывая быстрое прогрессирование оптиконейродегенерации в течение последнего года, пациенту проведены нейровизуализационные исследования в январе 2024 г. Обнаруженные на МРТ изменения в головном мозге свидетельствовали о наличии патоморфологических паттернов, которые были представлены снижением плотности вещества мозга, признаками ишемического поражения (типа «small artery diseases») белого вещества головного мозга, участву-

ющего в зрительном восприятии. Объем правого и левого ЛКТ составил 97,3 мм³ и 94,1 мм³ соответственно. Латеральные колленчатые тела – подкорковые центры зрения, связаны ручками верхних холмиков с ядрами верхних холмиков среднего мозга.

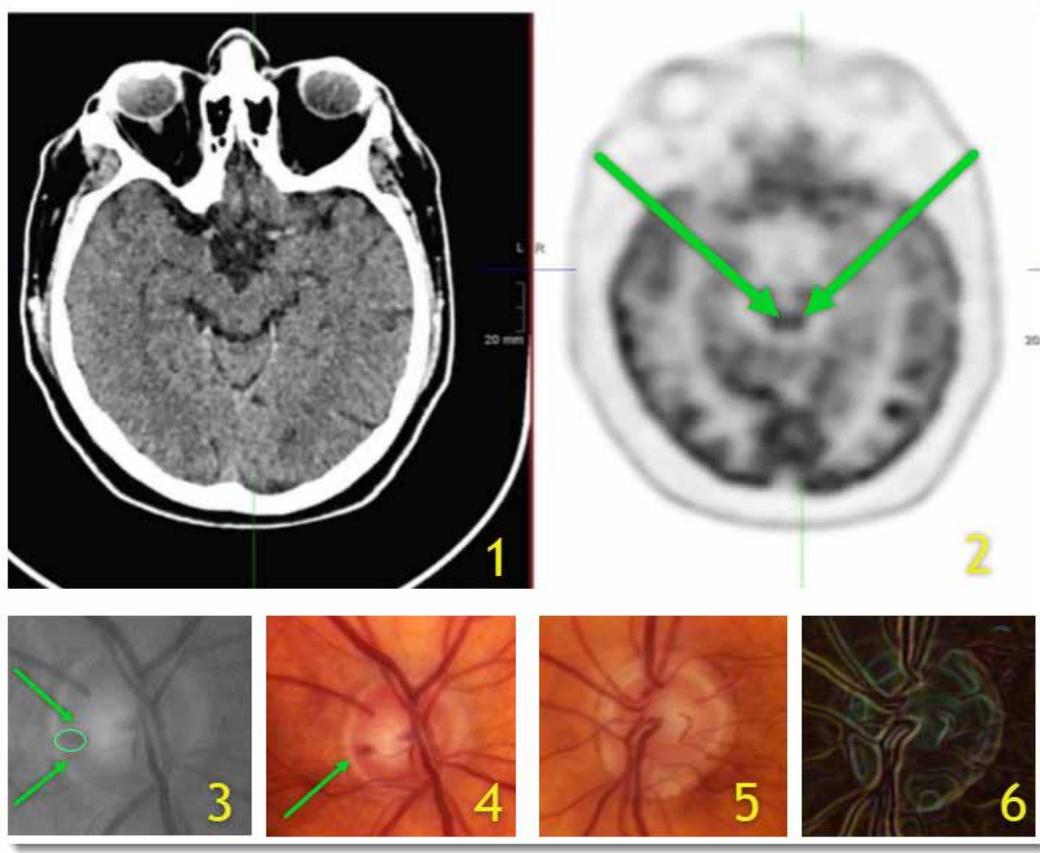
Радионуклидное исследование головного мозга установило гипометаболизм глюкозы в области интереса (ROI). Кроме этого, на ПЭТ/КТ два очага повышенной активности наблюдались в правой и левой части верхних бугорков (холмики) четверохолмия (*colliculus superior*), которые являются подкорковыми центрами зрительного анализатора (риунк).

Известно, что верхние холмики четверохолмия – структура среднего мозга, состоящая из нескольких клеточных слоев, в которой три первых слоя перерабатывают исключительно зрительную информацию. Верхний холмик содержит ретинопическую карту. К нейронам трех первых слоев верхнего холмика проецируются ганглиозные клетки сетчатки, аксоны которых идут через ручку (*brachium*) верхнего холмика. Эти ганглиозные клетки располагаются преимущественно в носовой половине сетчатки контралатерального глаза. К нейро-

Таблица – Клиническая характеристика пациента с ГНД в динамике

Наименование показателей	Срок наблюдения							
	1 визит, старт		12 месяцев		24 месяца		36 месяцев	
Глаз	правый	левый	правый	левый	правый	левый	правый	левый
Возраст, лет	63		64		65		66	
Систолическое АД, мм рт.ст.	138		129		130		136	
ВГД, Pт, мм рт.ст.	18	23	19	22	23	21	18	21
Антиглаукомный препарат	нет	ИКА	ПГ	ПГ	ПГ+ББ	ПГ+ББ	ПГ+ББ	ПГ+ББ+ИКА
ЦТР, мкм	563	560	563	560	564	559	564	561
ДЭ/ДД	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,7	0,6	0,7
Средняя СНВС, мкм	96	94	92	88	90	86	86	76
МКОЗ, ед.	0,9	0,8	0,9	0,8	0,8	0,7	0,8	0,6
Рефракция (сфера), дптр	1,5	1,25	1,5	1,0	1,25	0,25	1,25	0,25
Кровоизлияние на диске	нет	да	да	нет	нет	нет	да	нет
MD, дБ	-1.87	-2,53	-2,74	-3,61	-3,96	-4,38	-5,09	-6,04

Примечание: АД – артериальное давление, ВГД – тонометрическое внутриглазное давление, ПГ – аналог простагландина, ББ – бета-блокатор, ИКА – ингибитор карбоангидразы, ЦТР – центральная толщина роговицы, ДЭ – диаметр экскавации, ДД – диаметр диска, СНВС – толщина слоя нервных волокон сетчатки, МКОЗ – максимальная корригированная острота зрения, MD – среднее отклонение светочувствительности.



1 – КТ томограмма без контрастирования в аксиальной плоскости в проекции подкорковых центров зрительного анализатора в четверохолмии. 2 – томограмма ПЭТ в той же проекции, на фоне физиологического накопления (гиперфиксации) радиофармпрепарата в коре головного мозга патологическое накопление в области правого и левого *colliculus superior* (стрелки). 3 – фото зрительного нерва правого глаза в бескрасном свете, стрелками указано место кровоизлияния на диске, 4 – фото с фундускамеры. 5 – фото зрительного нерва левого глаза, 6 – обработанное изображение.

Рисунок – Фрагмент нейровизуализации и офтальмоскопии

нам поверхностного слоя поступают также проекции от зрительной коры, в том числе от стриарной. В свою очередь, поверхностный слой посылает проекции к нескольким ядрам таламуса – подушке (*pulvinar*), ЛКТ, благодаря чему имеет не прямые связи с обширными областями зрительной коры [9]. Функциональную роль найденных на ПЭТ метаболических состояний для ГНД предстоит выяснить в будущих исследованиях.

Обсуждение

Глаукома – это хроническая оптическая нейропатия, характеризующаяся дефицитом функционального поля зрения и изменениями зрительного нерва. Хотя первоначально считалось, что это заболевание повышеного ВГД, которое, если его не лечить, вызывает слепоту. В настоящее время признано,

что глаукома лишь частично связана с ВГД. В 1857 году Von Graefe A. впервые предположил, что глаукома может возникнуть в контексте нормального ВГД (состояние, которое он назвал «Амавроз с экскавацией зрительного нерва») [10]. Schnabel W. подтвердил эту теорию в 1908 году, но концепция глаукомы нормального давления не получила широкого признания до 1980-х годов [11].

ГНД представляет собой форму открытоугольной глаукомы, при которой повреждение зрительного нерва и дефекты поля зрения присутствуют, несмотря на исходное ВГД меньше 21 мм рт.ст. Точный механизм, по которому происходит анатомическое и функциональное повреждение у пациентов с ГНД, остается неизвестным. Две предложенные теории, механическая и сосудистая (снижение притока крови к зри-

тельному нерву), не объясняют патогенез заболевания в полной мере. Это диктует необходимость выполнения структурных, функциональных и радиологических исследований в дифференциации диагноза.

Интересным и нехарактерным для ГНД было общее состояние описанного нами пациента. Прежде всего, он страдал мигренью. Однако в крупном исследовании ГНД мужчины не сообщали о мигрени, о мигрени сообщили 19,7% женщин [12]. В том же исследовании общая артериальная гипертензия не наблюдалась в анамнезе у мужчин ($\chi^2=3,47$; $p=0,06$), в отличие от нашего случая. При ГНД сообщалось об обшей гипотензии в 22,6% случаев.

Первоначально диагноз ГНД в нашем клиническом случае был заподозрен, несмотря на нормальное ВГД, по наличию кровоизлияния на диске зрительного нерва левого глаза. Распространенность кровоизлияний на диске в нормальной популяции колеблется от 0 до 1,4%, тогда как у пациентов с глаукомой и глазной гипертензией она намного выше – 2-33,4%. Кровоизлияние на диске имеет клиническое значение, поскольку его наличие является важным прогностическим фактором прогрессирования глаукомы [13].

Крупные популяционные исследования показывают, что кровоизлияния на диске зрительного нерва чаще встречаются при глаукоме с нормальным давлением, чем при глаукоме с высоким давлением. Kosior-Jarecka E. et al. (2019) обнаружили кровоизлияния в 29,5% в популяции ГНД, исследуемая группа состояла из 274 пациентов (410 глаз) европеоидной расы [12].

Патогенез кровоизлияния на диске зрительного нерва остается неясным. На уровне решетчатой пластинки склеры существуют четыре биомеханические силы: ВГД, артериальное и венозное давление, давление спинномозговой жидкости. Возникновение кровоизлияния может быть связано с патологическими изменениями или дисбалансом этих сил [14].

По данным статической периметрии нами установлена скорость уменьшения светочувствительности сетчатки. Она со-

ставляла в течение первого года для правого и левого глаза 0,87 и 1,08 децибел соответственно, в течение второго года – 1,22 и 0,77 дБ и третьего года – 1,13 и 1,66 дБ.

Существует мнение, что средняя скорость прогрессирования при ГНД составляет 0,75 дБ в год [15]. Показатели индексов светочувствительности остаются стабильным длительно при ГНД в большинстве случаев [1]. Быстрое прогрессирование, более 1,5 дБ в год, может указывать на фоновую компрессионную нейропатию, которая имела место у 40% пациентов, обследованных по этой причине [4]. Детальный анализ паттерна дефекта и скорости прогрессирования имеет решающее значение для принятия решения о том, кому следует пройти МРТ.

Примечательно, что начальные скотомы в поле зрения в нашем исследовании располагались парацентрально. Аналогичные результаты были получены Kang J.W. et al. (2015), которые обследовали 159 корейских пациентов с ГНД с ранними изменениями поля зрения и обнаружили, что частота геморрагий диска зрительного нерва была значительно выше среди пациентов с начальной центральной скотомой, чем у пациентов с начальной периферической скотомой [16].

Наиболее частой причиной экскавации диска зрительного нерва является глаукома. Тем не менее, до 20% случаев могут быть вызваны другими патологиями, при этом компрессионная нейропатия является клинически наиболее актуальной. В этом случае ранняя диагностика позволяет сохранить зрение и даже жизнь [11]. Как было показано в исследованиях, при глаукоме высокого давления риск развития другой патологии, лежащей в основе экскавации минимален [17]. Пациенты с патологическим диском при отсутствии повышенного ВГД как основного причинного фактора глаукомы наиболее подвержены риску ошибочного диагноза. Среди практикующих специалистов по глаукоме ведутся споры о показаниях к нейровизуализации у пациентов с ГНД. Многие утверждают, что такое обследование является обязательным при дифференциальной диагностике из-за риска про-

пустить опасные для жизни патологии. Однако эта стратегия, отнимающая много времени и средств, не всегда рациональна или даже возможна в загруженных медучреждениях.

В нашем кейсе мы установили незначительные ишемические изменения головного мозга по данным МРТ. Эти изменения свидетельствовали о наличии неспецифических патоморфологических паттернов, которые были представлены снижением плотности вещества мозга, признаками ишемического поражения (типа «small artery diseases») белого вещества головного мозга, участвующего в зрительном восприятии. По данным литературы, у 40% пациентов наблюдаются минимальные ишемические изменения в различных отделах головного мозга при ГНД [4, 18]. Это говорит о том, что сосудистая недостаточность в центральной нервной системе имеет некоторое отношение к патогенезу ГНД. Harris A. et al. сообщили о снижении скорости цереброваскулярного кровотока и вазореактивности у пациентов с глаукомой по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста [19]. Кроме того, по мнению некоторых авторов, ишемические поражения головного мозга могут быть в некоторой степени связаны с характером повреждения поля зрения и прогрессирования у пациентов с глаукомой [20, 21].

Еще в прошлом веке Stroman G.A. et al. при проведении МРТ головного мозга у больных с ГНД, обнаружили значимо больше диффузных ишемических изменений в зоне кровоснабжения мелкими церебральными сосудами по сравнению с контролем [22].

Kosior-Jarecka E. et al. (2020) обследовали группу пациентов из 126 человек с ГНД, средний возраст их составлял 66,7 лет, что сопоставимо с возрастом больного в нашем клиническом случае. После выполненной нейровизуализации, результаты 29 (23%) пациентов были квалифицированы как патологические, в 18 (14,2%) выявленных патологиях клиническое воздействие на зрительный путь осуществлялось путем компрессии либо масс-эффекта. Наиболее частыми патологиями головного мозга были внутри-

черепные менингиомы (3,1%), менингиомы оболочки зрительного нерва (2,4%) и глиома головного мозга (0,8%). Значительная группа патологий была локализована в гипофизе, аденомы гипофиза описаны у 4,5% пациентов. У 4,8% обследованных было диагностировано пустое турецкое седло. МРТ-исследование 1 пациента выявило пороки развития вен, клинически незначимые для зрительных путей. У одного пациента имелся каротидный кавернозный свищ с пустотами. У четырех (3,1%) пациентов наблюдались изменения в головном мозге, характерные для недавнего инсульта [4].

Мы определили объем правого и левого ЛКТ. Ранее в работе белорусских ученых (Федулов А.С. и др., 2010) было установлено, что медиана суммарного значения размеров ЛКТ у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой была меньше на 16,6% в 81,6% (у 62 из 76) случаев в сравнении с контрольной группой, что указывало на наличие нейродегенеративного процесса [23]. Более поздние исследования повторили выводы белорусских ученых. Однако работ по оценке структуры головного мозга при ГНД критически мало, и объем выборки в них не репрезентативен. В мета-анализе МРТ оценки объема и высоты латеральных колленчатых тел у больных глаукомой Hu H.J. et al. (2023) из 10 исследований 9 включали пациентов с открытоугольной глаукомой, и только одно – с ГНД [24]. А работы по ПЭТ исследованию головного мозга при ГНД и вовсе еще не были заявлены (исходя из поиска в медицинских базах данных).

Энергетический метаболизм и дисфункциональные метаболические пути транссинаптической нейродегенерации играют роль в патофизиологии глаукомы. Головной мозг является одной из самых энергоемких тканей человеческого организма, он потребляет 20% энергии, составляя всего около 2% массы тела. Потребление энергии сетчаткой находится в том же диапазоне, что и мозга. Ганглиозные клетки сетчатки обладают чрезвычайно активным метаболизмом и особенно уязвимы к энергетической недостаточности

[25]. Определение энергетического метаболизма головного мозга имеет важное значение для понимания патофизиологии глаукомы низкого давления. Была выдвинута гипотеза, что характеристики сетей внутренней связности головного мозга оптимизированы для энергетически эффективной коммуникации, то есть аномальная функциональная связность может быть связана с неоправданно высоким потреблением энергии [26].

Предыдущие работы по изучению энергетического метаболизма головного мозга выполнялись у больных с первичной открытоугольной глаукомой, без указания на ГНД [27]. Gazizova I. et al. (2020) выполнили позитронно-эмиссионное томографическое исследование головного мозга 9 больных глаукомой, было зафиксировано снижение метаболизма глюкозы в верхней теменной доле, нижней теменной доле и предклинье (внутренняя часть теменной коры) [28].

До конца не понятна и требует дальнейшего изучения роль метаболизма глюкозы в прогрессирующей гибели ганглиозных клеток сетчатки, дегенерации зрительного нерва и головного мозга при глаукоме. Знание постретинальных повреждений при ГНД может предоставить клиницистам большие возможности для диагностики и лечения заболевания.

Заключение

Подводя итог, представленный клинический случай пациента с ГНД показал важность для верификации заболевания как структурных, так и функциональных методов исследования органа зрения. Лучевые методы нейровизуализации, в том числе радионуклидное исследование, проведенное впервые, могут дать дополнительную информацию и помогут приблизиться к пониманию механизма развития глаукомной нейропатии при нормальном внутриглазном давлении в отсутствие компрессии либо масс-эффекта головного мозга.

Авторы не получали финансирование при написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Библиографический список

1. Natural history of normal-tension glaucoma / D.R. Anderson [et al.] // *Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 108, №2. – P. 247-253. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00518-2.
2. Нестеров, А.П. Глаукома. Изд. 2-е, перераб / А.П. Нестеров. – М: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 360 с.
3. Нестеров, А.П. Нормотензивная глаукома: современный взгляд на патогенез, диагностику, клинику и лечение. Ч. I / А.П. Нестеров, Ж.Ю. Алябьева // *Глаукома*. – 2005. – №3. – С. 66-75.
4. Results of neuroimaging in patients with atypical normal-tension glaucoma / E. Kosior-Jarecka [et al.] // *BioMed Research International*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 1-8. doi:10.1155/2020/9 093206.
5. Optic nerve cupping and the neuro-ophthalmologist / C.L. Fraser [et al.] // *Journal of Neuro-Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 33, №4. – P. 377-389. doi: 10.1097/WON.0000000000000080.
6. Neurophthalmological conditions mimicking glaucomatous optic neuropathy: analysis of the most common causes of misdiagnosis / D.T. Dias [et al.] // *BMC Ophthalmology*. – 2017. Vol. 17, №1. – P. 2. doi: 10.1186/s12886-016-0395-x.
7. Neuroradiologic screening in normal-pressure glaucoma: study results and literature review / I.I.K. Ahmed [et al.] // *Journal of Glaucoma*. – 2002. – Vol. 1, №4. – P. 279-286. doi: 10.1097/00061198-200208000-00002.
8. Рожко, А.А. Возможности нейровизуализации в определении роли метаболического пути нейродегенерации в патофизиологии глаукомы / А.А. Рожко // *Офтальмология. Восточная Европа*. – 2023. – Том 13, №4. – С. 386-399. doi: 10.34883/PI.2023.13.4.035.
9. Гайворонский, И.В. Анатомия центральной нервной системы. Краткий курс. Изд. 4-е, дополнен. и исправл / И.В. Гайворонский, Г.И. Ничипорук. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014. – 108 с.
10. Von Graefe, A. Amaurose mit sehnervenexcauation / A. Von Graefe // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 1857. – Vol. 3. – P. 484.
11. Schnabel, W. Klinische daten zur entwicklungsgeschichte der glaucomatosen / W. Schnabel // *Zeitschr Augenheilkd*. – 1908. – Vol. 19. – P. 335.
12. Disc haemorrhages in Polish Caucasian patients with normal tension glaucoma / E. Kosior-Jarecka [et al.] // *Acta Ophthalmol*. – 2019. – Vol. 97. – P. 68-73. doi: 10.1111/aos.13848
13. Killer, H. Normal tension glaucoma: review of current understanding and mechanisms of the pathogenesis / H. Killer, A. Pircher // *Eye*. – 2018. – Vol. 32. – P. 924-930. doi: 10.1038/s41433-018-0042-2.
14. Optic disc hemorrhages in a population with and without signs of glaucoma / P.R. Healey [et al.] // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 105. – P. 216-223.
15. Shields, M.B. Normal-tension glaucoma: is it different from primary open-angle glaucoma? / M.B. Shields // *Current Opinion in Ophthalmology*.

gy. – 2008. – Vol. 19, №1. – P. 85-88. doi: 10.1097/ICU.0b013e3282f3919b

16. Kang, J.W. Comparison of risk factors for initial central scotoma versus initial peripheral scotoma in normal-tension glaucoma / J.W. Kang, B. Park, B.J. Cho // Korean J Ophthalmol. – 2015. – Vol. 2. – P. 102-108.

17. Frequency of asymmetric visual field defects in normal-tension and high-tension glaucoma / D. Poinoosawmy [et al.] // Ophthalmology. – 1998. – Vol. 105, №6. – P. 988-991. doi: 10.1016/S0161-6420(98)96049-3.

18. Silent cerebral infarct and visual field progression in newly diagnosed normal-tension glaucoma: a cohort study / D.Y.L. Leung [et al.] // Ophthalmology. – 2009. – Vol. 116, №7. – P. 1250-1256. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.02.003.

19. Reduced cerebrovascular blood flow velocities and vasoreactivity in open-angle glaucoma / A. Harris [et al.] // American Journal of Ophthalmology. – 2003. – Vol. 135, №2. – P. 144-147. doi: 10.1016/S0002-9394(02)01927-X.

20. Leung, D.Y.L. Normal-tension glaucoma: current concepts and approaches – A review / D.Y.L. Leung, C.C. Tham // Clin Exp Ophthalmol. – 2022. – Vol. 50, №2. – P. 247-259. doi: 10.1111/ceo.14043.

21. Рожко, Ю.И. Взаимосвязь метаболических и гемодинамических нарушений с морфологическими и функциональными офтальмологическими взаимоотношениями у больных первичной глаукомой / Ю.И. Рожко // Клиническая офтальмология. – 2009. – №4. – С. 117-122.

22. Magnetic resonance imaging in patients with low-tension glaucoma / G.A. Stroman [et al.] // Arch Ophthalmol. – 1995. – Vol. 113, №2. – P. 168-172. doi: 10.1001/archophth.1995.01100020050027.

23. Нейровизуализационные паттерны головного мозга при глаукоме / А.С. Федулов [и др.] // Офтальмология в Беларуси. – 2010. – Т. 1, №4. – С. 75-83.

24. Magnetic resonance imaging assessment of the lateral geniculate nucleus volume and height in patients with glaucoma: a meta-analysis / H.J. Hu [et al.] // Int J Ophthalmol. – 2023. – Vol. 16, №4. – P. 638-644. doi: 10.18240/ijo.2023.04.19.

25. Liu, H. Energy metabolism in the inner retina in health and glaucoma / H. Liu, V. Prokosch // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22, №7. – P. 3689. doi: 10.3390/ijms22073689.

26. Wig, G.S. Segregated systems of human brain networks / G.S. Wig // Trends Cogn Sci. – 2017. – Vol. 21, №12. – P. 981-996. doi: 10.1016/j.tics.2017.09.006.

27. Cerebral glucose metabolism in the striate cortex positively correlates with fractional anisotropy values of the optic radiation in patients with glaucoma / H. Murai [et al.] // Clin Exp Ophthalmol. – 2015. – Vol. 43, №8. – P. 711-719. doi: 10.1111/ceo.12543.

28. The first positron emission tomography study of the brain of patients with glaucoma / I. Gazizova [et al.] // NeuroQuantology. – 2020. – Vol. 18, №10. – P. 6-12. doi: 10.14704/nq.2020.18.10.NQ20226.

A.A. Rozhko, I.R. Gazizova

COMBINATION OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL OPHTHALMOLOGICAL AND RADIOLOGICAL METHODS FOR DIFFERENTIATING NORMAL-TENSION GLAUCOMA: CLINICAL CASE

Glaucoma is only partially associated with increased intraocular pressure. Normal-tension glaucoma (NTG) is a form of open-angle glaucoma in which optic nerve damage and visual field defects are present despite a baseline intraocular pressure of less than 21 mmHg. The exact mechanism by which anatomical and functional damage occurs remains unknown in patients with NTG. The proposed theories, mechanical and vascular, do not fully explain the pathogenesis of the disease. This dictates the need to perform both structural and functional ophthalmological and radiological diagnostic methods in differentiating the diagnosis. The authors analyzed a clinical case of NTG in 66-year-old patient over 3-year period of the disease. The results presented in the article allow us to conclude that traditional ophthalmological examinations remain relevant. Energy metabolism and dysfunctional neurodegeneration metabolic pathways play a role in the pathophysiology of NTG. The role of cerebral glucose metabolism is not fully understood and requires study in NTG. It may provide clinicians with additional opportunities for diagnosing and treating the disease.

Key words: *normal-tension glaucoma, normal intraocular pressure, brain, ischemia, neurodegeneration, glucose metabolism, neuroimaging, magnetic resonance imaging, X-ray computed tomography, positron emission tomography*

Поступила 04.04.24